

CARACTERÍSTICAS E DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS INFECÇÕES CAUSADAS PELO HANTAVÍRUS - REVISÃO INTEGRATIVA

CHARACTERISTICS AND LABORATORY DIAGNOSIS OF INFECTIONS CAUSED BY HANTAVIRUS - INTEGRATIVE REVIEW

PAIVA, Felipe Augusto Matsuura¹
CARDOSO, Alessandra Marques²

1- Acadêmico do Curso de Biomedicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia-GO, Brasil.
2- Biomédica, Mestra e Doutora em Medicina Tropical, Professora da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Professora da Faculdade da Polícia Militar, Servidora da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás. Goiânia-GO, Brasil. Contato: alemарques5@yahoo.com.br

RESUMO

Introdução: A hantavirose é uma zoonose de distribuição mundial que utiliza como vetores roedores, musaranhos, toupeiras e morcegos. Os sintomas da infecção pelo hantavírus assemelham-se aos de diversas doenças, por isso o diagnóstico laboratorial é crucial para o tratamento precoce. **Objetivo:** Realizar uma revisão da literatura sobre as características e diagnóstico laboratorial da hantavirose. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com base no modelo PRISMA, com seleção de estudos nas bases de dados Portal de Periódicos da Capes, PubMed/Medline, SciELO, ScienceDirect e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram empregados os descritores: hantavírus, diagnóstico laboratorial, exames e zoonose, em português e inglês, no período de 2015 a 2022, sendo selecionados 19 artigos científicos em atendimento aos critérios de inclusão. **Resultados e Discussão:** Diversas técnicas diagnósticas podem ser empregadas em casos de hantavirose, sendo a biologia molecular a mais empregada, conjuntamente com a imunologia. Há outros recursos utilizados para monitoramento e evolução da doença, como a bioquímica, a hematologia e a imagenologia. Para a ocorrência de hantavirose é necessário um ambiente propício, clima específico e contato com hospedeiro suscetível, podendo evoluir para quadros assintomáticos ou sintomáticos com complicações graves. **Conclusão:** O diagnóstico dessa doença é desafiador e requer investigação detalhada que inclua a sintomatologia do paciente, o histórico de exposição a animais reservatórios e os resultados de exames laboratoriais. Como desfechos negativos da hantavirose incluem-se a febre hemorrágica com síndrome renal, a síndrome pulmonar por hantavírus e o óbito.

PALAVRAS-CHAVE: Hantavírus; Técnicas de laboratório clínico; Zoonoses virais.

ABSTRACT

Introduction: Hantavirus is a worldwide distributed zoonosis that uses rodents, shrews, moles and bats as vectors. The symptoms of hantavirus infection resemble those of many diseases, so laboratory diagnosis is crucial for early treatment. **Objective:** The present study aimed to conduct a literature review on the characteristics and laboratory diagnosis of hantavirus. **Methods:** This is an integrative literature review based on the PRISMA model, with a selection of studies in the Capes Portal de Periódicos, PubMed/Medline, SciELO, ScienceDirect and Virtual Health Library databases, using the descriptors: hantavirus, laboratory diagnosis, exams, and zoonosis, in portuguese and english, from 2015 to 2022, and nineteen scientific articles that met the inclusion criteria were selected. **Results and Discussion:** Several techniques can be used in cases of hantavirus, with molecular biology being the most evidenced along with immunology. There are other parameters that are used for monitoring and evolution of the disease, such as biochemistry, hematology, and imaging. For the hantavirus disease, an adequate environment, specific climate and contact with a susceptible host are necessary, which may lead to asymptomatic conditions or symptoms with more serious complications. **Conclusion:** The diagnosis of this disease is challenging and requires detailed investigation that includes the patient's symptoms, the history of exposure to reservoir animals and the results of laboratory tests. Negative outcomes of hantavirus infection include hemorrhagic fever with renal syndrome, hantavirus pulmonary syndrome, and death.

KEYWORDS: Hantavirus; Clinical laboratory techniques; Viral zoonoses.

INTRODUÇÃO

O *Orthohantavirus* pertence à família *Hantaviridae*, ordem *Bunyvirales*, e possui uma estrutura viral de RNA formada por um envelope lipídico de formato esférico ou oval, medindo de 80 a 120 nm, sendo o genoma constituído por três segmentos de um RNA de polaridade negativa de fita simples, possuindo ao total 41 subespécies com genótipos distintos do mesmo vírus¹. A principal cepa do patógeno é denominada *Orthohantavirus de*

Seul (SEOV), possuindo distribuição geográfica mundial, sendo mais comum em ratos machos, o único transmissível de humano para humano, e uma letalidade maior do que a Covid-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2^{2,3}.

A hantavirose é uma zoonose que possui como reservatórios roedores, musaranhos, toupeiras e morcegos, sendo o principal vetor o rato pigmeu de calda longa. A via de transmissão se dá pelo contato com alimentos, aerossóis ou poeira contaminados com urina, fezes e saliva dos animais infectados com o vírus. Por consequência, uma vez que o hantavírus é transmitido ao ser humano, ocorre a infecção denominada hantavirose^{2,4}.

O processo de patogênese se desenvolve pela agressão do vírus às células endoteliais e aos monócitos/macrófagos, em paralelo haverá a estimulação da citocina pleiotrópica interferon, que tem como função a comunicação intracelular frente ao vírus³. O patógeno possui um período de incubação que varia de 7 a 39 dias, gerando quadros assintomáticos ou complicações mais características, como a febre hemorrágica com síndrome renal (HFRS) e a síndrome pulmonar por hantavírus (HPS), seguido de episódios de insuficiência respiratória, que podem evoluir para choques circulatórios com acometimento do miocárdio².

A síndrome renal apresenta período de incubação de 2 a 3 semanas, acompanhada de quadro clínico com cinco fases que incluem períodos febris, hipotensos, oligúricos, diuréticos e convalescentes, podendo evoluir para nefropatia epidêmica e, ainda, pode resultar em uma forma mais grave por insuficiência renal e choque circulatório. Já na síndrome pulmonar, o período de incubação é de 7 a 45 dias e a incidência é maior em indivíduos do sexo masculino, com a presença de sintomas como febre, mialgia, tosse, dispneia, diarreia e sudorese. A progressão rápida para choque ou desconforto respiratório pode ocorrer em poucas horas, podendo ser necessário suporte ventilatório ou circulatório. Os sintomas da infecção pelo hantavírus assemelham-se aos de diversas doenças, por isso o diagnóstico laboratorial é crucial para o tratamento precoce^{5,6}.

O diagnóstico laboratorial da hantavirose é realizado por meio de diversas técnicas, sendo mais frequentemente empregado o rastreamento sorológico de anticorpos específicos

usando ensaio imunoenzimático (ELISA), o qual baseia-se em reações antígeno-anticorpo. Outros recursos diagnósticos podem ser empregados, como métodos de biologia molecular, exames de imagem, bioquímica, hematologia, imunologia e imuno-histoquímica^{2,7-8}. Neste contexto, o presente estudo objetivou realizar uma revisão integrativa da literatura sobre as características e diagnóstico laboratorial da hantavirose.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

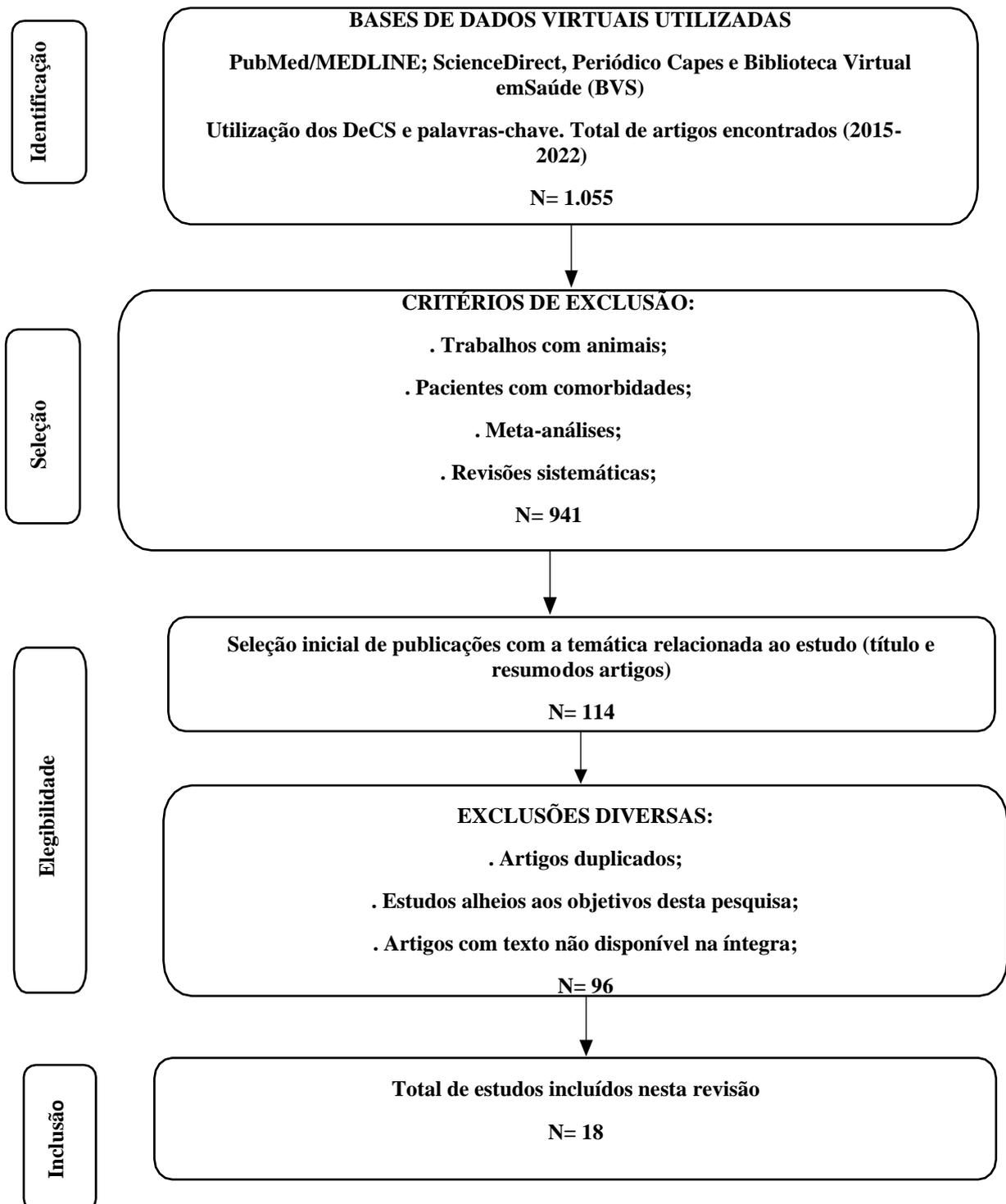
Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, seguindo os critérios do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), através de uma seleção sistematizada em quatro etapas, sendo elas: identificação, seleção, elegibilidade e inclusão⁹.

Foram utilizadas as bases de dados: Portal de Periódicos da Capes, PubMed/Medline, SciELO, ScienceDirect e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) com combinações múltiplas por meio dos operadores booleanos “AND” e “OR” entre os termos: hantavírus, diagnóstico laboratorial, exames e zoonose.

Foram adotados como critérios de inclusão: texto completo, nos idiomas português, inglês e espanhol, no período de 2015 a 2022, artigos de pesquisa, ensaios clínicos e teste controlado e aleatório, com o tema principal: as características do hantavírus e seu diagnóstico laboratorial. Os critérios de exclusão adotados foram: trabalhos com animais e meta-análises.

Foram encontrados inicialmente 1.055 artigos, sem filtros. Após aplicação dos critérios de exclusão e remoção de 941 estudos, foi realizada a leitura do título e resumo de 114 artigos. Após leitura minuciosa e exclusão de estudos duplicados, de um total de 95 artigos foram selecionados 19 para leitura integral, os quais se encaixaram nos critérios de inclusão dentro do tema proposto. O processo de seleção dos artigos encontra-se sumarizado na figura 1.

Figura 1. Fluxograma baseado no modelo PRISMA com os resultados da seleção dos artigos científicos.



Fonte: Próprios autores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A figura 2 apresenta os objetivos e os principais achados obtidos durante a revisão da literatura. A apresentação dos estudos encontra-se em ordem crescente da cronologia de publicação nos países: Turquia, Suíça, Eslovênia, EUA, Chile, China, Bélgica, Brasil, Bolívia, Cazaquistão, Canadá e Argentina.

Figura 2. Apresentação dos objetivos e principais achados na revisão da literatura.

REFERÊNCIAS/ANO	PAÍSES	OBJETIVOS DOS ESTUDOS	PRINCIPAIS ACHADOS	DESEFECHOS
Sevencan F, <i>et al.</i> , 2015 ⁵	Turquia	Investigar a presença de anticorpos para hantavírus em pacientes que apresentaram achados clínicos e laboratoriais potencialmente associados à infecção por hantavírus antes da epidemia em Bartin, em 2009.	Exames apresentados: ELISA comercial anti-Hantavírus IgG e IgM e ensaios de immunoblotting e FRNT. Outros parâmetros utilizados: Ureia e Creatinina.	NA
Kuenzli AB, <i>et al.</i> , 2018 ¹⁰	Suíça	Descrever o caso clínico e as medidas terapêuticas de controle de infecção de dois pacientes diagnosticados com hantavírus dos Andes.	Exames apresentados: RT-PCR, sorologia positiva de imunoglobulina IgM e IgG para o hantavírus Andes. Outros parâmetros utilizados: Creatinina, AST, ALT, TFG, Ureia, PCR, Procalcitonina, CPK, PH arterial, Hemograma, TP, TTPa, Fibrinogênio e D-dímero.	Recuperação do paciente 1, sem complicações com tratamento de suporte. Enquanto a paciente 2 teve sua recuperação com múltiplas fasciotomias da perna direita, com amputação de 3 dedos, suporte de ventilação e terapia renal.
Pal E, <i>et al.</i> , 2018 ⁴	Eslovênia	Obter informações detalhadas sobre a dinâmica da febre hemorrágica com síndrome renal, analisando resultados sequenciais de parâmetros clínicos e laboratoriais selecionados em pacientes com HFRS causada por infecção por hantavírus.	Exames apresentados: Hemograma, Creatinina Sérica, TFG, ALT, PCR, TP e TTPa.	Óbito de 1 paciente de um dos grupos de estudo.

Clement J, <i>et al.</i> , 2019 ¹¹	EUA	Descrever as características clínicas e laboratoriais menos conhecidas para ajudar a melhorar a subnotificação do hantavírus.	Exames apresentados: Proteinúria e Microhematúria.	NA
Fernando R, <i>et al.</i> , 2019 ¹²	EUA	Relatar um caso de infecção por ortohantavírus de Nova York em uma mulher que apresentou insuficiência renal e hemorragia.	Exames apresentados: ELISA IgM e IgG, com presença de anticorpo de reação, PCR de transcrição reversa. Outros parâmetros utilizados: Hemograma, PCR, AST, ALT, Creatinina, VHS, DHL, Procalcitonina, Punção Lombar, Glicemia, Proteínas, Proteinúria, Microhematúria, Radiografia do Tórax e Tomografia Computadorizada.	Recuperação da paciente após 26 dias de infecção. Teve acompanhamento de terapia anticonvulsivante.
Nunes BTD, <i>et al.</i> , 2019 ¹³	Brasil	Apresentar o desenvolvimento de ensaios de RT-qPCR e semi nested RT-PCR para diagnóstico de hantavírus.	Exames apresentados: ELISA-IgM, RT-PCR, RT-qPCR e semi nested RT-PCR.	NA
Opazo M, <i>et al.</i> , 2019 ⁸	Chile	Identificar critérios laboratoriais como fatores preditivos de síndrome cardiopulmonar em pacientes com suspeita de infecção por hantavírus.	Exames apresentados: Hematócrito, Imunoblastos, AST/TGO, TTPa e Contagem de Plaquetas.	NA
Zhang L, <i>et al.</i> , 2019 ¹⁴	China	Relatar dois casos atípicos de HFRS em crianças sem manifestações distintas e com a doença evoluindo clinicamente.	Exames apresentados: Método de captura de IgM ELISA e RT-PCR. Outros parâmetros utilizados para as complicações descritas:	Recuperação do paciente 1 e 2 sem complicações e com tratamento de suporte.

			Hemograma, ALT, AST, DHL, ALB, Ferritina, TFG, Proteinúria e Hematúria.	
Clement J, <i>et al.</i> , 2020 ³	Bélgica	Apresentar uma pesquisa em todos os aspectos da hantavirologia: ecologia; patogênese e respostas imunes; filogenia, replicação e morfogênese do vírus; epidemiologia; vacinas, terapêutica e prevenção; e aspectos clínicos e diagnósticos.	Exames apresentados: MNT de painel viral; Glicosúria, KIM-1 ELISA, RT-PCR e PCR de 30 ciclos e uma abordagem multiplex-primer.	NA
Escalera-Antezana JP, <i>et al.</i> , 2020 ¹⁵	Bolívia	Relatar os achados de 40 casos de infecção humana por hantavírus em Santa Cruz e Tarija.	Exames apresentados: ELISA para anticorpos IgM de hantavírus.	Óbito de 6 pacientes.
Tukhanova N, <i>et al.</i> , 2020 ¹	Cazaquistão	Investigar a soroprevalência de infecções por <i>orthohantavírus</i> em pacientes com febre de origem desconhecida em duas regiões, Almaty e Kyzylorda.	Exames apresentados: Anticorpos IgG e IgM de orthohantavírus por ELISA, Immunoblotting, Testes de Imunofluorescência Indireta (IIFT) e RT-PCR.	NA
Warner BM, <i>et al.</i> , 2020 ⁸	Canadá	Revisar aspectos críticos da epidemiologia do vírus SNV e a ecologia, biologia e genética do HCPS no Canadá.	Exames apresentados: RT-PCR.	NA
İnce N, <i>et al.</i> , 2021 ¹⁶	Turquia	Determinar o papel da proporção de leucócitos no sangue periférico no diagnóstico diferencial da doença por hantavírus.	Exames apresentados: Hemograma e seus valores de leucócitos, hemoglobina, hematócrito e plaquetas.	Óbito de 1 paciente.

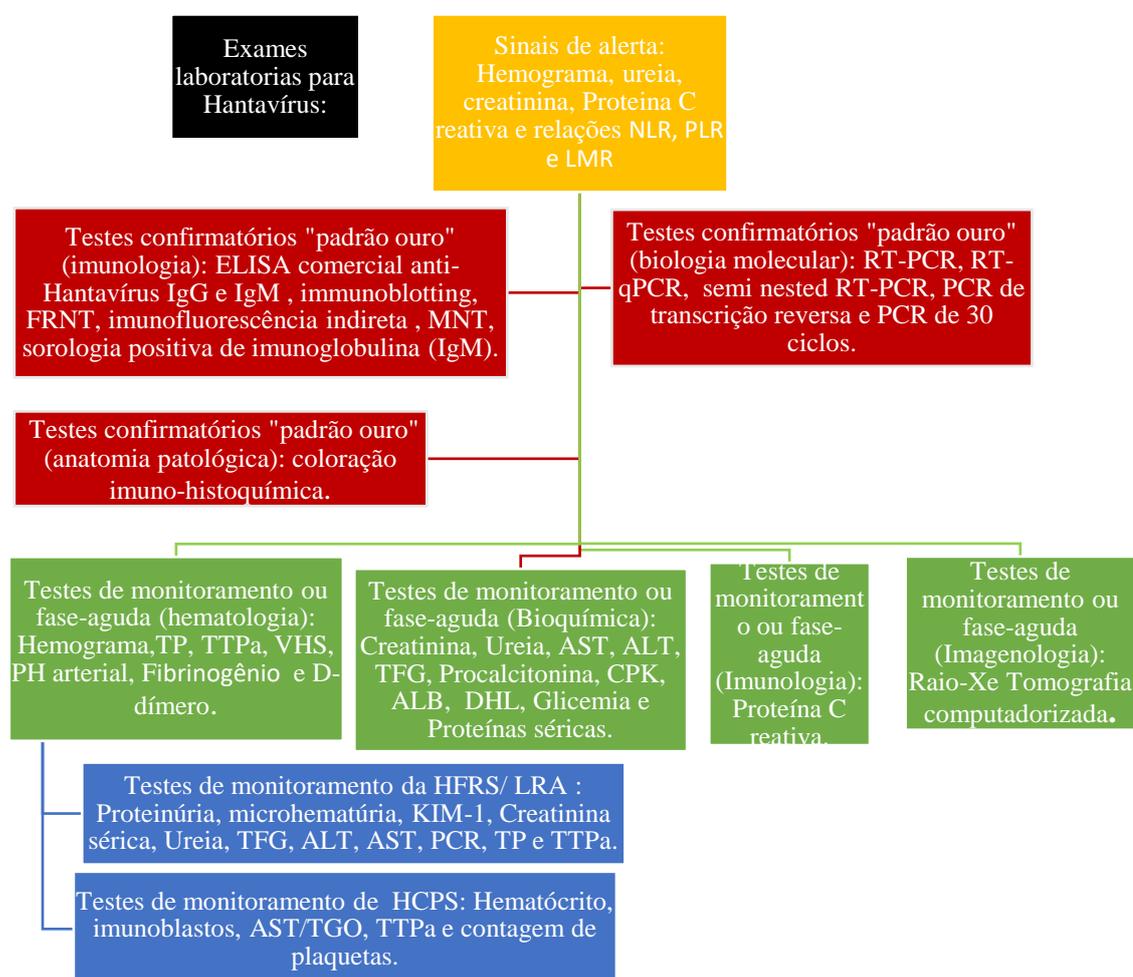
Coelho R, <i>et al.</i> , 2022 ⁶	Argentina	Descrever o caso de um paciente com síndrome respiratória aguda grave por Covid-19 e síndrome pulmonar por hantavírus (HPS).	Exames apresentados: IgM e IgG específicos por ELISA e PCR quantitativa de transcrição reversa no sangue.	Recuperação do paciente sem complicações e com tratamento de suporte.
---	-----------	--	---	---

Fonte: Próprios autores.

Legendas: NA = Não se aplica; **ELISA** = Teste sorológico imunoenzimático; **FRNT** = Teste de neutralização de redução de foco; **RT-PCR** = Reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa; **AST** = Aspartato aminotransferase; **ALT** = Alanina aminotransferase; **TFG** = Taxa de filtração glomerular; **PCR** = Proteína C reativa; **CPK** = Creatinofosfoquinase; **PH** = Potencial hidrogeniônico; **TP** = Tempo de protrombina; **TTPa** = Tempo de tromboplastina parcial ativado; **HFRS** = Febre hemorrágica com síndrome renal; **LRA** = Lesão renal aguda; **VHS** = Velocidade de hemossedimentação; **DHL** = Desidrogenase láctica; **RT-qPCR** = Transcrição reversa quantitativa seguida de reação em cadeia da polimerase; **PUUV** = Ortohanavírus puumala; **HCPS** = Síndrome cardiopulmonar por hantavírus; **ALB** = Albumina; **MNT** = Teste de microneutralização de alto rendimento; **KIM-1** = Molécula de lesão renal-1; **FOI** = Febre de origem desconhecida; **IIFT** = Testes de imunofluorescência indireta; **NLR** = Relação neutrófilos/linfócitos; **PLR** = Relação plaquetas/linfócitos; **LMR** = Relações linfócitos/monócitos.

A figura 3 esquematiza os principais exames empregados em casos de suspeita de infecção por hantavírus, divididos por triagem para primeiros indícios e testes aplicados para diagnóstico confirmatório da doença e, ainda, os parâmetros para monitoramento agudo e demais complicações geradas da hantavirose.

Figura 3. Exames para diagnóstico de casos de hantavirose.

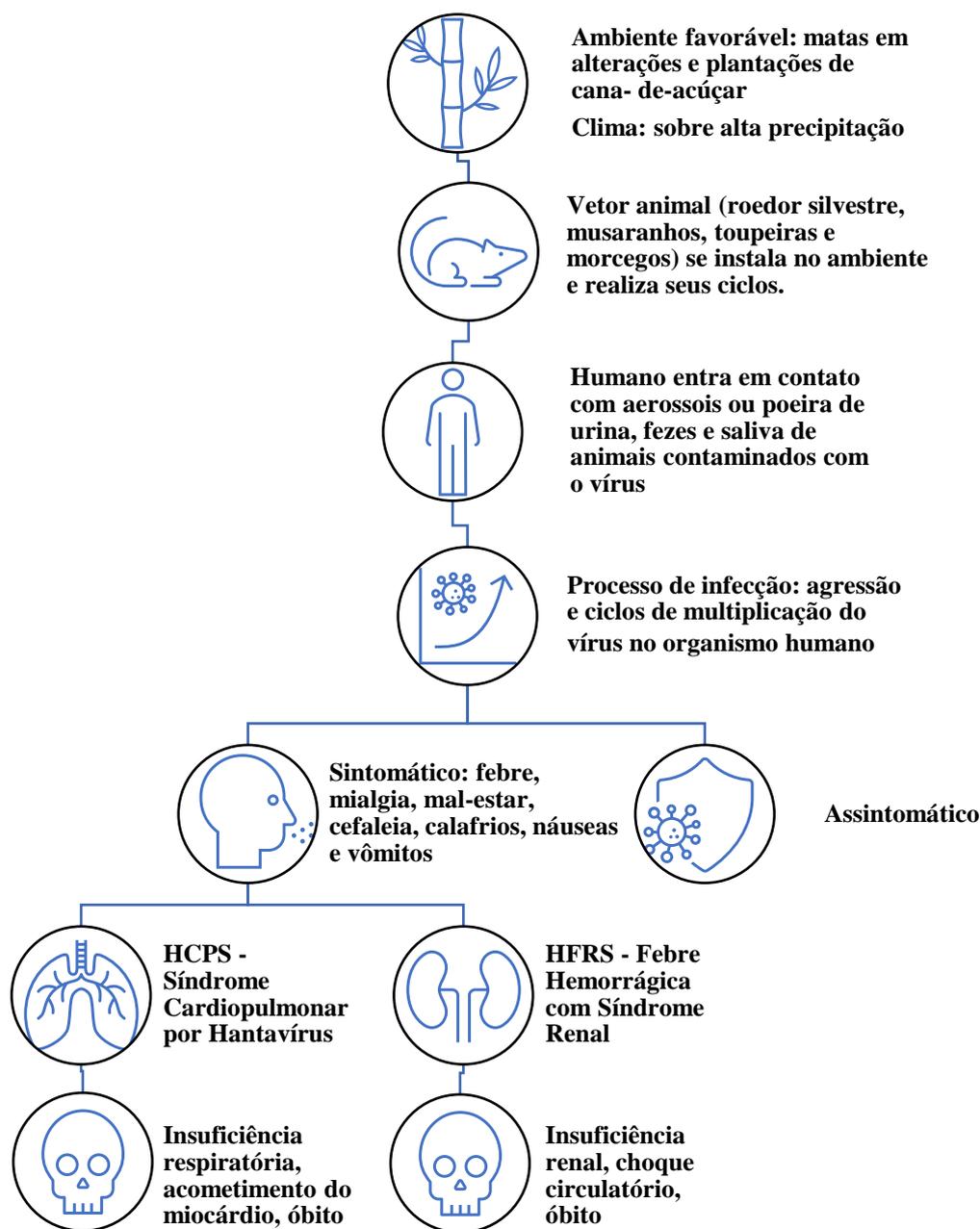


Fonte: Próprios autores.

Legendas: NLR = Relação neutrófilos/linfócitos; PLR = Relação plaquetas/linfócitos; LMR = Relações linfócitos/monócitos; VHS = Velocidade de hemossedimentação; ELISA= Teste sorológico imunoenzimático; FRNT = Teste de neutralização de redução de foco; MNT = Teste de microneutralização de alto rendimento; RT-PCR = Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase; RT-qPCR = Transcrição reversa quantitativa seguida de reação em cadeia da polimerase; TP = Tempo de protrombina; TTPa = Tempo de tromboplastina parcial ativado; AST = Aspartato aminotransferase; ALT = Alanina aminotransferase; TFG = Taxa de filtração glomerular; CPK = Creatinofosfoquinase; ALB = Albumina; DHL = Desidrogenase láctica; KIM-1 = Molécula de lesão renal-1; HFRS = Febre hemorrágica com síndrome renal; LRA = Lesão renal aguda; HCPS = Síndrome cardiopulmonar por hantavírus.

A figura 4 ilustra o ciclo de infecção do hantavírus, desde a participação do animal vetor no meio ambiente, o contato do vírus com o hospedeiro humano, o processo de patogênese e as eventuais complicações resultantes da evolução da doença.

Figura 4. Ciclo epidemiológico de transmissão do hantavírus e evolução clínica da hantavirose.



Fonte: Próprios autores.

Relação entre o meio ambiente e os reservatórios de hantavírus

A hantavirose é uma zoonose que utiliza vários animais como reservatório, sejam eles musaranhos, toupeiras ou morcegos. Entretanto, o mais sinérgico deles é representado pelos ratos silvestres como o Arvicolinae e o Muriaé¹. Apesar deste roedor ser comum em matas mais densas na América do Sul, a epidemiologia se dá por consequência de alterações ambientais. O estudo de Terças-Trettel *et al.*¹⁷ retrata que a constante atividade de mineração no Brasil, especificamente na Amazônia legal, causa grandes mudanças no ambiente, o que leva roedores reservatórios infectados, que se encontram nessa região, a migrarem e realizarem seus ciclos de vida próximo de povoados ou cidades.

A pesquisa realizada por Prist *et al.*¹⁸ aponta que fatores ecológicos e antropogênicos têm grande influência na elevação da incidência de doenças em todo o mundo, a composição e a configuração da paisagem, como exemplo, podem afetar a incidência de doenças alterando interações, abundância, vetores e hospedeiro. A fragmentação do habitat e a diminuição do tamanho deste, aumentam o risco de transmissão da hantavirose no Panamá. A hipótese apontada é de que a perda florestal e a mudança antrópica da paisagem, como consequência da conversão de habitats naturais para áreas agrícolas, podem aumentar a prevalência de hantavírus em espécies de reservatórios. Este efeito é decorrente de espécies que são geralmente generalistas de habitat, que podem tolerar e se adaptar às mudanças ecológicas, sendo favorecido em ambientes perturbado.

A abundância da população de roedores hospedeiros e a dinâmica de transmissão do hantavírus podem ser afetadas pelo clima. Devido à alta precipitação que aumenta o crescimento da vegetação, a densidade de roedor, a probabilidade de encontros humano-roedor e, como resultado, a transmissão de hantavírus. Além de impactar nas taxas de reprodução e sobrevivência dos pequenos roedores, a temperatura também pode afetar o tempo de contágio do vírus no ambiente¹⁸.

Prist *et al.*¹⁸ ressaltam que as plantações de cana-de-açúcar suportam maior número de roedores do que outros ecossistemas, sejam naturais ou agrícolas. Nos últimos anos, o

cultivo da cana-de-açúcar tornou-se cada vez mais mecanizado em decorrência da legislação que restringe as queimadas antes da colheita. Essas mudanças no modo predominante de colheita podem ter reduzido esse número de roedores que eram atingidos por essas queimadas, aumentando o tamanho da população e, como resultado, aumentando o risco de infecção por hantavírus. Por fim, o estudo mostrou que a maioria das pessoas afetadas pelo hantavírus se dedica a atividades agrícolas ou florestais.

Padrão empregado para diagnóstico confirmatório da hantavirose

Na pesquisa feita por Sevenscan *et al.*⁵, onde foram avaliados 84 pacientes com suspeita de hantavirose, o diagnóstico foi realizado por meio de kit comercial de teste sorológico imunoenzimático (ELISA) IgG e IgM e imunoblotting. Sendo detectadas 10 amostras positivas, apesar de apenas 7 serem confirmadas por teste de neutralização de redução de foco. No caso relatado por Fernando *et al.*¹², o paciente foi diagnosticado positivo para hantavírus, por meio de ELISA IgM e IgG, com auxílio da reação em cadeia da polimerase (PCR) de transcrição reversa para confirmatório do RNA de Orthohantavirus. Zhang *et al.*¹⁴ descreveram dois casos clínicos envolvendo um casal que, após uma viagem, começou a apresentar sintomatologia de hantavirose, após uma clínica complicada, ambos foram confirmados para hantavírus pelo método de captura de IgM ELISA.

Na pesquisa feita por Escalera-Antezana *et al.*¹⁵, tendo como base 40 pacientes, de duas regiões, Santa Cruz e Tarija, o confirmatório foi por ELISA para anticorpos IgM de hantavírus. No estudo de caso controle de Tukhanova *et al.*¹, dos 802 investigados, foram rastreadas 178 amostras quanto à presença de anticorpos da classe IgG e 4 amostras para IgM de ortohantavírus por ELISA. As amostras positivas foram posteriormente testadas por imunoblotting e testes de imunofluorescência indireta para sorotipagem do ortohantavírus. No estudo de Nunes *et al.*¹³, também é enfatizado o uso comum do método de ELISA associado ao método de Reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR), como “padrão ouro”, além de analisar a Transcrição reversa quantitativa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-qPCR) e semi nested RT-PCR como

técnicas mais sensíveis e específicas, evitando reações cruzadas ou amostras não detectáveis para diagnosticar laboratorialmente hantavírus.

Os autores, em concordância, apresentaram casos de pacientes em grande ou pequena escala, com sinais e sintomas de hantavirose, que foram diagnosticados por método de ELISA, mas sempre com auxílio de uma técnica complementar. Outros parâmetros para auxílio diagnóstico e monitoramento da evolução da hantavirose

Para o quadro laboratorial de hantavirose não existem apenas os recursos de ensaio imunoenzimático ou biologia molecular. Outros parâmetros podem ser úteis, como destacado no estudo realizado por Kuenzli *et al.*¹⁰, onde foram utilizados exames de bioquímica e hematologia para acompanhar a evolução da infecção, a saber: creatinina, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), Taxa de filtração glomerular (TFG), ureia, PCR, procalcitonina, creatinofosfoquinase (CPK), pH arterial, hemograma, Tempo de protrombina (TP), Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPa), Fibrinogênio e D-dímero. Na pesquisa de Fernando *et al.*¹² para acompanhamento do paciente com hantavirose foram empregados: hemograma, PCR, AST, ALT, creatinina, Velocidade de Hemossedimentação (VHS), Desidrogenase lática (DHL), procalcitonina, glicemia, proteínas séricas, para identificação inicial do quadro. Enquanto no trabalho feito por Zhang *et al.*¹⁴, os parâmetros como hemograma, ALT, AST, DHL, Albumina (ALB), ferritina, TFG, proteinúria e hematúria foram utilizados para identificação primária da doença e para sua fase aguda da infecção.

Marcadores eficientes para monitoramento da HFRS e HCPS

Nos estudos de Clement *et al.*¹¹ e Fernando *et al.*¹², com o objetivo de analisar e monitorar a febre hemorrágica com síndrome renal e prever lesões renais agudas, os autores ressalvaram que ureia e creatinina são menos específicos, enquanto proteinúria e microhematúria, apesar de transitórias, apresentam-se como marcadores eficientes nesta tarefa. Enquanto Clement *et al.*³ relataram que a glicosúria pode avaliar o extravasamento capilar proveniente da febre hemorrágica com síndrome renal (HFRS), e que para lesões

renais o melhor marcador seria a proteína de membrana do tipo 1 (KIM-1). Na pesquisa de Pal *et al.*⁴, outros parâmetros foram empregados para essa avaliação, tais como TFG, ALT, PCR, TP e TTPa, justificando seu uso.

Para avaliação e monitoramento da síndrome cardiopulmonar por hantavírus (HCPS), o estudo realizado por Opazo *et al.*⁸, evidencia cinco parâmetros eficientes: hematócrito, imunoblastos, AST, TTPa e contagem de plaquetas. A combinação ideal recomendada pelos autores é a avaliação do hematócrito associada à contagem de plaquetas e a dosagem de AST com sensibilidade de 90,01% e especificidade de 81,63%.

Diagnóstico diferencial da hantavirose

Alguns autores buscaram formas alternativas de diagnóstico para a hantavirose ou parâmetros que possam indicar a doença, como no estudo de Sevenscan *et al.*⁵, onde evidenciaram que na formação inicial do diagnóstico de hantavirose a ureia e creatinina, são marcadores que podem apontar sim para uma suspeita quanto à infecção, principalmente de complicações como febre hemorrágica com síndrome renal. Já no estudo de Ince *et al.*¹⁶ é apresentada uma metodologia com base no hemograma, porém analisando seus índices, como a relação neutrófilos/linfócito (NLR), a relação plaquetas/linfócitos (PLR) e a relação linfócitos/monócitos (LMR), a fim de servir como diagnóstico diferencial de baixo custo para pacientes que apresentam sintomatologia que se assemelha à hantavirose e para hospitais de menor porte.

CONCLUSÃO

Existe uma estreita relação entre o meio ambiente e os reservatórios de hantavírus, ou seja, fatores ecológicos e antropogênicos exercem grande influência na ocorrência da hantavirose. O diagnóstico dessa doença é desafiador e requer investigação detalhada que inclua a sintomatologia do paciente, o histórico de exposição a animais reservatórios e os resultados de exames laboratoriais nas áreas de biologia molecular, imunologia, bioquímica e hematologia, além de exames de imagem. Como desfechos negativos da

hantavirose incluem-se a febre hemorrágica com síndrome renal, a síndrome pulmonar por hantavírus e o óbito.

REFERÊNCIAS

1. Tukhanova N, Shin A, Abdiyeva K, Turebekov N, Yeraliyeva L, Yegemberdiyeva R, et al. Serological investigation of orthohantaviruses in patients with fever of unknown origin in Kazakhstan. *Zoonoses Public Health*. 2020;67(3):271-9.
2. López R, Espinoza M, Graf J, Mertz G, Ferrés M, Calvo M, et al. Proteinuria in Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome: A Frequent Finding Linked To Mortality. *Int J Infect Dis*. 2021;110:466-8.
3. Clement J, Ahlm C, Avšič-Županc T, Botten J, Chandran K, Jonsson C, et al. Meeting report: Eleventh International Conference on Hantaviruses. *Antiviral Res* [Internet]. 2020;176(January):104733. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104733>
4. Pal E, Korva M, Rus KR, Kejžar N, Bogovic P, Kurent A, et al. Sequential assessment of clinical and laboratory parameters in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *PLoS One*. 2018;13(5):1-12.
5. Sevenscan F, Gözalan A, Uyar Y, Kavakli I, Türkyilmaz B, Ertek M, et al. Serologic investigation of hantavirus infection in patients with previous thrombocytopenia, and elevated urea and creatinine levels in an epidemic region of Turkey. *Jpn J Infect Dis*. 2015;68(6):488-93.
6. Coelho R, Periolo N, Duhalde C, Alonso D, Bellomo C, Corazza M, et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome in a COVID-19 Patient, Argentina, 2020. 2022;28(4):4-6.
7. Yoshimatsu K, Arikawa J. Serological diagnosis with recombinant N antigen for hantavirus infection. *Virus Res* [Internet]. 2014;187:77-83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2013.12.040>
8. Opazo M, Guerrero D, Collao X, Peña C, Villalobos H. Criterios de laboratorio clínico y su utilidad como predictores del diagnóstico de síndrome cardiopulmonar por hantavirus. *Rev Chil infectología*. 2019;36(3):299-303.
9. Warner BM, Dowhanik S, Audet J, Grolla A, Dick D, Strong JE, et al. Hantavirus cardiopulmonary syndrome in Canada. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(12):3020-4.
10. Kuenzli AB, Marschall J, Schefold JC, Schafer M, Engler OB, Ackermann-Gäumann R, et al. Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome Due to Imported Andes Hantavirus Infection in Switzerland: A Multidisciplinary Challenge, Two Cases and a Literature Review. *Clin Infect Dis*. 2018;67(11):1796-7.

11. Clement J, Leduc JW, McElhinney LM, Reynes JM, Van Ranst M, Calisher CH. Clinical characteristics of ratborne Seoul hantavirus disease. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(2):387-8.
12. Fernando R, Capone D, Elrich S, Mantovani R, Iii LQ, Amato AD, et al. In the United States, New York orthohantavirus (NYV) is carried by the white-footed mouse. 2019;25(6):1241-3.
13. Nunes BTD, De Mendonça MHR, De Brito Simith D, Moraes AF, Cardoso CC, Prazeres ITE, et al. Development of RT-qPCR and semi-nested RT-PCR assays for molecular diagnosis of hantavirus pulmonary syndrome. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(12):1-24.
14. Zhang L, Ma QS, Zhang Y, Sun BC, Zhao LY. Analysis of misdiagnosed cases of hemorrhagic fever with renal syndrome in children: Two cases and literature review. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):1-6.
15. Escalera-Antezana JP, Torrez-Fernandez R, Montalvan-Plata D, Montenegro-Narváez CM, Aviles-Sarmiento JL, Alvarado-Arnez LE, et al. Orthohantavirus pulmonary syndrome in Santa Cruz and Tarija, Bolivia, 2018. *Int J Infect Dis*. 2020;90:145-50.
16. İnce N, Öneç K, Sav T, Sungur MA, Menemenlioğlu D. An evaluation of suspected cases of hantavirus infection admitted to a tertiary care university hospital in Düzce, Turkey, between 2012 and 2018. *Turkish J Med Sci*. 2021;51(1):288-96.
17. Terças-Trettel ACP, Oliveira EC de, Fontes CJF, Melo AVG de, Oliveira RC de, Guterres A, et al. Malaria and Hantavirus Pulmonary Syndrome in Gold Mining in the Amazon Region, Brazil. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet] 2019;16(10):1852. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph16101852>
18. Prist PR, Uriarte M, Tambosi LR, Prado A, Pardini R, D'Andrea PS, et al. Landscape, environmental and social predictors of Hantavirus risk in São Paulo, Brazil. *PLoS One*. 2016;11(10):1-18.