

Artigo original

Pneumonia viral.

Viral pneumonia.

*Thiago Prudente Bártholo¹, Rogério de Mattos Bártholo².***RESUMO**

A pneumonia viral é uma entidade muitas vezes subestimada. Técnicas diagnósticas modernas têm permitido um aumento na detecção destes patógenos como causadores de pneumonia. Existem poucas opções de tratamento. Atualmente, o mundo encontra-se diante de uma pandemia causada pelo vírus Influenza H1N1.

Descritores: Pneumonia viral, diagnóstico, tratamento, vírus influenza H1N1.

ABSTRACT

Viral pneumonia is an entity sometimes underestimated. Modern diagnostic techniques has permitted an increase in the detection of this pathogens as etiologic agents of pneumonia. There are few options of treatment. Nowadays the world is suffering a pandemic disease caused by H1N1 Influenza virus.

Keywords: Viral pneumonia, diagnosis, management, H1N1 influenza virus.

INTRODUÇÃO

Os vírus respiratórios são patógenos que causam doenças respiratórias agudas em pacientes de todas as idades. A pneumonia por vírus é, classicamente, conhecida como uma enfermidade que predomina nos extremos da idade, ou seja, em crianças pequenas e nos idosos. Nas crianças pequenas, o vírus encontra uma via aérea pequena e imatura, e com imunidade ainda incompleta, facilitando o aparecimento de pneumonia. Nos idosos, esta é geralmente uma reinfeção, em um paciente, muitas vezes, com o sistema imune debilitado e portador de múltiplas comorbidades.¹ Recentemente, os vírus respiratórios têm sido reconhecidos como potenciais agentes etiológicos comuns das pneumonias em adultos. Com a inclusão dos testes de amplificação do ácido nucléico ao repertório de testes diagnósticos, os vírus passaram a responder por 2-35% das pneumonias em adultos.² Em um estudo de 105 pacientes, metade destes acima de sessenta anos, com pneumonia adquirida na comunidade, os vírus foram implicados em 14% dos casos, com a utilização de técnicas convencionais, comparado com 56%, quando

usadas técnicas de PCR.³ O vírus Influenza A e o Vírus Sincicial Respiratório (VSR) são os agentes mais comumente implicados na pneumonia viral.² O vírus Influenza A é o vírus mais comumente implicado nos casos que ocorrem em idosos e responde por significativa morbidade e mortalidade nesta faixa etária.¹ Este vírus causa epidemias em todos os invernos e gera uma variedade de sintomas respiratórios, incluindo pneumonias, principalmente em idosos.² Diversos outros vírus são implicados como agentes de pneumonia, incluindo o adenovírus, vírus influenza B, parainfluenza 1, 2 e 3, rinovírus e coronavírus 229E e OC43.² Estes dois últimos sempre foram considerados como vírus de baixa virulência e de pouca relevância clínica. Com os avanços tecnológicos recentes, esses vírus têm sido reportados, comumente, como causa de epidemias e casos esporádicos de infecções adquiridas na comunidade, incluindo pneumonia.⁴ Essas podem levar a casos fatais, principalmente em pacientes imunossuprimidos e idosos.² A pneumonia por citomegalovírus está geralmente associada a pacientes imunossuprimidos, principalmente aqueles transplantados; entretanto, acredita-se, hoje,

1. Residente do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

2. Médico do Serviço de Pneumologia do Hospital de Jacarepaguá. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Não há conflito de interesse por parte de nenhum dos autores.

Endereço para correspondência: Rua Arquias Cordeiro, 324, sala 306, Méier, CEP 20770-000, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: 2281-9894.

E-mail: rogerio.bartholo@terra.com.br..

que esse vírus seja responsável por pneumonia em pacientes previamente hígidos que, por algum motivo, necessitem de ventilação mecânica.⁵

Desde 2001, vários vírus, nunca antes descritos, têm sido identificados. São eles: metapneumovírus humano (HMPV), a cepa H5N1 do vírus influenza, o bocavírus humano e três novos tipos de coronavírus (coronavírus associado a síndrome respiratória aguda grave (SARS), coronavírus HKU1 e coronavírus NL63).² Além destes, ainda temos a cepa H1N1 do vírus Influenza A, que recentemente provocou grande alarde na população mundial. Até o aparecimento da cepa H1N1, nenhum destes novos vírus identificados haviam gerado pandemia com pneumonias atípicas. Estes, principalmente o coronavírus responsável pela SARS e a cepa H5N1, que também provocaram alarde na ocasião do seu aparecimento, não causaram pandemia e ficaram restritos geograficamente.²

Os diversos vírus apresentam diferentes períodos de incubação. Entretanto, a maioria dos períodos de incubação descrita é incerta, com os dados existentes hoje, pela própria dificuldade de identificação dos casos.⁶

ACHADOS CLÍNICOS

Os achados clínicos da pneumonia por vírus também levam ao aparecimento da constelação de sintomas presentes na pneumonia bacteriana, como tosse, dispnéia, expectoração e dor pleurítica. Sintomas não respiratórios predominam nos pacientes idosos, como queda do nível de consciência. Em um estudo, comparando achados da pneumonia bacteriana com aqueles encontrados na pneumonia viral, encontrou-se uma menor probabilidade de presença de dor pleurítica nos pacientes com pneumonia viral, assim como uma menor contagem leucocitária nestes pacientes (exceto nos pacientes com coronavírus, que leva a aumento dos leucócitos).⁷ Além do risco em si do próprio evento desencadeado pelo vírus, este também promove aderência bacteriana ao epitélio celular respiratório, levando a maior colonização bacteriana, facilitando o desenvolvimento de sepse. Foi observado que o Rinovírus aumenta a habilidade do estafilococcus aureus de se internalizar no pneumócito. Este mecanismo estaria relacionado à liberação de interleucina 6 e interleucina 8, induzida pelo vírus, e à expressão excessiva de moléculas de adesão intermoleculares.⁸

Diversos avanços devem ser buscados, nos próximos anos, relacionados a pneumonias por vírus. O primeiro passo é o contínuo monitoramento para identificação de novos vírus ou novas cepas de vírus já conhecidos, para evitar ou conter novas possíveis epidemias ou pandemias. A importância deste fato foi observada por todos, recentemente, com o aparecimento da cepa H1N1 do vírus influenza. Além deste monitoramento, os avanços devem ser concentrados em métodos de diagnóstico e opções de tratamento.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Os métodos de diagnóstico existentes hoje apresentam falhas. Mais de cinquenta por cento dos casos, em diversos estudos de pneumonia, permanecem sem diagnóstico etiológico firmado, resultando em prescrições de antibióticos contra germes bacterianos, de forma desnecessária.² É bastante claro, ainda hoje, que a identificação de um vírus como agente causal de pneumonia é altamente subestimada. Este fato se deve à ausência de métodos diagnósticos apropriados.² O benefício de formas de diagnóstico mais adequadas relaciona-se à identificação e ao estabelecimento de tratamentos mais indicados, como no caso de utilizar os inibidores da neuraminidases para tratamento do vírus influenza. Outros benefícios são: estabelecer controle adequado de infecções com a existência de proteções contra gotículas, estabelecer rapidamente um diagnóstico, reduzindo os custos na investigação destes pacientes, e, por último, estabelecer informações mais acuradas ao sistema de saúde.²

Diversas formas de coleta de material podem ser testadas para análise de vírus respiratórios. A lavagem nasal é a forma preferida em crianças, porém difícil de ser aplicada. O *swab* nasofaríngeo se mantém como uma forma aceitável de coleta de material. O lavado broncoalveolar é o exame que oferece o melhor material para análise coletada a partir do trato respiratório. Entretanto, este não é colhido de forma sistemática, principalmente nos pacientes imunocompetentes adultos.²

São quatro os métodos de identificação de vírus respiratórios disponíveis hoje. São eles: cultura viral, detecção rápida de antígeno, sorologia e métodos de amplificação de ácidos nucléicos.

Apesar da cultura ser o método padrão ouro, esta tem diversas limitações. Os resultados demoram em torno de 3-14 dias, dependendo do vírus, e geralmente este método requer técnicas específicas e caras. Os vírus geralmente são termolábeis e podem não sobreviver ao transporte.⁹ Além disso, um número considerável de vírus respiratórios, incluindo rinovírus, HMPV, os novos coronavírus e o bocavírus, cresce pobremente, ou simplesmente não cresce, em meios de cultura.²

A detecção rápida de antígenos identifica o vírus respiratório por imunofluorescência ou imunoensaio. Infelizmente, é requerida uma carga viral alta para gerar resultados positivos, o que muitas vezes não é conseguido na prática clínica. Além disso, não existem reagentes para alguns vírus, como o rinovírus, coronavírus e o bocavírus.¹⁰ Recentemente, métodos imunocromatográficos foram desenvolvidos para detecção de alguns vírus. É um método rápido e de amostra simples, mas a sua baixa sensibilidade tem restringido seu uso.¹¹

A análise sorológica tem demonstrado sucesso quando revela um aumento de IgM ou aumento de quatro vezes no nível de IgG vírus específico na análise pareada.¹²

O desenvolvimento de testes de amplificação de ácido nucléico aumentou, em muito, a habilidade de detectar vírus em amostras colhidas na prática clínica. Os testes de amplificação do ácido nucléico, particularmente a reação de cadeia de polimerase (PCR), combina aumento de sensibilidade e especificidade com resultados rápidos, comparados aos métodos convencionais. Apesar de, muitas vezes, ser difícil e complicado determinar o agente causal, pela grande quantidade de vírus possivelmente implicados, o uso de PCR *multiplex* tem facilitado, em muito, esta dificuldade. O PCR *multiplex* detecta, simultaneamente, um grande número de agentes virais, usando um teste simples e de bastante utilidade. Muitos destes são feitos por técnicas convencionais de PCR e outros por PCR em tempo real.¹³⁻¹⁵ Este último tem duas vantagens: a primeira é que o resultado é obtido no mesmo dia e a segunda é que a carga viral pode ser quantificada. A quantificação da carga viral é interessante para diferenciar colonização de infecção.¹⁶ A técnica de PCR *multiplex*, acoplada a microanálises fluídicas usando chips de DNA (oligonucleotídeos pontuados em slides ou chips), representa o avanço mais recente nas técnicas de diagnóstico das pneumonias virais, permitindo avaliar, tanto vírus como bactérias, em uma mesma amostra.¹⁷⁻¹⁹

A difusão destes testes, aliada ao aparecimento de novas técnicas para diagnóstico, é essencial para a melhor elucidação das pneumonias por vírus.

TRATAMENTO

Em relação ao tratamento, avanços devem ser tentados, já que, com a maior identificação dos vírus como agentes etiológicos, é importante que tenhamos opções de tratamento para estes. Hoje, apenas o vírus influenza e o vírus sincicial respiratório possuem opções de tratamento.⁹ No caso do influenza, as opções são a amantadina, para a prevenção apenas de influenza A, e o uso de inibidores da neuraminidase (oseltamivir e zanamivir), para tratamento tanto de influenza A como B. No caso do vírus sincicial respiratório, a opção é a ribavirina.⁹ Desta forma, opções de tratamento são necessárias para os outros tipos de vírus.

Diversos avanços foram conseguidos na pneumonia viral nestes últimos anos, mas este século será de suma importância para a identificação de novos vírus, novos métodos de diagnóstico e novas formas de tratamento para esta forma de pneumonia.

A seguir faremos um breve comentário sobre a pandemia que assola, no momento, a população mundial. Assim como essa, o mundo já experimentou algumas outras epidemias que assustaram a comunidade mundial no século passado. Seguramente esta não será a última cepa viral que causará pânico na população mundial. De tempos em tempos, novos vírus entrarão em contato com o homem, levando a casos fatais e, possivelmente, a epidemias e pandemias. A monitorização e identificação precoce destes é um passo importante para a saúde pública mundial.

A NOVA CEPA H1N1 DO VÍRUS INFLUENZA

O vírus influenza suíno foi, pela primeira vez, isolado no homem em 1974. Este geralmente infecta porcos, mas ocasionalmente pode cruzar a barreira das espécies e infectar o homem. No final de março e início de abril de 2009, uma epidemia de influenza A H1N1 foi detectada no México, com casos subsequentes em diversos outros países.²⁰

A gripe sazonal pode ser causada por diferentes subtipos de influenza A. O subtipo H1N1 é o mais comum, tanto em porcos quanto em homens. O porco tem um papel importante na transmissão inter-espécie. O porco possui células que têm receptores, tanto para o vírus influenza humana quanto para o vírus influenza das aves. Nestas células, ocorre um rearranjo viral, quando esta é infectada por duas cepas diferentes. A pandemia de 2009 está sendo causada por um vírus H1N1 nunca antes detectado. Este tem um rearranjo quádruplo (duas cepas suínas, uma cepa humana e uma cepa de ave).²⁰

O vírus está presente nas secreções respiratórias dos indivíduos infectados. A transmissão se dá, preponderantemente, por meio de gotículas provindas de espirro e tosse.²⁰

O indivíduo é considerado infectado um dia antes do aparecimento dos sintomas até a resolução da febre, e é considerado infectante até sete dias após o início da doença. O período de incubação ainda não é bem estabelecido, mas acredita-se que seja entre um e sete dias.²⁰

Os sinais e sintomas são similares aqueles da gripe sazonal. Vômitos e diarreia, que não são comumente vistas na gripe sazonal, apareceram com frequência nesta pandemia. Crianças, idosos e pacientes imunossuprimidos podem apresentar sintomas atípicos. As complicações são similares aquelas da gripe sazonal. As principais são exacerbação de doenças de base, doença do trato respiratório superior e inferior, podendo gerar pneumonia, insuficiência respiratória e síndrome da angústia respiratória do adulto.²⁰

O teste para pesquisa do vírus influenza H1N1 deve ser considerado em todos os casos que apresentam doença respiratória febril aguda (febre acima de 37,7°C com um dos seguintes sintomas: rinorréia, congestão nasal, dor de garganta (ou tosse) ou, ainda, em pacientes com uma síndrome semelhante a sepse. A prioridade deve ser dada em pacientes que necessitem de hospitalização, ou naqueles com alto risco de complicações graves.²⁰

As amostras avaliadas para estabelecer o diagnóstico de Influenza H1N1 devem ser do trato respiratório superior. O teste recomendado é a transcriptase reversa em tempo real (RT)-PCR para influenza A, B, H1 e H3. A cepa responsável pela pandemia de 2009 é positiva para A e negativa para H1 e H3. A cultura pode ser solicitada, mas dificilmente ajudará em relação à conduta, já que esta demora para positivar. Estes são os dois

únicos métodos capazes de confirmar a infecção pelo influenza H1N1.²⁰

A cepa responsável pela pandemia atual parece ser sensível ao oseltamivir e ao zanamivir *in vitro*, e resistente a amantadina e rimantadina. A terapia deve ser iniciada o quanto antes, já que a evidência de benefício do uso de terapia antiviral, nos casos de gripe sazonal, é que esta seja iniciada nas primeiras 48 horas de doença. Caso o paciente ainda esteja mais do que levemente doente, deve ser iniciada a terapia, mesmo após 48 horas. Nos adultos, o tratamento com antivirais deve ser prescrito para todo doente que seja 'caso confirmado', 'provável' ou 'suspeito', e em todo paciente com risco aumentado de complicações. Dos dois antivirais contra a cepa responsável pela pandemia de 2009, o zanamivir é contraindicado em pacientes com asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica. A dose (10mg – 2 inalações de zanamivir de 12/12 horas ou 75mg de oseltamivir por via oral de 12/12 horas) e o tempo de tratamento (5 dias) é igual ao do influenza sazonal. Em grávidas, as duas drogas são classificadas como drogas C (drogas que não foram avaliadas quanto à segurança). Devem ser prescritas nos casos confirmado, provável ou suspeito, já que, nesses, o benefício ultrapassa o risco teórico para o feto.²¹

Nenhum estudo clínico confirmou benefício no uso da profilaxia para influenza A H1N1. Nos Estados Unidos da América, os pacientes que devem fazer uso de antiviral profilático são aqueles que tenham tido contato estreito com algum caso confirmado, provável ou suspeito, e que tenha risco aumentado de complicações. Também aqueles trabalhadores da área de saúde ou atendentes do serviço de saúde que não tenham feito uso adequado da proteção individual e que tenham tido contato com o caso confirmado, provável ou suspeito. A mesma indicação é válida para pacientes grávidas e crianças. Tanto o oseltamivir quanto o zanamivir podem ser utilizados.²¹

SÍNDROME PULMONAR POR HANTAVIRUS

A síndrome pulmonar por Hantavírus deve ser lembrada no diagnóstico diferencial de uma doença viral com quadro clínico pulmonar infeccioso agudo.

A infecção por Hantavirus, causada por um grupo de vírus pertencentes à família Bunyaviridae, é uma zoonose estabelecida, com roedores murinos servindo como principal reservatório animal. Até hoje, só 460 casos foram relatados, nos EUA, e esses são principalmente devido a quatro espécies virais patogênicas: Black Creek Canal, New York, Bayou, e sin nombre, esta última sendo a mais comum. Outras espécies de hantavírus têm sido relatadas na Ásia e América do Sul. A infecção caracteristicamente se manifesta como uma de duas síndromes: uma doença pulmonar aguda, grave, que assim se manifesta na América, ou um quadro de febre hemorrágica acompanhada de síndrome renal, que ocorre nos pacientes asiáticos. Uma variante

mais discreta desta última, denominada nefropatia epidêmica, é vista na Europa. A taxa de mortalidade desta última é baixa (0,1%), em contraste com a síndrome pulmonar do Hantavirus, que leva a uma taxa de mortalidade de aproximadamente 50%.²² O primeiro surto no Brasil da síndrome pulmonar por hantavírus foi descrito em Juquitiba (SP), em 1993. Desde então, têm sido descritos novos casos, especialmente nos estados do sul e sudeste do país.²³

Os roedores são hospedeiros naturais para hantavírus e não exibem a doença. A transmissão pode ocorrer de 3 modos: a inalação de materiais ressecados contaminados por excrementos dos roedores (forma mais comum), a contaminação direta da pele ou conjuntiva lesadas, ou a ingestão de água ou alimentos contaminados.²² Logo após o vírus penetrar no hospedeiro, através da rota inalatória, este invade o endotélio capilar pulmonar e ativa o sistema imune, causando liberação de quimiocinas que atraem células CD8 até a vizinhança. Essas células liberam então citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa e interferon gama, que são os maiores mediadores do processo patogênico.²⁴ Essas citocinas aumentam a permeabilidade capilar pulmonar, levando a lesão capilar e edema pulmonar não cardiogênico, e, finalmente, hemoconcentração e depressão miocárdica.²⁵

Os pacientes acometidos pela síndrome pulmonar do Hantavirus usualmente são do sexo masculino, jovens e saudáveis. Tipicamente, ocorre uma fase prodômica de febre, mialgias, dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos, logo seguida por tosse e dificuldade respiratória, devido ao desenvolvimento do edema pulmonar não cardiogênico. Quase todos os pacientes tiveram um curso grave, requerendo entubação endotraqueal e ventilação mecânica.²⁴ Por outro lado, a febre hemorrágica com síndrome renal se apresenta com hemorragias e insuficiência renal sem comprometimento pulmonar. Ambas as síndromes clínicas são caracteristicamente marcadas por trombocitopenia (a partir da destruição de plaquetas), hematócrito elevado (a partir da lesão capilar), leucocitose com um desvio para a esquerda e presença de imunoblastos circulantes.²⁴

A radiografia de tórax usualmente evidencia edema intersticial pulmonar, e a tomografia de tórax de alta resolução mostra opacidades em vidro fosco bilaterais, nas regiões pulmonares médias e inferiores, com septos interlobulares espessados e espessamento das paredes brônquicas.²⁵

O diagnóstico é feito pela demonstração da presença, no soro, de anticorpos IgM para Hantavirus. A análise da reação em cadeia da polimerase (PCR) pode também ser utilizada para propósitos diagnósticos.²⁵

A terapia é principalmente de suporte, com cuidados intensivos, suporte ventilatório e reposição de volume cuidadosa e uso precoce de inotrópicos.²⁶ Esse suporte deve ser dado até que o sistema imunológico

co do paciente elimine o vírus. Se bem que ribavirina como tratamento antiviral tenha sido usado no passado, recentes estudos têm mostrado benefícios discutíveis.^{25,27} Esta entidade deve ser considerada no diag-

nóstico diferencial quando os pacientes apresentam uma possível exposição epidemiológica e sintomas relacionados com este quadro, pois a gravidade da situação deve merecer uma terapia intensiva precoce.²⁵

REFERÊNCIAS

1. Falsey AR. Community-Acquired Viral Pneumonia. *Clin Geriatr Med* 2007;23:535-52.
2. Marcos MA, Esperatti M, Torres A. Viral Pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:143-47.
3. Templeton KE, Scheltinga SA, Van den Eeden WC. Improved diagnosis of the etiology of community acquired pneumonia with real time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 2005;41:345-51.
4. Hayden, FG. Rhinovirus and the lower respiratory tract. *Rev Med Virol* 2004;14:17-31.
5. Chiche L, Forel JM, Roch A, Guervilly C, Pauly V, et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2009;37:1-7.
6. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, et al. Incubation periods of acute respiratory viral infections : a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009;9:291-300.
7. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA. Incidence and characteristics of viral community acquired pneumonia in adults. *Antivir Ther* 2006;11:351-59.
8. Parienti JJ, Carrat F. Viral pneumonia and respiratory sepsis: association, causation or it depends? *Crit Care Med* 2007;35(2):639-40.
9. Falsey AR, Hennesey PA, Formica MA. Respiratory Syncytial virus infection in the elderly and high risk adults. *N Engl J Med* 2005;352:1749-59.
10. Rovida F, Percivalle E, Zavattoni M. Monoclonal antibodies versus reverse transcription-PCR for detection of respiratory virus in a patient population with respiratory tract infections admitted to hospital. *J Med Virol* 2005;75:336-47.
11. Fujimoto T, Okafugi T. Evaluation of a beside immunochromatographic test for detection of adenovirus in respiratory samples by comparison to virus isolation, PCR and real time PCR. *J Clin Microbiol* 2004;42:5489-92.
12. De Roux A, Marcos MA, Garcia E. Viral community acquired pneumonia in non-immunocompromised adults. *Chest* 2004;125:1343-51.
13. Mahony JB. Detection of respiratory virus by molecular methods. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:716-47.
14. Britain-Long R, Nord S, Olofsson F. Multiplex real time PCR for detection of respiratory tract infections. *J Clin Virol* 2008;41:53-6.
15. Lam WY, Yeung ACM, Tang JW. Rapid multiplex nested PCR for detection of respiratory virus. *J Clin Microbiol* 2007;45:3631-40.
16. Percivale E, Rovida F, Piralla A. Rapid typing, subtyping and RNA quantification of influenza vírus type A strains in respiratory secretions. *New Microbiol* 2008;31:319-27.
17. Mahony J, Chong S, Merante F. Development of a respiratory virus panel test for the detection of twenty human respiratory virus by using multiplex PCR and a fluid microbead based assay. *J Clin Microbiol* 2007;45:2965-70.
18. Pabbaraju K, Tokaryk KL, Wong S. Comparison of Luminex respiratory viral panel with in-house nucleic acid amplification test for diagnosis of respiratory virus infections. *J Clin Microbiol* 2008;46:3056-62.
19. Brunstein JD, Cline CL, Mckinney S. Evidence from multiplex molecular assays for complex multipathogen interactions in acute respiratory infections. *J Clin Microbiol* 2008;46:97-102.
20. Thorner AR. Epidemiology, clinical manifestations and diagnosis of swine H1N1 influenza A. *Up To Date* 2009.
21. Thorner AR. Treatment and prevention of swine H1N1 influenza. *Up To Date* 2009.
22. Kasturi KS, Bhaskaran A, Murthy VL, Ahsan A. The pursuer pursued. *Am J Med* 2008; 121(3): 190-2.
23. Pincelli MP, Carvalho CRC, Figueiredo LTM, Junior ADO, Soares ALB, Barbas CSB. Forma grave da síndrome pulmonar e cardiovascular por Hantavírus tratada com pressurização positiva por máscara facial. *J Bras Pneumol* 2004; 30(3): 264-9.
24. Peters CJ, Simpson GL, Levy H. Spectrum of hantavirus infection:Hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. *Ann Rev Med* 1999; 50: 531-5.
25. Peters CJ, Khan AS. Hantavirus pulmonary syndrome: the new American hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1224-31.
26. Light RB. Plagues in the ICU: A brief history of community-acquired pneumonia epidemic and endemic transmissible infections leading to intensive care admission. *Crit Care Clin* 2009;25: 67-81.
27. Nicolasora N, Kaul DR. Infections diseases emergencies. *Med Clin N Am* 2008; 92:427-441.