

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA E
PARASITOLOGIA APLICADAS

Jean Ezequiel Limongi

ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA SÍNDROME
CARDIOPULMONAR POR HANTAVÍRUS NA REGIÃO DE
UBERLÂNDIA-MG, 2006

Uberlândia-MG
2007

Jean Ezequiel Limongi

**ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA SÍNDROME
CARDIOPULMONAR POR HANTAVÍRUS NA REGIÃO DE
UBERLÂNDIA-MG, 2006**

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Imunologia e Parasitologia Aplicadas.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Simão Ferreira

Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Fabíola C. da Costa Braga

**Uberlândia-MG
2007**

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da UFU / Setor de
Catalogação e Classificação

L734e Limongi, Jean Ezequiel, 1978-
Estudo clínico-epidemiológico da síndrome cardiopulmonar por hantavírus na
região de Uberlândia-MG, 2006 / Jean Ezequiel Limongi. - 2007.
118 f. : il.
Orientador: Marcelo Simão Ferreira.
Co-orientadora: Fabíola Corrêa C. Braga.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Uberlândia, Programa de
Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas.

Inclui bibliografia.

1. Hantaviruses - Teses. I. Ferreira, Marcelo Simão II. Braga, Fabíola Corrêa C.
III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em
Imunologia e Parasitologia Aplicadas. IV. Título.

CDU: 616.928.8

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Dedico este trabalho a todas as famílias que perderam seus entes queridos, vítimas da Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus, bem como por outras doenças negligenciadas que afligem a nossa sociedade.

“A conceituação teórica que o homem propõe é demasiadamente simplista para abranger a complexidade dos fatos que a natureza impõe.”

Jean Ezequiel Limongi

“A interação entre serviços, universidades e institutos de pesquisa, além de promover as respostas necessárias para a construção do conhecimento no campo da saúde, contribui para a superação da dicotomia entre serviços e academia.”

Moisés Goldbaum

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os profissionais do Centro de Controle de Zoonoses de Uberlândia-MG, em especial à equipe do laboratório de Sorologia, Entomologia e Controle de Agravos, sempre solícitos nos momentos em que se era necessário, obrigado por tudo.

Ao *Mauro Lima* pela sua ajuda essencial na localização e contato com os moradores das localidades rurais, além das (os) enfermeiras (os) *Giane, Margareth, Márcia* e *Janderson*, que voluntariamente participaram deste estudo, com muito profissionalismo e dedicação, meus sinceros agradecimentos.

Aos voluntários do estudo, que gentilmente confiaram a mim a responsabilidade ética da pesquisa.

Ao *Adalberto Pajuaba*, coordenador do Centro de Controle de Zoonoses de Uberlândia-MG e amigo, sempre com apoio constante aos meus projetos, sem o qual possivelmente minha motivação não seria a mesma, muito obrigado.

À *Márcia*, amiga e companheira de pesquisa, sua ajuda e incentivo são sempre muito importantes para mim.

À *Elba Lemos, Renata Oliveira* e a toda equipe do Laboratório de Hantavírus da FIOCRUZ-RJ. Pessoas como vocês serão sempre lembradas por mim como exemplo de profissionalismo e amizade.

À *Fabíola*, que com sua amizade e competência, foi essencial para minha vida acadêmica e profissional. Seus ensinamentos sempre serão lembrados e atenciosamente agradecidos.

Ao Dr. *Marcelo Simão*, que confiou a mim a responsabilidade deste trabalho. As suas palavras de elogio durante a realização deste trabalho são e sempre serão muito importantes para mim.

Aos meus pais, *Francisco e Consolação*, guerreiros incansáveis que se orgulham e se alegram a cada conquista minha. As dificuldades e esforços enfrentados por vocês ao longo de nossas vidas são motivos constantes de emoção e motivação para mim. Tudo que faço também é para vocês.

Aos meus irmãos *Flávio, Johny e Rafael* e minhas cunhadas *Kelly e Luciana*. Seus elogios, mesmo na forma de brincadeiras, sei que são sinceros. Obrigado.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

“Agradeço em especial a minha esposa, *Carla*, que vivenciou, colaborou e compartilhou cada momento deste trabalho. Somente com o verdadeiro sentimento de amor e compreensão pode-se suportar a tantas ausências em momentos em que poderíamos ter passados juntos. A minha vida também é sua, e esta conquista não é só minha. Te amo.”

RESUMO

O primeiro objetivo deste trabalho foi descrever aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos de 23 casos de Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus (SCPH) diagnosticados no município de Uberlândia-MG, no período entre agosto de 1998 a dezembro de 2005. Todos os parâmetros analisados foram obtidos por meio dos prontuários médicos de cada paciente, arquivados nos hospitais pesquisados e no banco de dados da vigilância epidemiológica municipal. Febre (100%), dispnéia (100%) e mialgias (78%) foram os sintomas mais frequentemente observados nesta casuística. Os sinais físicos mais prevalentes foram hipotensão (65%) e taquicardia (65%). Achados laboratoriais mais comuns incluíram trombocitopenia (96%), hemoconcentração (83%) e leucocitose (74%). Valores anormais de enzimas hepáticas e alterações em radiografias de tórax foram igualmente frequentes. Em 55,5% dos pacientes foram necessários intubação orotraqueal e suporte hemodinâmico. Houve associação estatisticamente significativa entre o tipo de assistência respiratória utilizada e a sobrevida ($p < 0,01$). A infusão de líquidos intravenosos ($p = 0,5$), assim como o uso de aminas vasoativas ($p = 0,2$) e de corticoesteróides ($p = 0,6$), não apresentaram associação com a sobrevida dos pacientes. O presente estudo confirmou o padrão sazonal da SCPH na região de Uberlândia e o envolvimento, no ciclo de transmissão da doença, de grupos profissionais considerados de baixo risco para a infecção. O segundo objetivo foi detectar a soroprevalência de anticorpos contra hantavírus em amostra populacional urbana e rural do município de Uberlândia – MG e correlacioná-la aos possíveis fatores de risco pesquisados. Foram sorteados, aleatoriamente, 200 moradores da zona urbana e 200 da rural, totalizando 400 pessoas. Entrevistas individuais foram conduzidas para caracterizar a população quanto aos aspectos demográficos e sócio-econômicos, além de investigar possíveis fatores associados à SCPH. Foram obtidas, por venopuntura, 400 amostras de sangue de moradores entre 13 e 76 anos. Os soros dos participantes desta pesquisa foram submetidos ao teste ELISA indireto, na diluição 1:400, visando à detecção de anticorpos IgG para hantavírus *Araraquara*. A positividade geral foi de 3,0%, sendo de 2% na zona urbana e 4% na rural. Na zona urbana, não houve significância estatística com relação à positividade e sexo ($p = 0,43$). A média de idade dos participantes soropositivos foi significativamente maior quando comparada com aqueles com sorologia negativa ($p = 0,03$). Considerando atividades, exposições e indicadores de risco para a hantavirose, não se observou associação estatisticamente significativa para nenhuma dessas variáveis em relação à positividade. Na zona rural, a diferença de positividade em relação ao sexo mostrou-se significativa ($p = 0,03$). Todos eram do sexo masculino e com idade superior a 40 anos. A média de idade dos participantes com sorologia positiva foi maior em relação aos indivíduos soronegativos ($p = 0,05$). Dentre as atividades e indicadores de risco associadas à hantavirose, apenas a atividade “aragem de terra” mostrou associação significativa em relação à positividade ($p = 0,02$). Não houve diferença significativa entre a positividade para hantavírus e local de moradia (urbana/rural) ($p = 0,19$). Também não houve diferença entre as médias de idade dos indivíduos soropositivos da zona urbana e rural ($p = 1,0$). No entanto, o sexo dos indivíduos soropositivos foi estatisticamente diferente nessas áreas ($p = 0,02$). A prevalência de anticorpos *Araraquara*-reativos em munícipes de Uberlândia-MG demonstra que a transmissão dos hantavírus não é rara e, mais uma vez, confirma-se também nessa região, a hipótese da existência de infecções inaparentes ou oligossintomáticas.

Palavras-chave: Hantavírus. Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus. Epidemiologia. Teste ELISA.

ABSTRACT

The first objective of this work was to study aspects epidemiologic, clinical, laboratory and treatment of 23 cases of Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome (HCPS) diagnosed in the Uberlândia County, Minas Gerais, Brazil in the period among August of 1998 to December of 2005. All the analyzed parameters were obtained through the medical records of each patient one, filed at the researched hospitals and in the database of the surveillance service county. Fever, dyspnea and myalgia were the symptoms more frequently observed in this casuistry. The most prevalent physical signs were hypotension (65.0%) and tachycardia (65.0%). More common laboratory findings included thrombocytopenia (96.0%), hemoconcentration (83.0%) and leukocytosis (74.0%). Abnormal values of hepatic enzymes and abnormalities in chest radiography were equally frequent. In 55.5% of the patients were required orotraqueal intubation and hemodynamic support. There was statistically significant association between the type of mechanic ventilation used and the survival ($p < 0.01$). Intravenous liquid infusion ($p = 0.5$), as well as the use of drugs for increasing systemic vascular resistance and inotropism ($p = 0.2$) and of corticosteroids ($p = 0.6$), didn't have association with the patients' survival. The present study confirmed the seasonal pattern of HCPS in the Uberlândia region and the involvement of professional groups considered of low infection risk in the transmission cycle of the disease. The second objective was to detect the soroprevalence of antibodies against hantavirus in urban and rural population samples of the municipal district of Uberlândia - MG and to correlate the soroprevalence found to the possible risk factors researched. It was raffled, randomly, 200 inhabitants of the urban zone and 200 of the rural, totaling 400 people. Individual interviews were led to characterize the population with relationship to the demographic and socioeconomic aspects, besides investigating possible factors associated SCPH. It was obtained, for venopuncture, blood samples of 400 inhabitants between 13 and 76 years. The participants survey sera were submitted to indirect ELISA, in the dilution 1:400, seeking to the detection of IgG antibodies for *Araraquara* hantavirus. General positivity rated 3.0%, being of 2.0% in the urban zone and 4.0% in the rural zone. In the urban zone, there was not statistical significance for the positivity difference for hantavirus in relation to the sex ($p = 0.43$). The mean age of the seropositives participants was higher significantly when compared with those with negative serology ($p = 0.03$). In relation to the activities, exposure and risk indicators for the hantavirus disease, statistically significant association was not observed for none that variables in relation to the positivity. In the rural zone, the positivity difference in relation to the sex was significant ($p = 0.03$). All were of the male sex and with higher age to 40 years. The mean age of participants with positive serology was higher in relation to the seronegatives individuals ($p = 0.05$). Among the activities, exposure and risk indicators associated to the hantavirus disease, only the activity "soil plowing " just showed significant association in relation to the positivity ($p = 0.02$). There was not significant difference among the positivity for hantavirus and dwelling place (urban/rural) ($p = 0.19$). There also was not difference among the means of age of the seropositives individuals of the urban and rural zone ($p = 1.0$). However, the sex of the seropositives individuals was statistically different in those areas ($p = 0.02$). The prevalence of antibodies *Araraquara*-reagents in inhabitants of Uberlândia-MG demonstrates that the transmission of the hantavirus is not rare, and, once again it is also confirmed in that area, the hypothesis of the existence of oligo or asymptomatic infections.

Keywords: Hantavirus. Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome. Epidemiology. ELISA test.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sócio-demográficas e fatores associados aos pacientes com SCPH no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, Brasil, 1998-2005.....	41
Tabela 2 – Principais queixas relatadas no momento da admissão hospitalar por 20 pacientes com SCPH no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, Brasil, 1998-2005.....	43
Tabela 3 - Sinais e sintomas apresentados por 23 pacientes com SCPH no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, Brasil, 1998-2005.....	44
Tabela 4 - Dados laboratoriais e radiográficos após internação dos pacientes com SCPH no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, Brasil, 1998-2005.....	46
Tabela 5 – Terapêutica conduzida em pacientes com SCPH no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, Brasil, 1998-2005.....	48
Tabela 6. Casos, óbitos e letalidade por sexo de SCPH no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, Brasil, 1998-2005.....	48
Tabela 7 - Características sócio-demográficas dos participantes do inquérito sorológico periurbano para hantavírus conduzido em Uberlândia - Minas Gerais, 2006.....	51
Tabela 8 - Distribuição dos possíveis fatores associados à hantavirose entre os participantes do inquérito sorológico periurbano para hantavírus conduzido em Uberlândia - Minas Gerais, 2006.....	52
Tabela 9 – Características sócio-demográficas dos indivíduos com sorologia positiva para infecção por hantavírus na área periurbana do município de Uberlândia - MG, 2006.....	53
Tabela 10 - Associações entre atividades e características comportamentais em relação à sorologia para hantavirose entre os participantes do inquérito sorológico periurbano para hantavírus conduzido em Uberlândia - Minas Gerais, 2006.....	54

Tabela 11 – Características sócio-demográficas dos participantes do inquérito sorológico rural para hantavírus conduzido em Uberlândia - Minas Gerais, 2006.....	55
Tabela 12 – Distribuição dos possíveis fatores associados à hantavirose entre os participantes do inquérito sorológico rural para hantavírus conduzido em Uberlândia - Minas Gerais, 2006.....	57
Tabela 13 – Características sócio-demográficas dos indivíduos com sorologia positiva para infecção por hantavírus na área rural do município de Uberlândia - MG, 2006.....	58
Tabela 14 – Associações entre atividades e características comportamentais em relação à sorologia para hantavírus entre os participantes do inquérito sorológico rural conduzido em Uberlândia, Minas Gerais, 2006.....	59
Tabela 15 – Comparação dos participantes do inquérito rural e urbano, de acordo com a sorologia positiva para infecção por hantavírus na área do município de Uberlândia, MG, 2006.....	60

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Estrutura dos hantavírus.....	19
Figura 2 Ciclo de vida dos hantavírus.....	21
Figura 3 Detalhes das etapas dos delineamentos utilizados no estudo clínico-epidemiológico da SCPH na região de Uberlândia-MG, 2006.....	30
Figura 4 Esquema do teste ELISA IgG para hantavírus.....	36
Figura 5 Distribuição, segundo procedência, dos casos de SCPH internados em hospitais de Uberlândia - Minas Gerais no período entre agosto de 1998 a dezembro de 2005.....	42
Figura 6 Distribuição sazonal dos casos de SCPH ocorridos no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, Brasil, 1998-2005.....	42
Figura 7 Evolução temporal do quadro hematológico de nove pacientes com SCPH durante o período de internação em Uberlândia - Minas Gerais, 1998-2005.....	45
Figura 8 Casos e taxa de letalidade por SCPH no município de Uberlândia - Minas Gerais, Brasil, 1998-2005.....	49

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 HISTÓRICO.....	15
1.2. OS HANTAVÍRUS DO NOVO MUNDO.....	17
1.3 ESTRUTURA DOS HANTAVÍRUS.....	18
1.4 CICLO DE VIDA DOS HANTAVÍRUS.....	19
1.5 PATOGÊNESE E PATOLOGIA DA SCPH.....	21
1.5.1 ROEDORES.....	21
1.5.2 SERES HUMANOS.....	22
1.6 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA SCPH.....	24
1.7 EPIDEMIOLOGIA DA SCPH.....	25
2 JUSTIFICATIVA	28
3 OBJETIVOS	29
3.1 OBJETIVO GERAL.....	29
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
4 MÉTODOS	30
4.1 ESTUDO DE SÉRIE DE CASOS DE PACIENTES COM SCPH.....	31
4.1.1 DELINEAMENTO GERAL DO ESTUDO.....	31
4.1.2 SELEÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO.....	31
4.2 INQUÉRITO POPULACIONAL.....	32
4.2.1 DELINEAMENTO GERAL DO ESTUDO.....	32
4.2.2 SELEÇÃO E CARACTERIZAÇÃO .DA POPULAÇÃO.....	33
4.2.3 DIMENSIONAMENTO DA AMOSTRA.....	33
4.2.4 MÉTODO DE ALOCAÇÃO.....	33
4.2.5 EQUIPE DO TRABALHO DE CAMPO E MAPEAMENTO DA ÁREA.....	35
4.2.6 FONTES DE DADOS PRIMÁRIOS.....	35
4.2.6.1 PROTOCOLO DAS ENTREVISTAS.....	35
4.2.6.2 PESQUISA SOROLÓGICA.....	36
4.2.6.2.1 ELISA PARA HANTAVÍRUS.....	36
4.2.6.2.2 PREPARAÇÃO DAS PLACAS.....	37
4.3 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	38
4.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	39
5 RESULTADOS	40
5.1 ESTUDO DE SÉRIE DE CASOS DE SCPH.....	40

5. 1. 1	CARACTERIZAÇÃO DOS CASOS DE SCPH.....	40
5. 1. 2	QUADRO CLÍNICO E LABORATORIAL DA SCPH.....	42
5. 1. 3	CONSIDERAÇÕES SOBRE O TRATAMENTO DA SCPH.....	47
5. 2	INQUÉRITO POPULACIONAL.....	50
5. 2. 1	CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO PERIURBANA.....	50
5. 2. 2	CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO RURAL.....	55
5. 2. 3	COMPARAÇÃO DAS POPULAÇÕES URBANA E RURAL EM RELAÇÃO À SOROPOSITIVIDADE.....	60
6	DISCUSSÃO.....	61
6. 1	ESTUDO DE SÉRIE DE CASOS.....	61
6. 2	INQUÉRITO POPULACIONAL.....	69
6. 2. 1	INQUÉRITO DA POPULAÇÃO PERIURBANA.....	69
6. 2. 2	INQUÉRITO DA POPULAÇÃO RURAL.....	71
6. 2. 3	CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	73
7	CONCLUSÕES.....	75
8	REFERÊNCIAS.....	76
9	APÊNDICES E ANEXOS.....	84
APÊNDICE A.	INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS (ESTUDO DE SÉRIE DE CASOS).....	84
APÊNDICE B.	MANUAL DE INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO DO INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS (ESTUDO DE SÉRIE DE CASOS).....	93
APÊNDICE C.	INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS (INQUÉRITO SOROLÓGICO).....	105
APÊNDICE D.	MANUAL DE INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO DO INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS (INQUÉRITO POPULACIONAL).....	108
APÊNDICE E.	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	114
ANEXO A.	EXEMPLO DE MAPA DE BAIRRO SORTEADO E TRABALHADO.....	115
ANEXO B.	EXEMPLO DE MAPA DE LOCALIDADE RURAL SORTEADA E TRABALHADA.....	116
ANEXO C.	PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-UFU.....	117
ANEXO D.	VALORES LABORATORIAIS DE REFERÊNCIA (VR) DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA.....	118

1 INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO

Entre 1951 e 1953, às margens do rio Hantaan, durante a guerra da Coreia, milhares de soldados americanos desenvolveram doença febril aguda denominada febre hemorrágica coreana. A forma grave da doença caracterizava-se por febre, mialgias, manifestações hemorrágicas, insuficiência renal aguda e instabilidade hemodinâmica, levando ao óbito aproximadamente 10% das vítimas (KRUGER et al., 2001; ZEIER et al., 2005). Em outros episódios da febre hemorrágica coreana nesse período, tornou-se evidente que as condições adversas da guerra favoreciam a exposição dos soldados aos roedores silvestres, que foram incriminados como prováveis reservatórios do agente etiológico até então desconhecido (MERTZ et al., 1998).

Um quarto de século após este evento, o vírus foi isolado a partir dos pulmões de espécimes do roedor silvestre *Apodemus agrarius coreae*. Posteriormente esse novo agente foi chamado de Hantaan, em alusão ao rio na Coreia, situado na região na qual esses roedores foram capturados (LEE et al., 1978).

A detecção de anticorpos para o vírus Hantaan, por reação de imunofluorescência, em doentes residentes na área urbana de *Seoul* (Coreia) foi epidemiologicamente importante, sugerindo que roedores urbanos também estivessem envolvidos na transmissão da doença (LEE et al., 1980). Pesquisas sorológicas, realizadas nesses animais capturados em *Seoul* e em outras quatro cidades coreanas, confirmaram a existência de anticorpos contra o vírus Hantaan em 13% dos *Rattus norvegicus* e 11% dos *Rattus rattus* examinados (LEE et al., 1982a). Um novo vírus, antigenicamente relacionado ao Hantaan, foi isolado em 23 desses ratos e denominado Vírus *Seoul* (LEE et al., 1982a).

O conhecimento de que roedores urbanos participavam do ciclo de transmissão da doença motivou pesquisas sorológicas e de isolamento do vírus nestes animais em regiões fora das áreas consideradas endêmicas para a febre hemorrágica coreana. Inquéritos sorológicos em populações humanas e um, ao nível mundial, em roedores, detectaram a presença de anticorpos contra esses agentes etiológicos em ambos os hospedeiros (IVERSSON et al., 1994, LEDUC et al., 1984; LEDUC et al., 1985; LEDUC et al., 1986; VASCONCELOS et al., 1992a). A ampla distribuição desses vírus em roedores domésticos e peridomésticos sugeriram a existência da febre hemorrágica ainda não diagnosticada, principalmente em regiões situadas fora dos limites das áreas tradicionalmente consideradas

endêmicas e onde o contato homem-roedor era freqüente (LEDUC et al., 1986; LEE et al., 1982b).

Uma série de estudos históricos tornou evidente que a febre hemorrágica coreana não era uma doença nova, e provavelmente ocorria, também, em países como a Rússia, China e Escandinávia (MERTZ et al., 1998). O reconhecimento de que a febre hemorrágica coreana era apenas uma das variantes de um grupo de enfermidades relacionadas que se manifestavam por hemorragia e insuficiência renal aguda, levou a Organização Mundial de Saúde a alterar a denominação da doença para Febre Hemorrágica com Síndrome Renal (FHSR), uma terminologia genérica e clinicamente descritiva (MERTZ et al., 1998).

A FHSR é uma síndrome causada por quatro sorotipos virais do gênero *Hantavirus* pertencente à família *Bunyaviridae*: Vírus *Hantaan* (HTN), *Seoul* (SEO), *Dobrava* (DOB) e *Puumala* (PUU). Estes vírus são coletivamente chamados de hantavírus do Velho Mundo (CLEMENT, 2003; KHAN; YOUNG, 2001). Genericamente, afetam mais de 200.000 pessoas a cada ano na Europa e na Ásia (ZEIER et al., 2005). A letalidade do vírus HTN oscila entre 3 a 15%, dependendo da severidade do quadro clínico e infra-estrutura dos serviços de saúde pública das regiões afetadas (IVERSSON, 2002). O vírus SEO tem sido mundialmente identificado em populações de roedores nas cidades portuárias, sendo responsável por uma forma benigna da doença (LEDUC et al., 1986). A nefropatia epidêmica, causada pelo sorotipo PUU, corresponde também a uma variante benigna da FHSR com letalidade de 0,1 a 0,2% (OLSSON et al., 2003) e ocorre endemicamente no norte e centro da Europa (VAPALAHTI et al., 2003) bem como na parte européia da Rússia (MIYAMOTO et al., 2003). O vírus DOB, presente na Rússia Ocidental e nos países Balcãs, apresenta letalidade superior a 12%, devido ao seu potencial hemorrágico, característico deste sorotipo (CLEMENT, 2003).

A presença da FHSR nas Américas, apesar da positividade sorológica descrita em roedores e humanos, ainda não foi claramente estabelecida (IVERSSON et al., 1994; LEDUC et al., 1984; LEDUC et al., 1985; LEDUC et al., 1986; LEE et al., 1982b; MASCARENHAS-BATISTA et al., 1998; VASCONCELOS et al., 1992a).

No entanto, em maio de 1993, um hantavírus desconhecido emergiu nos Estados Unidos da América na região de Four Corners (Novo México, Arizona, Colorado e Utah), causando uma epidemia de doença respiratória aguda denominada Síndrome Pulmonar por Hantavírus (NICHOL et al., 1993). Em publicações posteriores, referentes aos primeiros casos da América do Sul, descreveu-se importante comprometimento cardíaco, ocasionando a

modificação da nomenclatura para Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus (SCPH) (BRASIL, 2005a).

O agente etiológico da SCPH nos Estados Unidos da América, isolado do roedor silvestre *Peromyscus maniculatus* e inicialmente denominado Four Corners e Muerto Canyon, finalmente recebeu o nome de vírus *Sin Nombre* (CHILDS et al., 1994; MERTZ et al., 1998).

No Brasil, os primeiros casos de SCPH foram notificados em novembro de 1993, a partir de um surto ocorrido em uma área de desmatamento florestal, em Jucituba, São Paulo, onde três irmãos foram acometidos pela doença. Dois deles, após quadro de insuficiência respiratória acompanhada por choque, evoluíram para o óbito, em três e cinco dias respectivamente. O exame sorológico destes pacientes confirmou uma infecção aguda por hantavírus, caracterizando o primeiro surto conhecido de SCPH no Brasil (SILVA et al., 1997; VASCONCELOS et al., 1997). Desde então, até dezembro de 2006, 840 casos da doença foram notificados no país, com letalidade geral de 39,8%. A SCPH foi detectada nos Estados do Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, São Paulo, Minas Gerais, Mato Grosso, Goiás, Distrito Federal, Bahia, Pará, Rio Grande do Norte, Maranhão, Rondônia e Amazonas¹.

1. 2 OS HANTAVÍRUS DO NOVO MUNDO

Os hantavírus que causam a SCPH, também chamados de hantavírus do Novo Mundo, pertencem ao gênero *Hantavirus*, família *Bunyaviridae*. Esta família inclui mais de 300 vírus distintos distribuídos em cinco gêneros: *Bunyavirus*, *Hantavirus*, *Nairovirus*, *Phlebovirus* e *Tospovirus*. Todos os gêneros, exceto os *Tospovirus* que são vírus de plantas, infectam hospedeiros vertebrados, inclusive humanos. A maioria dos vírus dessa família é transmitida por artrópodes, principalmente mosquitos, flebótomos e carrapatos, a exceção dos hantavírus, que são transmitidos por roedores (CLEMENT, 2003; KHAN; YOUNG, 2001; MERTZ, 2002; SCHMALJOHN; HOOPER, 2001).

No Brasil, foram isoladas várias amostras de vírus da família *Bunyaviridae*, sendo a mais importante delas, do ponto de vista epidemiológico, o *Bunyavirus* Oropouche, causador de epidemias extensas da febre do Oropouche em áreas urbanas da região amazônica (FIGUEIREDO, 1999; VASCONCELOS et al., 1992b).

¹ELKHOURY, M. **Série histórica da hantavirose no Brasil 1993-2006** [mensagem pessoal]. Mensagem recebida por <jeanlimongi@yahoo.com.br> em 16 fev 2007.

Três grupos distintos de hantavírus são reconhecidos, baseados na associação com sub-famílias de roedores e na patologia causada. Àqueles associados com a sub-família *Murinae* são responsáveis pela FHSR na Europa e na Ásia. Um segundo grupo de hantavírus está associado à sub-família *Sigmodontinae* e causa a SCPH nas Américas. O terceiro grupo está associado com a sub-família *Arvicolinae* no hemisfério norte. Pelo menos um hantavírus relacionado a esta sub-família de roedores, o vírus Puumala, é causador de uma forma branda da FHSR na Europa (SCHMALJOHN; HJELLE, 1997).

Desde o reconhecimento da SCPH, um grande número de hantavírus tem sido identificado em muitos países da América. Na América do Norte, quatro sorotipos virais (*Sin Nombre*, *Black Creek Canal*, *New York* e *Bayou*) estão associados com a SCPH. Na América Latina os hantavírus Andes (Argentina e Chile), Juquitiba (Brasil), Araraquara (Brasil), Araucária (Brasil) e Laguna Negra (Paraguai e Bolívia) são os principais agentes etiológicos dessa doença (CLEMENT, 2003; PINI, 2004; RABONI, 2006). Recentemente, dois novos sorotipos virais foram parcialmente caracterizados no nordeste do Brasil e denominados de vírus Anajatuba (ANAJ) e vírus Rio Mearim (RIME), ambos identificados no Estado do Maranhão (ROSA et al., 2005).

1. 3 ESTRUTURA DOS HANTAVÍRUS

Os *Bunyaviridae* são vírus RNA de fita simples, tri-segmentada, circular e com polaridade negativa. São envelopados, apresentando projeções glicoproteicas na superfície do envelope, esféricos e com diâmetro variando de 80 a 120 nm (SCHMALJOHN; HOOPER, 2001).

Sua composição química consiste em 2% de RNA, 58% de proteínas, 33% de lipídios e 7% de carboidratos (vírus Uukuniemi, um *Phlebovirus*) (SCHMALJOHN; HOOPER, 2001). O core consiste de três ribonucleocapsídeos denominados: grande (L), codificador de uma RNA polimerase RNA dependente (RdRp) também chamada de proteína polimerase L; médio (M), que codifica duas glicoproteínas do envelope (G1 e G2); pequeno (S) codificador da proteína do ribonucleocapsídeo (N) (SCHMALJOHN; HOOPER, 2001; MERTZ, 2002). Cada um dos três ribonucleocapsídeos é constituído por um complexo composto pela proteína do ribonucleocapsídeo (N), a polimerase viral RdRp e um segmento de RNA genômico viral (L, M ou S), que aparentam serem helicoidais (JONSSON et al., 2005; MERTZ, 2002). Os três segmentos do RNA viral apresentam tamanho variado entre os diferentes gêneros da família *Bunyaviridae* e mesma complementaridade nucleotídica em suas

seqüências terminais 3' e 5'. Estas seqüências são altamente conservadas entre vírus do mesmo gênero diferindo entre vírus de gêneros diferentes. As seqüências nucleotídicas terminais comuns ligam-se de forma estável, não covalente e com pareamento de bases, o que permite aos segmentos apresentarem-se em forma circular (SCHMALJOHN; HOOPER, 2001). As extremidades dos segmentos de RNA atuam como sítios de reconhecimento para a RdRp. O envoltório lipídico dos hantavírus é derivado do Complexo de Golgi da célula hospedeira e contém as glicoproteínas virais G1 e G2. A estrutura do hantavírus é ilustrada na Figura 1.

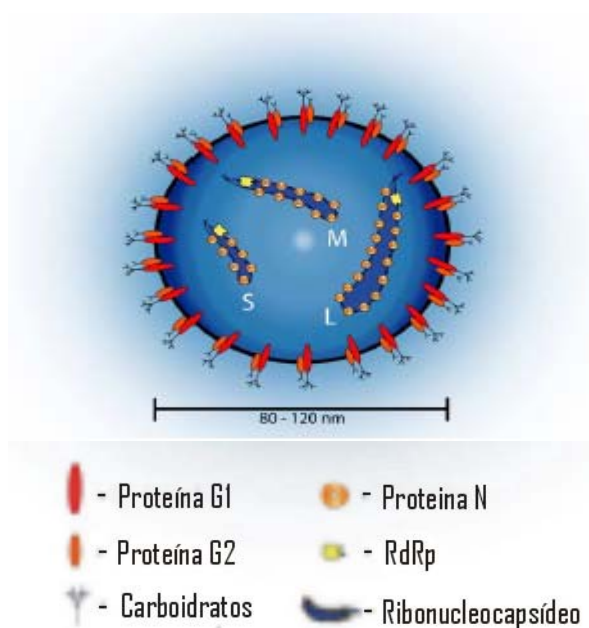


Figura 1. Estrutura do hantavírus.

Fonte: Jonsson et al. (2005).

1.4 CICLO DE VIDA DOS HANTAVÍRUS

A interação vírus - célula envolve, inicialmente, a fixação das proteínas virais G1 e G2 a receptores de superfície das células hospedeiras (SCHMALJOHN; HOOPER, 2001). As $\beta 3$ integrinas, proteínas de superfície celular, são consideradas os receptores específicos para a entrada dos hantavírus patogênicos nas células (GAVRILOVSKAYA et al., 1998). Os vírus invadem a célula, provavelmente por endocitose, realizam fusão de seus envelopes às membranas endossômicas e os três ribonucleocapsídeos virais atingem o citoplasma. O genoma viral permanece como ribonucleoproteína, sem desnudamento total do capsídeo que se apresenta em formato circular, associado a numerosas cópias da proteína N e poucas cópias da polimerase viral RdRp (proteína L) (MERTZ, 2002). A transcrição e a replicação são mediadas pela RdRp no citoplasma. Inicialmente ocorre a transcrição primária de RNA

mensageiro a partir do RNA genômico. Em determinado momento, a polimerase viral muda sua função de transcrição primária de RNAm para a replicação do genoma da progênie. O ponto chave para a replicação do genoma é a produção de RNA complementar (+) a partir do RNA viral (-). O RNAc serve como um molde para a formação do RNA viral (MERTZ, 2002; SCHMALJOHN; HOOPER, 2001).

As glicoproteínas G1 e G2 são traduzidas e processadas no retículo endoplasmático rugoso e no complexo de Golgi, enquanto que a proteína N e a RdRp são traduzidas em ribossomos livres (JONSSON et al., 2005; SCHMALJOHN; HOOPER, 2001).

Os segmentos genômicos L, M e S, juntamente com as proteínas traduzidas no citoplasma, são conduzidos ao complexo de Golgi onde acontece a montagem da partícula viral após acúmulo das glicoproteínas G1 e G2. As partículas virais brotam em vesículas do complexo de Golgi e, finalmente, a progênie viral é liberada por exocitose com fusão das membranas das vesículas citoplasmáticas à membrana celular (MERTZ, 2002).

Embora a maioria dos membros da família *Bunyaviridae* estudados sofram maturação no complexo de Golgi, o que os distingue de outros vírus RNA de polaridade negativa, outras formas de maturação também têm sido relatadas (JONSSON et al., 2005; SCHMALJOHN; HOOPER, 2001). Estudos demonstraram que nos hantavírus *Sin Nombre* e *Black Creek Canal*, as partículas virais brotam preferencialmente da membrana citoplasmática das células infectadas.

Inclusões são encontradas no citoplasma de células infectadas por diferentes vírus da família *Bunyaviridae* e têm sido consideradas marcadoras ultraestruturais de células infectadas por hantavírus (SCHMALJOHN; HOOPER, 2001). Estas inclusões são estruturas compostas por componentes virais em excesso sintetizados por células com replicação ativa do vírus (ZAKI et al., 1995).

O ciclo de vida dos hantavírus é ilustrado na Figura 2.

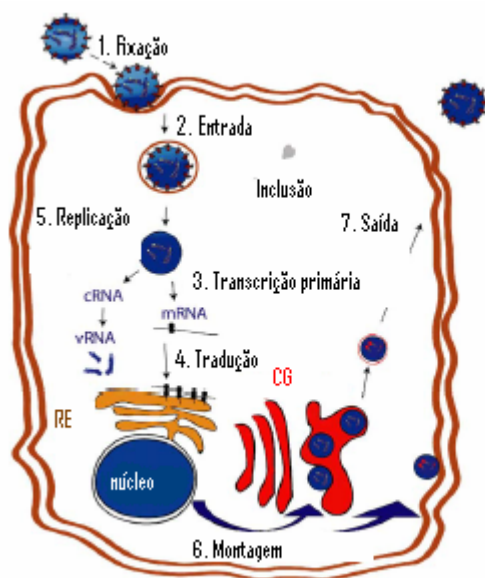


Figura 2. Ciclo de vida dos Hantavírus. RE, retículo endoplasmático rugoso; CG, Complexo de Golgi. *Fonte:* Jonsson et al. (2005).

1. 5 PATOGÊNESE E PATOLOGIA DA SCPH

1. 5. 1 ROEDORES

As características marcantes da infecção por hantavírus em roedores reservatórios são a ausência evidente de sinais de doença e o estabelecimento de uma infecção prolongada, que pode persistir durante toda a vida do animal (MERTZ et al., 1998; SCHMALJOHN; HOOPER, 2001).

Os vírus são transmitidos horizontalmente entre roedores, principalmente devido a ferimentos de mordedura e arranhadura, relacionados à territorialidade e a outros comportamentos agressivos. A possível ingestão ou inalação de excretas contaminadas com o vírus pode também ser responsabilizada pela transmissão (MILLS; CHILDS, 1998; SCHMALJOHN; HOOPER, 2001). Resultados de infecções experimentais indicam que a replicação inicial local leva à viremia, que atinge o pico cerca de duas semanas após a infecção e resulta em disseminação do vírus pelo corpo do animal (HUTCHINSON et al., 1998). Esses agentes invadem células endoteliais dos capilares, com altas concentrações de antígeno viral nos pulmões e nos rins (SCHMALJOHN; HOOPER, 2001). Entretanto, em infecções crônicas do roedor *Peromyscus maniculatus*, o hantavírus *Sin Nombre* foi detectado somente em células endoteliais cardíacas e pulmonares. A escassez, por imunohistoquímica,

de células positivas nestes roedores sugere a presença de baixa carga viral na infecção crônica (GREEN et al., 1998).

Os hantavírus não produzem efeitos citopáticos nas células de animais infectados experimentalmente. Os vírus são eliminados na urina, fezes e saliva destes animais. A redução ou eventual “clearance” viral está correlacionada com a indução de anticorpos específicos após a infecção. Os anticorpos, detectados após 14 dias e com pico em 50 dias, permanecem detectáveis durante toda a vida do roedor (SCHMALJOHN; HOOPER, 2001). Apesar da presença de anticorpos neutralizantes no soro, o vírus persiste, sendo encontrado por vários meses, embora o pico ocorra cerca de 2 a 10 semanas após a infecção (HUTCHINSON et al., 2000).

1. 5. 2 SERES HUMANOS

Ao contrário da infecção em roedores reservatórios, que é assintomática, a infecção humana pode resultar em doença. A transmissão ocorre principalmente por inalação de excretas de roedores infectados aerossolizadas (SCHMALJOHN; HOOPER, 2001).

O período de incubação da doença é de aproximadamente 14 dias, com variação de 2 a 42 dias (BRASIL, 2005a; YOUNG et al., 2000; SANTOS; GARRETT, 2005). Recentemente o período de incubação do vírus Andes foi minuciosamente estudado em 20 pacientes no Chile, mostrando um valor médio de 18 dias (variação, 7-39 dias) (VIAL et al., 2006).

As $\beta 3$ integrinas, moléculas receptoras, são abundantes na superfície celular das células endoteliais e plaquetas, desempenhando importante função na manutenção da integridade capilar e regulação da permeabilidade vascular. Células endoteliais mantêm a integridade vascular por meio da aderência celular, parcialmente conferida pelas $\beta 3$ integrinas. A interação dos hantavírus com estes receptores proporciona alteração da permeabilidade vascular durante a infecção, causando extravasamento de plasma, edema pulmonar e insuficiência respiratória. As plaquetas, que também possuem $\beta 3$ integrinas, são infectadas pelos hantavírus, levando à trombocitopenia e redução da adesividade plaquetária (GAVRILOVSKAYA et al., 1998, 2002).

A infecção por hantavírus desencadeia resposta imune celular e humoral intensa, ocasionando fenômenos imunopatogênicos no endotélio vascular, principalmente em localização pulmonar. Amostras de tecido pulmonar obtidas de necropsia de pacientes falecidos por SCPH contêm grande número de imunoblastos T CD4+, T CD8+ e células produtoras de citocinas (ZAKI et al., 1995). Várias citocinas detectadas no soro e nos tecidos pulmonares, incluindo TNF- α , IL-2, IL-6 e IFN- γ , são produzidas por células T e podem

contribuir para o extravasamento plasmático a partir dos capilares pulmonares, apesar do mecanismo exato que leva às alterações na permeabilidade capilar nos pulmões ainda ser parcialmente desconhecido (SCHMALJOHN; HOOPER, 2001).

Em pacientes que foram a óbito por SCPH, os antígenos de hantavírus foram encontrados nos pulmões, rins, coração, baço, pâncreas, nódulos linfáticos, tecido adiposo, músculo esquelético, intestinos, glândulas adrenais e cérebro (ZAKI et al., 1995). São visualizados, por imunohistoquímica, principalmente em células endoteliais capilares, sendo o endotélio capilar-pulmonar, o principal alvo desses agentes virais (MERTZ, 2002).

As hantavirose, de maneira geral, apresentam poucas evidências histopatológicas de dano celular, sendo o pulmão, na SCPH, o órgão mais comprometido (FERREIRA, 2003). O exame anátomo-patológico deste órgão, em casos fatais de SCPH, mostrou edema alveolar difuso, membranas hialinas e infiltrado intersticial linfocitário (FERREIRA, 2003; FIGUEIREDO et al., 2001). Macroscopicamente os pulmões apresentam-se congestos, avermelhados e com peso duas vezes maior que o normal. É comum a presença de efusão pleural uni ou bilateral (FERREIRA, 2003).

O quadro de choque na SCPH apresenta mecanismo fisiopatológico pouco conhecido. Entretanto, em casos fatais observa-se ausência de fenômenos inflamatórios no miocárdio (HALLIN, 1996; ZAKI et al., 1995). Supõe-se que o TNF, além de outras citocinas produzidas durante a resposta imune, tenha relevante participação no choque cardiogênico da SCPH, atuando como depressoras da função cardíaca (ZAKI et al., 1995). Considerando este fato e a hipovolemia causada pelo extravasamento de líquidos a partir dos capilares pulmonares, pode-se inferir a ocorrência de um choque misto na SCPH (CAMPOS, 2002).

A hantavirose evidencia um perfil laboratorial de trombocitopenia, hemoconcentração, leucocitose com desvio à esquerda, atipias linfocitárias e hipoxemia (DUCHIN et al., 1994; VERITY et al., 2000). Estes achados, associados ao perfil epidemiológico do paciente, são essenciais no diagnóstico clínico presuntivo da doença (BRASIL, 2005a).

A doença clínica é dividida em quatro fases: 1ª-Febril/Prodrômica, na qual se observam febre, tosse seca, mialgias, astenia e cefaléia intensa, com duração de 3-5 dias; 2ª-Cardiopulmonar, caracterizada por insuficiência respiratória aguda grave e choque circulatório, fase com alta taxa de letalidade; 3ª-Diurética, com aumento da diurese espontânea, resolução da febre e choque; 4ª-Convalescência, onde há melhora progressiva de sinais e sintomas, com duração de duas semanas ou mais (BRASIL, 2005a; JONSSON et al., 2005).

Em estudo sobre os casos de SCPH no Brasil no ano de 2004, os principais sintomas observados foram febre, mialgias, dispnéia e cefaléia. Manifestações hemorrágicas foram relatadas em 12% dos casos (BRASIL, 2005b). Estes dados são semelhantes aos observados em estudo realizado no município de Uberaba-MG (SILVA-VERGARA et al., 2002).

No início dos sintomas, aproximadamente 95% das pessoas com SCPH apresentam anticorpos detectáveis da classe IgM e IgG contra a proteína N do nucleocapsídeo e anticorpos da classe IgG contra a glicoproteína G1 do envelope viral (BRASIL, 2005a; JENISON et al., 1994; BHARADWAJ et al., 2000). Apesar da maioria das amostras de soro disponíveis ser coletada em um curto período de tempo após o início dos sintomas da SCPH, análises de soros de pacientes na fase prodrômica da doença revelam a presença precoce de anticorpos específicos da classe IgM e IgG (MERTZ, 2002)

A imunidade humoral parece persistir por muito tempo e episódios de reinfecção não têm sido relatados. Por essa razão, presume-se que a infecção leve a uma proteção duradoura em pacientes sobreviventes da SCPH (BRASIL, 2005a; MERTZ, 2002).

1. 6 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA SCPH

O teste sorológico ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) é o exame laboratorial mais comumente utilizado no Brasil para diagnóstico da SCPH. Este é realizado de modo indireto para a detecção de anticorpos IgG ou por método de captura, para detecção de anticorpos IgM (KSIAZEK et al., 1995). Este teste pode ser também utilizado em estudos de soroprevalência ou para se demonstrar conversão sorológica em amostras pareadas (BRASIL, 2005a).

Uma considerável reatividade cruzada entre os hantavírus é observada, de modo que, a inclusão de um número limitado de antígenos representativos dos vírus (*Sin Nombre*, *Andes*, *Puumala* e *Hantaan*) permite a detecção de, virtualmente, todas as infecções agudas por hantavírus (NICHOL, 2001). *Western Blot*, *Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR), isolamento viral e imunohistoquímica em amostras teciduais também são utilizados para o diagnóstico das hantaviroses (ELLIOT et al., 1994; MERTZ, 2002, SUZUKI et al., 2004).

1. 7 EPIDEMIOLOGIA DA SCPH

Os hantavírus que causam SCPH estão associados com espécies de roedores silvestres da sub-família *Sigmodontinae* (NICHOL, 2001). Cada tipo de vírus parece ser associado a uma determinada espécie de roedor. Provavelmente os hantavírus co-evoluíram com os respectivos hospedeiros reservatórios, o que determinou esta especificidade (BRASIL, 2005a; MERTZ, 2002).

A distribuição geográfica dos hantavírus e os padrões epidemiológicos da SCPH refletem a distribuição e as características naturais de seus roedores reservatórios específicos (SCHMALJOHN; HOOPER, 2001; ZEIER et al., 2005). Em recente estudo conduzido no Brasil, os roedores silvestres *Necromys lasiurus* (= *Bolomys lasiurus*) (rato-do-capim) e *Oligoryzomys nigripes* (rato-do-arroz) foram incriminados na transmissão dos vírus Araraquara e Juquitiba nos ecossistemas Cerrado e Mata Atlântica, respectivamente (SUZUKI et al., 2004). Em estudo realizado no município de Uberlândia-MG, dos 611 roedores capturados, 14 apresentaram soropositividade para antígeno de hantavírus *Sin Nombre*. A espécie *Necromys lasiurus* foi incriminada como provável reservatório primário da hantavirose neste município (informação verbal)². Comparações entre as seqüências nucleotídicas do RNA do hantavírus Araraquara, isoladas de amostras do roedor *N. lasiurus* e de pacientes com SCPH mostraram 99,7 % de identidade (SUZUKI et al., 2004).

O mecanismo habitual de infecção humana, que leva à SCPH, relaciona-se à inalação de aerossóis contendo fezes, urina ou saliva de roedores infectados por hantavírus (SCHMALJOHN; HOOPER, 2001). A infecção por mordedura de roedor, com transmissão pela saliva, foi relatada recentemente. Este modo de transmissão, porém, é extremamente raro (MERINO et al., 2002). A transmissão por escoriações cutâneas ou contato do vírus com a mucosa também é considerada (BRASIL, 2005a). A transmissão interpessoal foi descrita em um surto argentino, ocorrido na região de Bariloche em 1996, causado pelo vírus Andes. A transmissão teria acontecido por contato direto, inalação de aerossóis ou fômites contaminados (PADULA et al., 1998; WELLS et al., 1997). Apesar de a transmissão interpessoal ter sido descrita apenas para esse sorotipo viral, esta situação sugeriu revisão nas medidas de precaução e biossegurança no manuseio de pacientes, bem como de espécimes biológicos (BRASIL, 2005a).

²Informação fornecida em 20 de janeiro de 2007, pelo Centro de Controle de Zoonoses de Uberlândia-MG, referente à investigação de roedores reservatórios de hantavírus, realizada no município no período entre 1998 a 2001.

Supõe-se que haja, em algumas regiões, um padrão de sazonalidade da hantavirose coincidente com o aumento da densidade populacional de roedores portadores do vírus (BRASIL, 2005a). Um exemplo extremo desta situação é a “ratada”, fenômeno que ocorre em vários países da América do Sul, inclusive no sul do Brasil, estreitando o contato do homem com roedores infectados devido à proliferação exacerbada deste hospedeiro (BRASIL, 2005a; JAKSIC; LIMA, 2003).

Todas as pessoas parecem ser suscetíveis à infecção por hantavírus. Há relatos de infecções assintomáticas ou leves, sem o comprometimento cardiopulmonar, aparentemente freqüentes em algumas áreas (BRASIL, 2005a; PINI, 2004). A soroprevalência de anticorpos hantavírus-específico na população de algumas áreas das Américas do Sul e Central difere consideravelmente das descritas na América do Norte, onde são observadas taxas de soropositividade em torno de 0,2% (NICHOL, 2001). Altas taxas de anticorpos hantavírus-específico têm sido observadas em populações humanas no Paraguai (40%), Argentina (17%) e Brasil (14,3%) (CAMPOS et al., 2003; FERRER et al., 1998). Estes dados sugerem maior freqüência de exposição das pessoas aos hantavírus nestas áreas e maior prevalência de infecções inaparentes e subclínicas em relação ao observado nas infecções pelos hantavírus norte-americanos (NICHOL, 2001).

A SCPH acomete mais frequentemente pessoas do sexo masculino em idade produtiva, com exposição a ambientes rurais e que desenvolvam atividades ligadas à agropecuária. Em Minas Gerais, diferentemente dos outros Estados brasileiros, o ramo de atividade ocupacional atingido pela doença é diversificado, envolvendo profissionais de grupos considerados de baixo risco de infecção (SANTOS; GARRETT, 2005).

Em estudo referente à série de casos de hantavirose no Brasil no período entre 1993 a 2002, demonstrou-se que dos 254 pacientes acometidos pela doença, 92% foram hospitalizados e a maioria dos casos não hospitalizados foi a óbito. A gravidade da hantavirose torna imprescindível a atitude pró-ativa dos profissionais envolvidos na vigilância e nos serviços de saúde de média e alta complexidade (SANTOS; GARRETT, 2005).

Quanto à taxa geral de letalidade no Brasil, observou-se um decréscimo ao longo dos anos, passando de 66,7% em 1993 para 35,5% em 2006³. A diminuição da letalidade está essencialmente relacionada às mudanças nas condutas de vigilância e nas condutas clínicas (SANTOS; GARRETT, 2005).

³ELKHOURY, M. **Série histórica da hantavirose no Brasil 1993-2006** [mensagem pessoal]. Mensagem recebida por <jeanlimongi@yahoo.com.br> em 16 fev 2007.

Análises recentes sinalizam uma endemização da hantavirose na maioria dos estados brasileiros com casos confirmados, indicando a importância da intensificação do sistema de vigilância de hantavírus no Brasil (SANTOS; GARRETT, 2005).

2 JUSTIFICATIVA

A hantavirose é uma antropozoonose emergente recentemente descrita nas Américas. A maioria das notificações dessa doença no Brasil é de casos graves provenientes de pacientes submetidos à internação hospitalar. O número de infecções subclínicas da doença, além dos casos fatais não diagnosticados, é provavelmente elevado.

No município de Uberlândia-MG, o primeiro caso de SCPH foi notificado em agosto de 1998. Até dezembro de 2005, 13 casos da doença haviam ocorrido. Além desta casuística, constam quatro casos assintomáticos descobertos devido à realização de sorologia (ELISA-IgG) para hantavírus em comunicantes (vizinhos, parentes etc.) de casos-índice da doença, procedimento comum nas investigações de SCPH.

A partir do conhecimento do padrão clínico diversificado da SCPH, estudos de soroprevalência foram realizados em vários países, com diferentes níveis de positividade. No estado de Minas Gerais, apenas populações de roedores foram pesquisadas quanto à infecção por hantavírus. Portanto, este estudo será o primeiro no Estado a determinar, em população humana, a prevalência da hantavirose. Tal conhecimento servirá de parâmetro para estudos futuros da doença em áreas endêmicas do Estado, em particular, a região de Uberlândia-MG.

A avaliação clínica e laboratorial de pacientes suspeitos de SCPH, além do seu histórico epidemiológico, é essencial para o diagnóstico clínico da SCPH. A suspeita clínica rápida da doença constitui um dos fatores mais importantes para um prognóstico favorável ao paciente. O estudo de série de casos de SCPH realizado como parte deste trabalho, contribuirá para caracterizar esta doença no município de Uberlândia-MG e região e avaliar a terapêutica utilizada.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliação clínica e epidemiológica da infecção por hantavírus na região de Uberlândia-MG.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos dos casos de SCPH diagnosticados no município de Uberlândia-MG, no período entre agosto de 1998 a dezembro de 2005;
- Conduzir estudo transversal para determinar a soroprevalência de anticorpos contra hantavírus em moradores da zona rural e periurbana do município de Uberlândia - MG;
- Identificar possíveis fatores associados à soroprevalência de anticorpos contra hantavírus no estudo transversal.

4 MÉTODOS

Esta dissertação utilizou dois delineamentos para objetivos distintos. As etapas referentes a cada delineamento e fase do trabalho encontram-se detalhadas no fluxograma abaixo (Figura 3).

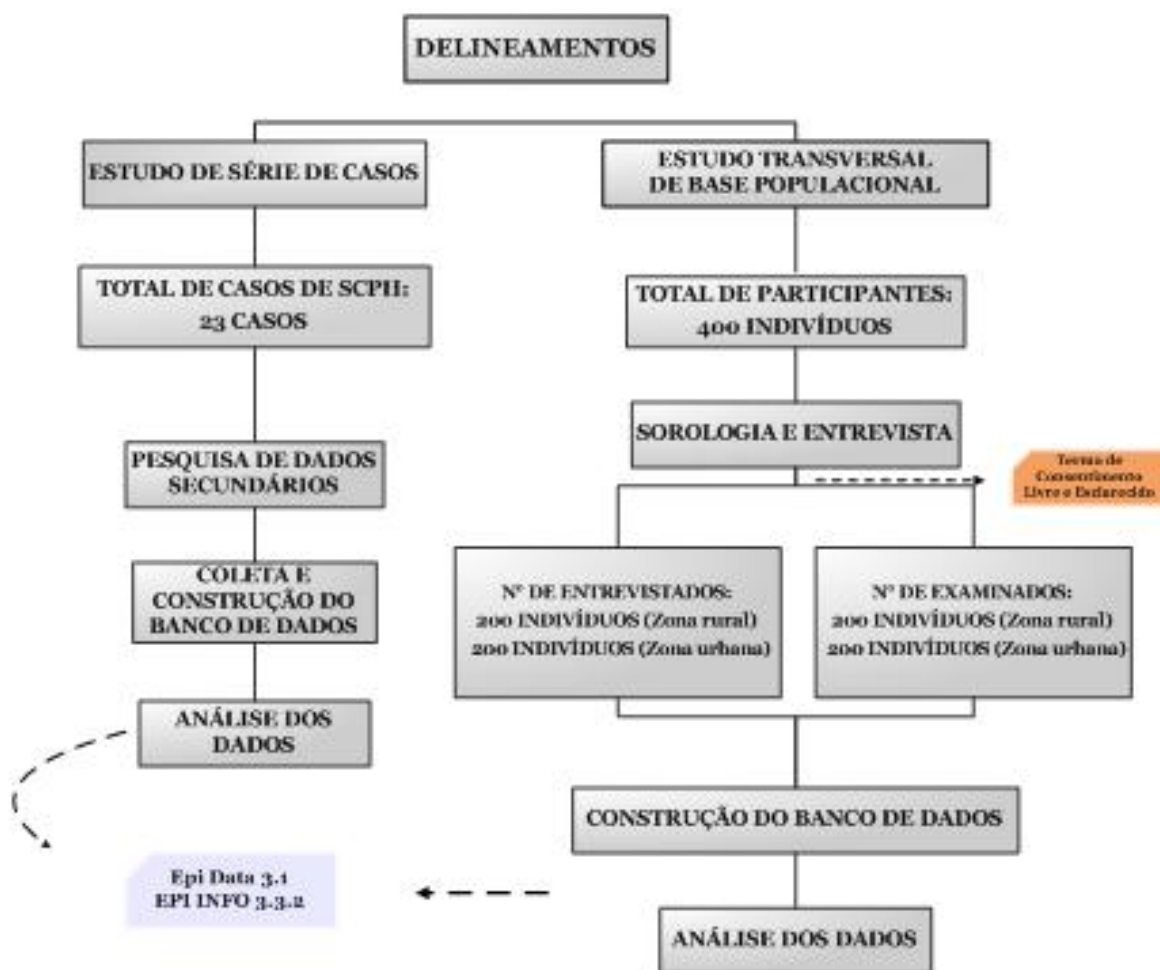


Figura 3. Detalhes das etapas dos delineamentos utilizados no estudo clínico-epidemiológico da SCPH na região de Uberlândia-MG, 2006.

4.1 ESTUDO DE SÉRIE DE CASOS DE PACIENTES COM SCPH

Com o objetivo de descrever os casos de SCPH em Uberlândia-MG, realizou-se um estudo do tipo série de casos, de todos os pacientes diagnosticados neste município no período entre agosto de 1998 a dezembro de 2005.

4.1.1 DELINEAMENTO GERAL DO ESTUDO

O estudo do tipo série de casos é usado para a avaliação inicial de problemas ainda mal conhecidos e cujas características ou variações naturais não foram convenientemente detalhadas. Trata-se de observar indivíduos com uma mesma doença e, a partir da descrição dos respectivos casos, traçar um perfil das suas principais características. Neste contexto, o estudo de casos é empregado para focar grupos específicos da população ou um particular aspecto de interesse, não devidamente investigados em pesquisas quantitativas ou que simplesmente necessitem de suplementação de informações, com maior riqueza de detalhes (PEREIRA, 1995).

4.1.2 SELEÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO

O presente estudo foi conduzido pesquisando-se dados secundários de 23 casos de SCPH admitidos em hospitais públicos e privados do município de Uberlândia-MG, no período entre agosto de 1998 a julho de 2005. Pelos recursos médicos, o município de Uberlândia-MG atrai a maioria dos casos de SCPH da região. Portanto, nesta casuística estão representados vários municípios circunvizinhos.

Os dados secundários foram obtidos nos prontuários médicos de cada paciente, arquivados nos hospitais do município. Foram pesquisadas características clínicas, laboratoriais, radiográficas e terapêuticas de todos os casos. Dados adicionais como ocupação, local de hospitalização, origem, local de residência, histórico de contato com roedores, atividades de risco e local provável de infecção foram obtidos no banco de dados da Vigilância Epidemiológica e Centro de Controle de Zoonoses da Secretaria Municipal de Saúde de Uberlândia-MG.

Para facilitar a coleta das informações obtidas nos prontuários foi criado, especialmente para este estudo, instrumento de coleta de dados pré-codificado (Apêndice A), acompanhado por um Manual de Instruções (Apêndice B). Este manual continha informações e instruções detalhadas, objetivando um correto preenchimento do formulário.

Realizou-se um pré-teste do instrumento de coleta dos dados, com o intuito de detectar possíveis falhas ou deficiências nos mesmos. O formulário sofreu reformulações, de modo que o definitivo conteve todas as alterações que se fizeram pertinentes.

4. 2 INQUÉRITO POPULACIONAL

Visando determinar a prevalência de anticorpos contra hantavírus na população residente em área endêmica para SCPH, realizamos um inquérito populacional em moradores da zona rural e da zona periurbana do município de Uberlândia-MG. Este inquérito foi exaustivamente planejado e executado. A população acima de 15 anos foi selecionada para o estudo. A seleção desta faixa etária deveu-se ao conhecimento prévio de que a hantavirose acomete preferencialmente adultos em fase de plenitude física e de trabalho.

4. 2. 1 DELINEAMENTO GERAL DO ESTUDO

O estudo transversal, desenho epidemiológico utilizado nesta investigação, é um bom método para detecção de frequências (da doença e fatores associados) e para identificar, na população pesquisada, os grupos mais ou menos afetados pelo agravo pesquisado, obtendo-se um retrato momentâneo da população em relação ao evento investigado (PEREIRA, 1995; SZKLO; NIETO, 2000).

Em linhas gerais, o delineamento da investigação transversal pode ser esquematizado em etapas: *Seleção da população*, onde uma amostra representativa da população é selecionada para estudo, em função de apresentar características que possibilitem a investigação exposição-doença; *Verificação simultânea da exposição e da doença*, somente na análise os grupos de interesse são identificados (expostos e não-expostos; sadios e doentes), possibilitando a determinação da frequência da doença bem como os fatores associados.

Mais freqüentemente, a característica que define uma população alvo de um estudo transversal, está relacionada a critérios geográficos, políticos e administrativos, que a limitam em termos espaciais. Exemplos desta conjugação de critérios são populações demarcadas por bairros, municípios, regiões geoeconômicas, estados ou países (KLEIN; BLOCH, 2004).

Uma das limitações encontradas neste delineamento refere - se ao fato que a relação cronológica entre os eventos não pode ser facilmente detectável (PEREIRA, 1995). No presente estudo, buscou-se junto aos participantes da pesquisa, informações referentes à ocupação, atividades de lazer e situações de risco passadas, que pudessem atuar como fatores associados para a possível infecção. O objetivo aqui foi considerar a vida pregressa do

participante da pesquisa, não atribuindo necessariamente a infecção à exposição aos fatores de risco atuais.

4. 2. 2 SELEÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO

O município de Uberlândia, localizado a oeste do Estado de Minas Gerais, na região do Triângulo Mineiro, possui população residente total de 600.368 habitantes distribuída em uma área de 4.116 Km², sendo que 585.088 estão na zona urbana e 14.280 na zona rural. As atividades econômicas rurais baseiam-se principalmente na cultura de soja, milho, horticultura, além da bovinocultura de corte e leite, avicultura e suinocultura. Na zona urbana, o município destaca-se como pólo atacadista, sendo considerado um grande centro comercial da América Latina (UBERLÂNDIA, 2006).

4. 2. 3 DIMENSIONAMENTO DA AMOSTRA

Devido à limitada disponibilidade do antígeno N recombinante do vírus Araraquara utilizado para a realização do teste sorológico, o tamanho amostral para este estudo foi determinado em 400 indivíduos, sendo 200 da zona periurbana e 200 da rural. Devido ao fato de que o número de exames sorológicos para o inquérito era limitado, o processo de amostragem foi criteriosamente realizado, para que a limitação da amostra não interferisse na representatividade da população.

4. 2. 4 MÉTODO DE ALOCAÇÃO

A investigação periurbana ocorreu em quatro bairros periféricos do setor sul do município de Uberlândia (São Jorge, Laranjeiras, Granada e Santa Luzia), sendo a unidade de estudo o domicílio selecionado aleatoriamente. Suspeitava-se que este setor, próximo a áreas silvestres, pudesse constituir área de transmissão de SCPH, já que a maioria dos casos notificados no município era residente neste local.

No processo de alocação dos domicílios na zona periurbana, foram utilizados croquis dos bairros selecionados para o estudo, conforme exemplo (Anexo A). Este material é utilizado rotineiramente pelo Programa de Controle da Dengue do município, sendo confeccionado e atualizado periodicamente por profissionais do setor de Reconhecimento Geográfico (RG) deste programa. A amostragem foi realizada em três etapas: amostragem por conglomerados, amostragem estratificada proporcional e amostragem aleatória simples.

Na amostragem por conglomerados, para cada bairro selecionado, foi calculado o tamanho da amostra, tendo como referência sua população total. A partir daí, a amostra a ser coletada foi proporcionalmente estratificada, baseando-se no sexo e faixas etárias da população. Desta forma, no trabalho de campo, possuía-se o número estimado de indivíduos de cada estrato da população a ser coletado, com base no cálculo realizado previamente. As informações sobre a distribuição da população periurbana foram obtidas por meio de dados do censo realizado pela Secretaria Municipal de Planejamento e Desenvolvimento Urbano de Uberlândia no ano de 2004. A partir dessas informações a proporcionalidade do tamanho de cada estrato da população foi mantida na amostra.

Na amostragem aleatória simples, os quarteirões de cada bairro foram sorteados por meio da tabela de números aleatórios. Os números sorteados correspondiam ao registro numérico dos quarteirões existentes nos croquis correspondentes. Para cada quarteirão, apenas uma casa era selecionada, obedecendo ao seguinte critério: após o sorteio, o número total de quarteirões sorteados de cada bairro era dividido em três subgrupos. No 1º subgrupo, a casa selecionada era a localizada à extrema esquerda do quarteirão; 2º subgrupo, a casa selecionada era a localizada ao centro do quarteirão; e 3º subgrupo, a casa selecionada era a localizada à extrema direita do quarteirão. Em caso de recusa, falta da faixa etária e/ou sexo necessário e ainda, casa fechada, era escolhida a próxima casa, à direita ou à esquerda, dependendo da estrutura do quarteirão.

No processo de alocação da zona rural foram utilizados croquis confeccionados pelo Programa de Controle da Doença de Chagas (PCDCh) do município na fase de Reconhecimento Geográfico (RG) e atualizados pela última vez no ano de 1999, conforme exemplo (Anexo B). No RG, o município é dividido em localidades numeradas sequencialmente e as casas existentes, registradas. Entende-se por localidade “... *determinada área com denominação própria e limites naturais ou artificiais definidos, contendo uma ou várias casas com acesso comum*” (BRASIL, 1980).

A amostragem na zona rural foi realizada de forma similar à zona periurbana, porém com adaptações às características do local. Na zona rural, devido à falta de informação precisa acerca da variável sexo, a amostragem estratificada proporcional baseou-se apenas na faixa etária.

No município de Uberlândia existem 243 localidades registradas pelo PCDCh. Para este estudo, a zona rural foi subdividida em 12 regiões com aproximadamente 20 localidades cada. A partir desta subdivisão foi calculado o número de indivíduos a serem amostrados

nessas áreas, tendo como parâmetro o número de casas contidas nelas. Daí, a amostra a ser coletada foi estratificada baseando-se nas faixas etárias da população rural.

As localidades dentro destes grupos foram sorteadas por amostragem aleatória e, posteriormente, as casas a serem incluídas no estudo.

Definiu-se que havendo recusa por parte dos moradores em participar da pesquisa, estando a residência fechada/demolida ou falta da faixa etária e/ou sexo necessário esta seria substituída pela próxima residência, independente do seu posicionamento (direito ou esquerdo) em relação à anterior.

4. 2. 5 EQUIPE DO TRABALHO DE CAMPO E MAPEAMENTO DA ÁREA

A coleta de dados no campo, tanto na zona periurbana quanto na rural, foi efetuada por equipe composta pelo responsável pela pesquisa, dois técnicos para coleta das amostras sanguíneas e um agente de saúde, que também era o motorista.

O agente de saúde, por trabalhar no PCDCh, conhecia a zona rural e seus moradores. Suas funções eram conduzir a equipe até as localidades e casas sorteadas, estabelecendo contato inicial entre a equipe e a população.

Os quarteirões sorteados na zona periurbana, bem como as residências na zona rural, foram assinalados nos croquis correspondentes e estes, levados ao campo durante a coleta de dados (Anexos A e B respectivamente).

4. 2. 6 FONTES DE DADOS PRIMÁRIOS

4. 2. 6. 1 PROTOCOLO DAS ENTREVISTAS

Entrevistas individuais foram conduzidas com os moradores da zona periurbana e rural para, além da caracterização da população quanto aos aspectos demográficos e sócio-econômicos, investigar possíveis fatores associados à SCPH. O instrumento básico para a coleta de dados foi um questionário pré-codificado (Apêndice C), criado especialmente para este estudo. Um Manual de Instruções foi produzido e utilizado pelo entrevistador durante a realização da entrevista (Apêndice D). Este manual continha informações e procedimentos detalhados, objetivando um correto preenchimento do questionário.

Realizou-se um pré-teste do instrumento de coleta dos dados, a fim de detectar possíveis falhas ou deficiências nos mesmos. Após o projeto piloto, o questionário sofreu reformulações, de modo que o definitivo conteve as alterações que se fizeram pertinentes.

Somente o responsável pela pesquisa realizou as entrevistas, revisando-as diariamente, de modo a evitar erros de preenchimento do questionário.

4. 2. 6. 2 PESQUISA SOROLÓGICA

Para pesquisa de anticorpos anti-hantavírus, foram coletadas amostras sanguíneas dos participantes do inquérito.

Foram colhidos, por venopuntura, aproximadamente 8 ml de sangue de cada participante, utilizando-se de tubos de coleta de sangue à vácuo (VACUUM, EUA). Os tubos eram acondicionados em caixas térmicas com gelo reciclável e temperaturas controlada e, posteriormente, enviadas para o Laboratório de Sorologia da Secretaria Municipal de Saúde de Uberlândia, onde eram centrifugadas e armazenadas. Foram retirados aproximadamente 5 ml de soro de cada amostra, armazenados em criotubos e devidamente identificados para cada participante. Os soros foram conservados a -20°C até serem enviados para o Laboratório de Referência Regional de Hantavirose da Fundação Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro-RJ, local onde as amostras foram processadas segundo o protocolo do teste ELISA para hantavírus deste centro de pesquisa, como descrito abaixo.

4. 2. 6. 2. 1 ELISA PARA HANTAVÍRUS

Os soros dos participantes da pesquisa sorológica foram submetidos ao teste ELISA indireto, visando à detecção de anticorpos IgG para hantavírus, conforme mostrado na figura 4.

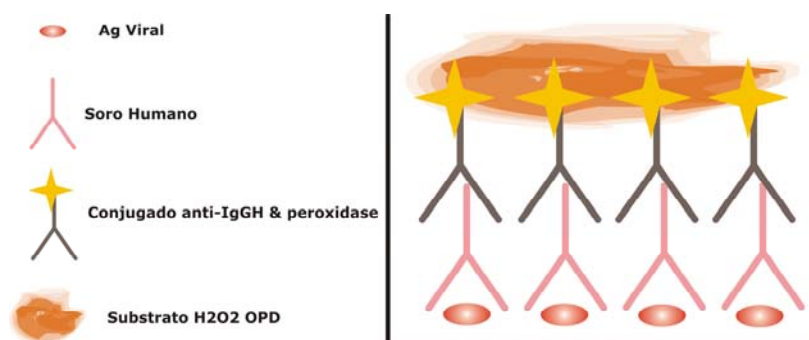


Figura 4. Esquema do teste ELISA IgG para hantavírus.

4. 2. 6. 2. 2 PREPARAÇÃO DAS PLACAS

Primeiramente, cada microplaca de 96 orifícios foi sensibilizada na parte superior (poços A, B, C, D do 1 ao 12) com a proteína N recombinante do vírus *Araraquara* e na parte inferior (poços E, F, G, H do 1 ao 12) com extrato de *Escherichia coli* (antígeno negativo), ambos diluídos em tampão carbonato 0,05 M, pH 9,6. A concentração de ambos os antígenos foi de 2 µg/ml. Após a diluição e adição dos antígenos (50 µl/poço), as placas eram incubadas em geladeira durante uma noite. No dia seguinte, as placas eram lavadas por cinco vezes em tampão PBS pH 7,4 acrescido de Tween a 0,05% (PBST). Posteriormente as placas eram bloqueadas com solução de PBS pH 7,4 contendo 10% de leite desnatado Skim Milk (DIFCO®) no volume de 150 µl/poço, colocadas em estufa por 2 horas a 37° C. Durante este período, eram preparadas as diluições dos soros testes para triagem, dos soros sabidamente reativos (controle positivo) e do soro sabidamente não reativo (controle negativo), ambos na diluição 1:400 em tampão PBST contendo 10% de leite Skim Milk (DIFCO®). Nos poços A1 e A2 adicionava-se dois soros controles positivos do teste IgG, obtidos de casos de SCPH. Os poços A3 até A5, eram preenchidos por soro controle negativo em triplicata procedente de bolsa de sangue de doadores. No restante da parte superior de cada placa (43 poços) eram adicionadas amostras dos soros a pesquisar, testadas cada uma em um único poço da microplaca. Para cada amostra, o volume utilizado era de 50 µl/poço. Na parte inferior de cada placa, o mesmo procedimento supracitado era realizado, diferindo apenas, como já descrito, no antígeno em que era sensibilizada a placa, o extrato de *E. coli*. Após a adição dos soros à placa, esta era novamente incubada por 1 hora a 37° C em câmara úmida. Com o término da incubação, as placas foram lavadas por seis vezes com tampão PBST pH 7,4. Como próximo passo do teste, acrescentou-se imunoglobulina anti-humano IgG conjugada à enzima peroxidase (Kirkegaard and Perry Laboratories, Maryland, EUA), na diluição 1:1500, em tampão PBST contendo 10% de leite Skim Milk (DIFCO®) no volume de 50 µl/poço. Posteriormente, as placas foram incubadas por 1 hora e ao término deste período, lavadas por seis vezes em PBST pH 7,4. Para a preparação do substrato, 5 mg de OPD (*o-phenylenediamine*) (SIGMA, EUA) foram diluídas em 10 ml de tampão citrato-fosfato pH 5,0 e deixados por 5 minutos para dissolução, sendo acrescentado, posteriormente, peróxido de hidrogênio 0,4 mg/mL (SIGMA, EUA). Esta solução era adicionada às placas no volume de 50 µl/poço, posteriormente mantidas por 20 minutos em câmara úmida a 37° C e cobertas por papel alumínio, para o desenvolvimento da cor. Em seguida era feito o bloqueio da reação

com 50 µl/poço de uma solução de HCL 1 M. A leitura da absorbância era realizada em espectrofotômetro Emax (Molecular Devices, EUA), utilizando o filtro de 492 nm.

Posteriormente, as densidades óticas (DO) dos soros reagentes frente à proteína N recombinante foram subtraídas das DOs obtidas com os mesmos soros reagentes frente ao extrato de *E. coli*, obtendo assim as DOs líquidas. O ponto de corte (*cut-off*), foi determinado a partir da média das DOs líquidas dos controles negativos, acrescidas de três desvios padrões. Foram considerados positivos, os soros em teste cujas DOs líquidas foram maiores que o valor do ponto de corte.

4.3 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Tanto os formulários de coleta de dados do estudo de série de casos quanto os do inquérito populacional, foram arquivados e identificados com numeração específica. Cada participante recebeu um número individual de identificação, de acordo com sua entrada na pesquisa. Este número era o mesmo para a amostra de sangue colhida para o teste sorológico.

A codificação dos dados, feita nos próprios formulários, seguia os procedimentos estipulados nos manuais de instruções correspondentes (Apêndice B e D).

A dupla entrada dos dados foi efetuada no programa EPIDATA versão 3.1 (LAURITSEN; BRUUS, 2004) em ambos os estudos, garantindo a qualidade da digitação. Em cada estudo, os dois arquivos foram comparados e as divergências sanadas, por meio de consultas aos formulários originais.

A análise dos dados foi executada utilizando o programa EPI INFO versão 3.3.2 (DEAN et al., 2005).

A realização da análise obedeceu as seguintes etapas:

a) Estudo de série de casos:

- Distribuição da frequência das variáveis coletadas para a população pesquisada e consistência dos dados: primeiramente, foi realizada a distribuição de frequências de todas as variáveis pesquisadas, caracterizando-se a população estudada segundo aspectos demográficos e socioeconômicos, além do detalhamento dos aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos dos pacientes de SCPH. Posteriormente, foi verificada a consistência dos dados.

- Análise bivariada: Nas comparações para duas proporções foi utilizado o Teste Exato de Fisher ($\alpha=5\%$). Para as variáveis contínuas, calculou-se a média.

b) Inquérito populacional:

- Distribuição da frequência das variáveis coletadas para a população pesquisada e consistência dos dados: primeiramente, foi realizada a distribuição de frequências de todas as variáveis pesquisadas, caracterizando-se a população estudada segundo aspectos demográficos, socioeconômicos e fatores relacionados à exposição dos participantes. Posteriormente, foi verificada a consistência dos dados.

- Determinação da soroprevalência para hantavirose;

- Análise bivariada: atividades de lazer, ocupacionais e exposição a roedores, foram investigadas para determinar a possível relação entre exposição e positividade para hantavírus. Nas comparações para duas proporções foi utilizado o Teste Exato de Fisher ($\alpha=5\%$). Para as variáveis contínuas, calculou-se a média. Para a comparação das variáveis não-normais utilizou-se o teste não paramétrico Wilcoxon-Mann-Whitney (*teste U*) ($\alpha=5\%$). Para quantificar a associação entre os possíveis fatores associados para a infecção pelo hantavírus, foi usada a *Odds Ratio* (OR) com intervalo de confiança de 95%.

4.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Esta pesquisa foi avaliada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia, conforme as normas da resolução 196/1996 (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 1998), que regulamenta as atividades de pesquisa em seres humanos, e aprovada em 22 de agosto de 2005 (Parecer N°. 233/05) (Anexo C).

Os moradores sorteados foram informados sobre os objetivos da pesquisa, critério de seleção das residências, obtenção da amostra sanguínea e sobre o sigilo em relação às informações pessoais dos participantes. Antes da coleta de sangue foram obtidas as autorizações dos interessados em participar da pesquisa por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice E). Neste documento constavam os detalhes da execução da pesquisa. Portanto, os selecionados tiveram livre escolha na sua decisão em participar ou não deste trabalho.

5 RESULTADOS

É necessário ressaltar a ocorrência de perguntas com respostas não excludentes em algumas tabelas. Além disso, para efeito de análise, respostas codificadas como Não Sabe (NS), Não Aplicável (NA) e Não Respondeu (NR) foram retiradas dos bancos e, portanto, não analisadas.

5.1 ESTUDO DE SÉRIE DE CASOS DE SCPH

Os resultados descritivos foram divididos em duas etapas: a primeira refere-se à caracterização da população pesquisada, incluindo dados demográficos. A segunda etapa consiste na análise dos dados clínicos, laboratoriais e terapêuticos provenientes dos prontuários.

5.1.1 CARACTERIZAÇÃO DOS CASOS DE SCPH

Foram disponibilizados para este estudo todos os prontuários médicos dos 23 pacientes com SCPH, admitidos em hospitais públicos e privados do município de Uberlândia-MG, no período de agosto de 1998 a dezembro de 2005.

O perfil sócio-demográfico dos 23 pacientes SCPH hospitalizados no município de Uberlândia é mostrado na Tabela 1.

A maioria dos doentes pertencia ao sexo masculino (15; 65,0%) em idade produtiva (média de 33 anos). Quanto à distribuição por grupos etários, houve maior concentração de casos (18; 78,0%) no grupo etário de 20-49 anos (dados não mostrados).

As atividades ocupacionais dos pacientes foram diversificadas, com maior percentual (13; 57,0%) para a opção “Outras”, incluindo, entre estas, as burocrático-administrativas, as do ensino e de prestação de serviços (Tabela 1).

Mais da metade dos casos (13; 56,0%) analisados residia na zona rural e os 2 (9,0%) moradores da zona urbana possuíam histórico de contato com área rural. Todos residentes em área periurbana (8; 35,0%) viviam no município de Uberlândia-MG. Os casos eram oriundos deste município (13; 56,5%) e dos municípios circunvizinhos Patrocínio, Tupaciguara, Iraí de Minas, Monte Carmelo, Serra do Salitre e Romaria.

Nesta casuística, 100% dos casos foram hospitalizados. Grande parte foi admitida no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, referência na região em Moléstias Infecciosas (Tabela 1). É importante ressaltar que cinco casos (22,0%) dentre os óbitos já apresentavam quadro de choque e insuficiência respiratória grave antes da chegada

ao hospital. Analisando a associação entre a internação no Hospital de Clínicas da UFU e a evolução para o óbito, observamos significância estatística ($p=0,0036$) (dados não mostrados).

Pesquisando-se possíveis fatores associados entre os casos, observou-se que 100,0% tiveram contato com roedores, sendo este dissociado de qualquer atividade específica (Tabela 1).

Tabela 1 - Características sócio-demográficas e fatores associados aos pacientes com SCPH no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, Brasil, 1998-2005.

Característica	Frequência (n=23)	
	N	%
Sexo		
Masculino	15	65,0
Feminino	8	35,0
Idade (Média e DP)	23 (33,3 ± 14,9)	
Ocupação		
Lavrador	4	17,0
Estudante	3	13,0
Do lar	3	13,0
Outras	13	57,0
Hospitalização		
Hospital público	11	48,0
Hospitais privados	12	52,0
Origem		
Uberlândia	13	56,5
Patrocínio	3	13,0
Outras cidades	7	30,5
Local de residência		
Urbano	2	9,0
Periurbano	8	35,0
Rural	13	56,0
Contato com roedores		
Ocupacional	9	39,0
Lazer	8	35,0
Peridoméstico	6	26,0

DP: Desvio Padrão.

A maioria dos casos ocorridos em Uberlândia-MG (12; 92,0%) concentraram-se no período entre 1998 a 2002, sendo que apenas um ocorreu fora desta época. Os demais eram oriundos de municípios circunvizinhos, com períodos esparsos de ocorrência (Figura 5).

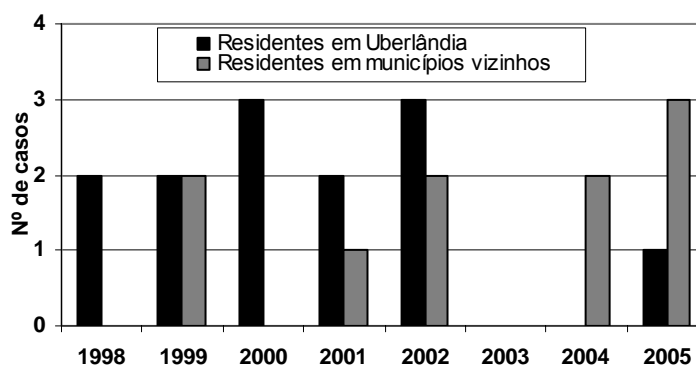


Figura 5. Distribuição, segundo procedência, dos casos de SCPH internados em hospitais de Uberlândia - Minas Gerais no período entre agosto de 1998 a dezembro de 2005.

Na análise temporal desta série de casos, a SCPH exibiu variação sazonal em sua incidência, com maior número de casos (21; 91,0%) ocorridos nas estações de outono e inverno (Figura 6), e particularmente entre os meses de maio a julho (15; 65,0%).

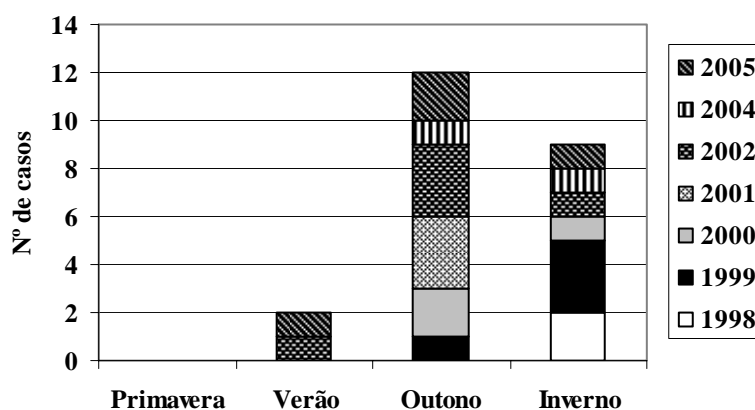


Figura 6. Distribuição sazonal dos casos de SCPH ocorridos no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, Brasil, 1998-2005.

5. 1. 2 QUADRO CLÍNICO E LABORATORIAL DA SCPH

O tempo médio de evolução dos sintomas, desde seu início até a hospitalização, foi de $5 \pm 3,07$ dias. O tempo de internação dos pacientes foi, em média, $4 \pm 3,61$ dias e o tempo

médio decorrido entre a admissão hospitalar e a suspeita clínica da doença foi menos que um dia, com desvio padrão de $\pm 2,12$ dias. Em dois casos fatais houve a suspeita apenas após o óbito.

A principal queixa relatada por 20 pacientes no momento da admissão hospitalar foi a dispnéia (7; 35,0%), seguida por mialgias (5; 25,0%) e febre (3; 15,0%). Na opção “Outras” incluem-se dor retroorbital, dor torácica e dor abdominal (Tabela 2).

Tabela 2 – Principal queixa relatada no momento da admissão hospitalar por 20 pacientes com SCPH no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, Brasil, 1998-2005.

Queixa principal	Frequência	
	N	%
Dispnéia	7	35,0
Mialgias	5	25,0
Febre	3	15,0
Cefaléia	2	10,0
Outras	3	15,0
Total	20	100,0

Os sintomas mais comuns no momento da admissão hospitalar foram febre (23; 100,0%), dispnéia (23; 100,0%) e mialgias (18; 78,0%). Sinais como hipotensão (15; 65,0%) e taquicardia (15; 65,0%) também foram freqüentes (Tabela 3). A presença desses achados, apesar de serem inespecíficos, é sugestiva do início da fase prodrômica da SCPH.

Tabela 3 - Sinais e sintomas apresentados por 23 pacientes com SCPH no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, Brasil, 1998-2005.

Sinais/Sintomas	Frequência (n=23)	
	N*	%
Febre	23	100,0
Dispneia	23	100,0
Mialgias	18	78,0
Tosse	17	74,0
Hipotensão	15	65,0
Cefaléia	15	65,0
Taquicardia	15	65,0
Náuseas/Vômitos	14	61,0
Dor torácica	12	52,0
Dor abdominal	11	48,0
Calafrios	6	26,0
Sudorese	5	22,0
Oligúria	5	22,0
Diarréia	4	17,0
Hemorragia	1	4,0

* Excluídas respostas NR

Os valores dos dados laboratoriais foram comparados com os de referência do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (vide anexo D). O número percentual de pacientes que realizaram os exames, bem como o valor médio de cada teste, encontra-se detalhados na Tabela 4.

Alterações hematológicas comuns nos pacientes durante o curso clínico da SCPH incluíram trombocitopenia com contagem de plaquetas abaixo de 150.000 cel/mm^3 em 22 (96,0%) pacientes, hematócrito superior a 45,0% em 19 (83,0%) pacientes, leucócitos acima de 12000 cel/mm^3 em 17 (74,0%) pacientes, neutrofilia maior que 8000 cel/mm^3 em 17 (74,0%) (dados não mostrados) e presença de formas jovens (bastonetes) acima de 5,0% no

leucograma em 23 (100,0%) pacientes. A presença de linfócitos atípicos foi observada em nove (39,0%) dos 23 casos analisados. Foi possível descrever a evolução do quadro hematológico durante o período de internação em nove pacientes e nota-se que em três dias de cuidados intensivos houve melhora significativa dos parâmetros analisados (Figura 7).

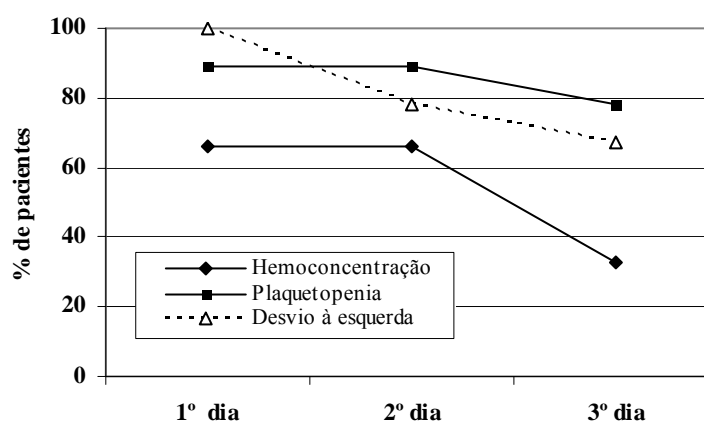


Figura 7. Evolução temporal do quadro hematológico de nove pacientes com SCPH durante o período de internação em Uberlândia - Minas Gerais, 1998-2005.

Alterações da função renal foram detectadas por níveis de creatinina sérica acima de 1,5 mg/dl em três (19,0%) de 16 pacientes e por níveis séricos de uréia acima de 40 mg/dl em oito (50,0%) deles.

O tempo parcial de tromboplastina (TTPA) estava aumentado em três (50,0%) de seis pacientes e houve também a redução da atividade protrombínica (TAP) em quatro (50,0%) de oito pacientes cujos dados estiveram disponíveis.

A hipoxemia no momento da admissão hospitalar foi um achado importante, sendo que em 16 (73,0%) de 22 pacientes, a saturação sérica de oxigênio foi menor que 90,0% (Tabela 4).

Outras anormalidades laboratoriais incluíram elevação dos níveis séricos das enzimas hepáticas aspartato aminotransferase (AST) em oito (73,0%) de 11 casos; alanina aminotransferase (ALT) em sete (70,0%) de 10 casos; desidrogenase láctica (DHL) em oito (89,0%) de nove casos e gama-glutamil transpeptidase (GGT) em cinco (71,0%) de sete casos. Hipoalbuminemia foi detectada em todos os seis casos que possuíam este dado disponível.

A avaliação radiológica mostrou que em 22 (95,6%) pacientes que foram submetidos ao Rx de tórax havia a presença de infiltrado pulmonar, apresentando-se, na maioria das vezes, bilateralmente (Tabela 4).

Tabela 4 - Dados laboratoriais e radiográficos após internação dos pacientes com SCPH no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, Brasil, 1998-2005.

Exames realizados	Frequência		
	N*	%	Média ± DP (intervalo)
Hemograma	23	100,0	
Hematócrito (%)			51,5 ± 6,9 (40,0-65,2)
Leucócitos (cel/mm ³)			15.556,0 ± 10.409,0 (5.200,0-56.800,0)
Bastonetes (%)			28,6 ± 14,9 (6,0-61,0)
Plaquetas (cel/mm ³)			80.348,0 ± 36.244,0 (31.000,0-175.000,0)
Linfócitos atípicos (%)			1,7 ± 2,4 (0,0-6,0)
Função renal			
Uréia (mg/dl)	16	70,0	47,0 ± 31,5 (18,0-154,0)
Creatinina (mg/dl)	16	70,0	1,4 ± 0,7 (1,0-3,0)
Albumina sérica (g/dl)	6	26,0	2,7 ± 0,5 (2,0-3,0)
Enzimas hepáticas			
AST(UI)	11	48,0	79,0 ± 61,9 (30,0-252,0)
ALT(UI)	10	43,5	87,0 ± 93,3 (37,0-347,0)
DHL(UI)	9	39,0	679,0 ± 314,5 (184,0-1113,6)
GGT(UI)	7	30,0	80,0 ± 51,0 (21,0-175,0)
Gasometria			
Saturação de O ₂ (%)	22	96,0	85,0 ± 5,0 (76,5-93,0)
Rx de tórax	23	100	
Infiltrado intersticial bilateral	21	91,2	
Infiltrado reticulonodular	1	4,4	
Sem alteração	1	4,4	

*N= Número de pacientes que possuíam dados sobre o exame.
DP: Desvio padrão.

A SCPH foi confirmada por imunohistoquímica de material de necropsia de rim e de pulmão em um paciente que foi a óbito e por ELISA IgM nos outros 22 pacientes que tiveram a primeira amostra sorológica coletada em média $5 \pm 3,46$ dias após o início dos sintomas. Em todos os casos, o diagnóstico laboratorial de SCPH foi informado durante a convalescença ou após o óbito dos pacientes.

5. 1. 3 CONSIDERAÇÕES SOBRE O TRATAMENTO DA SCPH

A conduta terapêutica instituída aos pacientes internados pode ser observada na Tabela 5. O volume médio de líquidos administrados nas primeiras 24 horas de internação em 18 pacientes foi de $2,2 \pm 1,84$ litros (dados não mostrados). Três pacientes não submetidos à hidratação chegaram ao hospital com insuficiência respiratória grave, evoluindo rapidamente para o óbito. Não foi observada associação estatisticamente significativa entre hidratação parenteral ($\geq 2,5$ litros) nas primeiras 24 horas de internação e a evolução para o óbito ($p=0,2682$) (dados não mostrados).

No primeiro dia de internação foi necessário o uso de drogas inotrópicas em 10 pacientes, sendo utilizado dopamina em 70,0% dos casos e dobutamina em 30,0%. Em nove pacientes, no primeiro dia de internação, foram utilizados corticoesteróides.

A suplementação de oxigênio para o tratamento da insuficiência respiratória, na maioria dos casos (17; 72,0%), ocorreu também no primeiro dia de internação. Utilizou-se máscara facial em três (16,7%) dos casos e cateter nasal em cinco (27,8%). Ventilação mecânica invasiva foi necessária em 10 (55,5%) dos pacientes. Houve associação estatisticamente significativa entre o tipo de assistência respiratória utilizada e o óbito ($p<0,01$).

A infusão de líquidos endovenosos ($p=0,5$), assim como o uso de aminas vasoativas ($p=0,2$) e de corticoesteróides ($p=0,6$), não teve associação com a sobrevida dos pacientes (Tabela 5).

Tabela 5 – Terapêutica conduzida em pacientes com SCPH no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, Brasil, 1998-2005.

Medidas de suporte implementadas	Frequência				p-valor ^b
	N ^a	%	Cura (%)	Óbito (%)	
Assistência respiratória					<0,01
Ventilação invasiva	10	55,5	3 (30,0%)	7 (70,0%)	
Ventilação não invasiva	8	44,5	8 (100,0%)	0 (0,0%)	
Hidratação (sim x não)	18	86,0	12 (67,0%)	6 (33,0%)	0,5
Aminas vasoativas (sim x não)	10	55,5	4 (40,0%)	6 (60,0%)	0,2
Corticoesteróides (sim x não)	9	50,0	6 (67,0%)	3 (33,0%)	0,6

^a Excluídas respostas NR

^b Teste Exato de Fisher

A taxa de letalidade específica por sexo foi mais elevada entre as mulheres (50%), sendo que a taxa global foi de 39%. No entanto, não houve diferença estatística quando analisou-se a letalidade em relação ao sexo ($p=0,6570$). A maior parte dos casos (15; 65,2%) era homens e oito (34,8%) mulheres. Dos 14 curados (60,9%), 71,4% eram homens (dados não mostrados). Entre os óbitos, cinco (55,6%) também eram homens (Tabela 6).

Tabela 6. Casos, óbitos e letalidade por sexo de SCPH no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, Brasil, 1998-2005.

Sexo	Casos (%)	Óbitos* (%)	Taxa de letalidade (%)
Masculino	15 (65,2)	5 (55,6)	33,3
Feminino	8 (34,8)	4 (44,4)	50,0
Total	23 (100,0)	9 (100,0)	39,0

* Proporção de óbitos segundo o sexo.

Observando a série histórica da doença na região, nota-se que quando o número de casos por ano era maior, a taxa de letalidade diminuía sensivelmente (Figura 8).

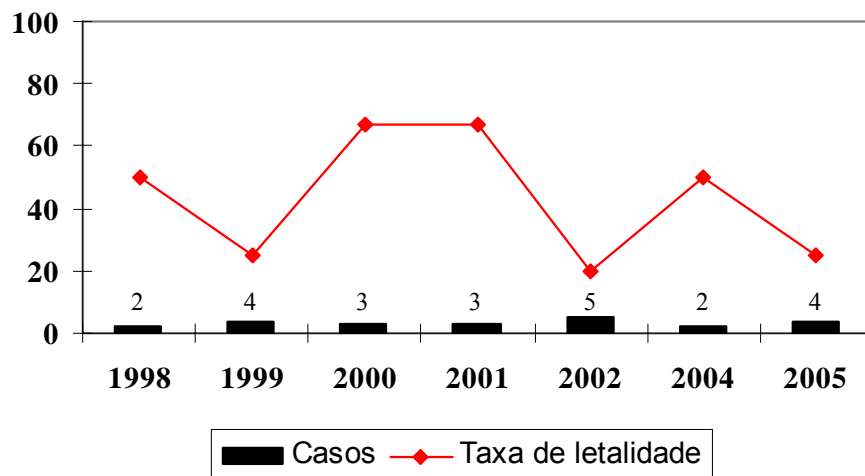


Figura 8. Casos e taxa de letalidade por SCPH no município de Uberlândia - Minas Gerais, Brasil, 1998-2005.

5. 2. INQUÉRITO POPULACIONAL

O presente estudo foi conduzido entre 24 de abril a 25 de maio de 2006. Neste período a zona rural do município de Uberlândia, em toda a sua totalidade, foi amostrada. A zona periurbana foi representada pelo setor sul do município, o qual foi amostrado, também, em toda a sua extensão. A representatividade da população foi assegurada por meio da estratificação da amostra por sexo e faixas etárias.

5. 2. 1. CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO PERIURBANA

As características sócio-demográficas dos participantes do inquérito periurbano encontram-se detalhadas na Tabela 7. Quanto à distribuição da população em estudo segundo sexo verificou-se maior frequência do sexo feminino (116; 58,0%). Quanto à distribuição etária, concentrava-se principalmente no grupo de 20 a 39 anos (112; 56,0 %), com idade média de $39,0 \pm 13,5$ anos (dados não mostrados). Em relação à escolaridade, grande parte da população pesquisada (119; 59,5%) possuía no máximo sete anos de estudo (Tabela 7).

Quase a metade dos participantes do inquérito periurbano (92; 46,0%) eram estudantes, aposentados ou do lar, seguidos por ocupações de diferentes domínios de competência (Tabela 7).

Tabela 7 - Características sócio-demográficas dos participantes do inquérito sorológico periurbano para hantavírus conduzido em Uberlândia - MG, 2006.

Variável	Frequência	
	(n=200)	
	N	%
Sexo		
Masculino	84	42,0
Feminino	116	58,0
Grupos etários (anos)		
20 — 30	56	28,0
30 — 40	56	28,0
40 — 50	43	21,5
50 ou mais	45	22,5
Escolaridade (anos de estudos concluídos)		
Nenhuma	8	4,0
1 — 4	48	24,0
4 — 8	63	31,5
8 — 12	73	36,5
12 ou mais	8	4,0
Ocupação^a		
Do lar/Estudante/Aposentado	92	46,0
Serviços administrativos/Serviços, vendedores do comércio	67	33,5
Produção de bens e serviços industriais	29	14,5
Profissionais ciências/artes/técnicos de nível médio	9	4,5
Forças armadas/policiais/bombeiros	3	1,5

a) Critérios utilizados para a classificação segundo a "Classificação Brasileira de Ocupações" (BRASIL, 2002).

O contato com roedores foi referido por 152 (76,0%) participantes do inquérito periurbano, sendo relatado principalmente no interior das residências (137; 90,0%). Dos que referiram contato, 142 (93,4%) viram roedores no intradomicílio e nove (5,9%) notaram a presença de excretas e roedores. Somente excretas foram observadas por um (0,7%) participante (Tabela 8).

Parcela importante dos participantes da pesquisa exercia ou exerceu atividades de risco para hantavirose como colheita/plantio (73; 36,5 %) e trabalho com lenha/capim (64;

32,0 %), além de exposições a risco como limpeza de área fechada (54; 27,0 %), pesca (51; 25,5 %) ou acampamento (33; 16,5 %) (Tabela 8). Pneumonia progressiva foi relatada por 45 (22,5%) dos participantes e contato com indivíduos que foram a óbito por insuficiência respiratória por 17 (8,5%) participantes.

Tabela 8 – Distribuição dos possíveis fatores associados à hantavirose entre os participantes do inquérito sorológico periurbano para hantavírus conduzido em Uberlândia - MG, 2006.

Variável	Frequência (N=200)	
	N	%
Contato com roedores		
Sim	152	76,0
Não	48	24,0
Local de contato		
Intradomicílio	137	90,0
Peridomicílio	15	10,0
Forma de contato		
Roedores	142	93,4
Excretas e roedores	9	5,9
Excretas	1	0,7
Atividades de risco*		
Colheita/Plantio	73	36,5
Trabalhar c/ fardos de lenha/capim	64	32,0
Aragem de terra	54	27,0
Moagem/armazenamento de grãos	46	23,0
Situações/exposições de risco*		
Limpeza de área fechada	54	27,0
Pesca	51	25,5
Acampamento	33	16,5
Caça	22	11,0
Indicadores de risco		
Pneumonia progressiva	45	22,5
Contato c/ indivíduos que obituaram por insuficiência respiratória	17	8,5

* Atividades e situações/exposições de risco retrospectivas ou atuais.

A prevalência geral para hantavirose na zona periurbana foi de 2,0% (0,1-3,9%; intervalo de confiança 95%). Não houve significância estatística para a diferença de positividade sorológica para hantavírus em relação ao sexo ($p=0,44$) (Tabela 9).

Comparando a média de idade dos indivíduos em relação à soropositividade, observou-se diferença significativa ($p=0,03$) (Tabela 9). A maior prevalência, 5,9%, foi observada entre indivíduos na faixa etária de 60 a 77 anos (dados não mostrados).

Proporcionalmente, a maior positividade foi verificada entre os analfabetos (1; 12,5%) (dados não mostrados). Porém, não se observou significância estatística entre positividade e nível de instrução ($p=0,46$) (Tabela 9).

Dentre as ocupações, não houve diferença estatisticamente significativa quando se analisou positividade e atividade ocupacional com maior ou menor contato com o local de moradia ($p=0,63$) (Tabela 9).

Tabela 9 – Características sócio-demográficas dos indivíduos com sorologia positiva para infecção por hantavírus na área periurbana do município de Uberlândia - MG, 2006.

Características	Positivos		Negativos		p-valor ^a
	Nº	%	Nº	%	
Sexo					p=0,44
Masculino	1	1,2	83	98,8	
Feminino	3	2,6	113	97,4	
Idade (Média e DP)	55,0 ± 15,3		39,1 ± 13,3		p=0,03*
Escolaridade (anos de estudos concluídos)					p=0,46
Nenhum a 8 anos	3	2,5	116	97,5	
Acima de 9 anos	1	1,2	80	98,8	
Ocupações					p=0,63
Exercidas no local de moradia	2	2,2	90	97,8	
Exercidas fora do local de moradia	2	1,9	106	98,1	

DP: Desvio Padrão

^a Teste Exato de Fisher ou Wilcoxon-Mann-Whitney*

Em relação às atividades, exposições e indicadores de risco, detalhadas na Tabela 10, não se observou associação estatisticamente significativa para nenhuma dessas variáveis em relação à positividade sorológica.

Tabela 10 – Associações entre atividades e características comportamentais em relação à sorologia para hantavirose entre os participantes do inquérito sorológico periurbano para hantavírus conduzido em Uberlândia - MG, 2006.

Características	Positivos		Negativos		OR (IC 95%) ^a	p-valor ^b
	Nº	%	Nº	%		
Atividades de risco (sim x não)						
Colheita/Plantio	1	1,4	72	98,6	0,58 (0,01-7,32)	0,54
Trabalhar c/ fardos de lenha/capim	1	1,6	63	98,4	0,71 (0,01-8,98)	0,61
Aragem de terra	1	1,9	53	98,1	0,90 (0,02-11,49)	0,70
Moagem/armazenamento de grãos	1	2,2	45	97,8	1,12 (0,02-14,31)	0,65
Situações/exposições de risco (sim x não)						
Limpeza de área fechada	2	3,7	52	96,3	2,75 (0,20-38,88)	0,29
Caça	1	4,5	21	95,5	2,76 (0,05-36,17)	0,37
Indicadores de risco (sim x não)						
Pneumonia pregressa	2	4,4	43	95,6	3,53 (0,25-50,00)	0,22
Contato c/ indivíduos que obituaram por insuficiência respiratória	1	5,9	16	94,1	3,70 (0,07-49,38)	0,30
Contato com roedores	3	2,0	149	98,0	0,95 (0,07-50,72)	0,67

^aOR, Odds Ratio; IC, Intervalo de Confiança.

^bTeste Exato de Fisher.

5.2.2 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO RURAL

A distribuição da população rural pesquisada encontra-se detalhada na Tabela 11.

Tabela 11 - Características sócio-demográficas dos participantes do inquérito sorológico rural para hantavírus conduzido em Uberlândia - MG, 2006.

Variável	Frequência (n=200)	
	N	%
Sexo		
Masculino	130	65,0
Feminino	70	35,0
Grupos etários (anos)		
10— 20	20	10,0
20— 30	30	15,0
30— 40	32	16,0
40— 50	50	25,0
50 ou mais	68	34,0
Escolaridade (anos de estudos concluídos)		
Nenhuma	11	5,5
1— 4	88	44,0
4— 8	58	29,0
8— 12	40	20,0
12 ou mais	3	1,5
Ocupações^a		
Agropecuários, florestais, da caça e pesca	119	59,5
Do lar/Estudante	70	35,0
Serviços, vendedores do comércio	5	2,50
Produção de bens e serviços industriais	4	2,0
Técnicos de nível médio	2	1,0
Ocupações de risco (detalhadas)		
Lavrador	73	36,5
Lar	60	30,0
Serviços gerais	13	6,5
Granjeiro	5	2,5
Operador de máquinas	2	1,0
Carvoeiro	2	1,0

^a Critérios utilizados para a classificação segundo a “Classificação Brasileira de Ocupações” (BRASIL, 2002).

Com relação ao gênero verificou-se predomínio do sexo masculino (130; 65,0%). Houve também maior concentração de indivíduos no grupo etário acima de 40 anos (118; 59,0%), com idade média de $43,0 \pm 16,1$ anos (dados não mostrados). Em relação à escolaridade, grande parte da população pesquisada (157; 78,5%) possuía no máximo sete anos de estudo (Tabela 11).

A maioria dos participantes do inquérito rural (119; 59,5%) desenvolvia atividades agropecuárias, seguidas por lar/estudante (70; 35,0%), serviços/vendedores (5; 2,5%), produção de bens/serviços industriais (4; 2,0%) e técnicos de nível médio (2; 1,0%) (Tabela 11). Dentre as atividades de risco, analisadas separadamente, as profissões mais prevalentes foram de lavrador (73; 36,5%), do lar (60; 30,0%) e serviços gerais (13; 6,5%).

Grande parte dos participantes da pesquisa relatou contato com roedores (168; 84,0%). Destes, 100 (59,5%) relataram o encontro de roedores no peridomicílio como em silos, paióis e anexos em geral. A observação de roedores juntamente com suas excretas foi verificada por 129 (77,0%) dos participantes que tiveram contato anterior com roedores (Tabela 12).

Dentre as atividades de risco associadas à hantavirose, a mais prevalente foi a de “colheita/plantio” exercida por 133 (66,5%) dos participantes da pesquisa. Outras atividades como “trabalho com lenha/capim” (119; 59,5%) e “aragem de terra” (93; 46,5%) também foram freqüentes (Tabela 12).

Dentre as exposições de risco, a mais prevalente foi “limpeza de área fechada”, representada por limpeza de galpões, silos e cômodos em geral, relatada por 133 (66,5%) dos participantes da pesquisa (Tabela 12).

Em relação aos indicadores de risco, 36 (18,0%) relataram pneumonia pregressa e 13 (6,5%) tiveram contato com indivíduos que obituaram por insuficiência respiratória (Tabela 12).

Quanto às distâncias das casas em relação às matas e anexos, e estes em relação às matas, observou-se que em média estas distâncias não ultrapassavam os 15 metros (Tabela 12).

Tabela 12 - Distribuição dos possíveis fatores associados à hantavirose entre os participantes do inquérito sorológico rural para hantavírus conduzido em Uberlândia - MG, 2006.

Variável	Frequência	
	N=200	%
Contato com roedores		
Sim	168	84,0
Não	32	16,0
Local de contato		
Peridomicílio	100	59,5
Intra/peridomicílio	39	23,2
Intradomicílio	29	17,3
Forma de contato		
Roedores	39	23,0
Excretas e roedores	129	77,0
Atividades de risco*		
Colheita/Plantio	133	66,5
Trabalhar c/ fardos de lenha/capim	119	59,5
Aragem de terra	93	46,5
Moagem/armazenamento de grãos	83	41,5
Situações/exposições de risco*		
Limpeza de área fechada	133	66,5
Pesca	54	27,0
Acampamento	45	22,5
Caça	30	15,0
Indicadores de risco		
Pneumonia pregressa	36	18,0
Contato c/ indivíduos que obitaram por insuficiência respiratória	13	6,5
Distância da casa até a mata**		14,9 ± 10,6
Distância da casa até o anexo**		12,5 ± 8,9
Distância do anexo até a mata**		11,8 ± 10,1

* Atividades e situações/exposições de risco retrospectivas ou atuais.

** Distância = Média e Desvio padrão

A prevalência geral para hantavirose na zona rural foi de 4,0% (1,3-6,7%; intervalo de confiança 95%). Do total de indivíduos positivos, todos eram do sexo masculino (Tabela 13) e exerciam atividades ligadas à agricultura, sendo sete (87,5%) lavradores e um (12,5%) técnico em agropecuária (dados não mostrados). A diferença de positividade em relação ao sexo mostrou-se significativa ($p=0,03$) (Tabela 13).

Em relação à faixa etária, todos possuíam idade superior aos 40 anos (dados não mostrados). A média de idade entre os indivíduos positivos para hantavirose mostrou diferença significativa quando comparada com os indivíduos sorologicamente negativos ($p=0,046$) (Tabela 13).

Quanto à escolaridade, verificou-se o maior percentual de positividade entre os analfabetos (3; 27,3%) (dados não mostrados). Não houve associação significativa entre a escolaridade e a positividade para hantavirose ($p=0,54$) (Tabela 13).

Em relação às ocupações exercidas pelos participantes, aqueles que exerciam atividades tipicamente rurais foram comparados com os participantes que exerciam atividades consideradas como urbanas ou “não-rurais”, como comércio, indústria etc. Esta comparação mostrou diferença significante ($p=0,02$) (Tabela 13). Quando as atividades rurais foram analisadas isoladamente, ocupações rurais diversas como granjeiro, carvoeiro, operador de máquina etc, foram comparadas em conjunto com a ocupação de lavrador, em relação à positividade para hantavírus. Esta diferença não mostrou diferença significativa ($p=0,32$) (Tabela 13).

Tabela 13 – Características sócio-demográficas dos indivíduos com sorologia positiva para infecção por hantavírus na área rural do município de Uberlândia - MG, 2006.

Características	Positivos		Negativos		p-valor ^a
	Nº	%	Nº	%	
Sexo					p=0,03
Masculino	8	6,2	122	93,8	
Feminino	0	0,0	70	100,0	
Idade (Média e DP)	53,25 ± 9,56		42,38 ± 16,18		p=0,046*
Escolaridade (anos de estudos concluídos)					p=0,54
Nenhum a 8 anos	6	3,8	151	96,2	
Acima de 9 anos	2	4,7	41	95,3	
Ocupações					p=0,02
Rurais	8	6,6	113	93,4	
Urbanas	0	0,0	79	100,0	
Ocupações rurais de risco					p=0,32
Lavrador	4	5,5	69	94,5	
Demais profissões	4	3,2	123	96,8	

DP: Desvio Padrão

^a Teste Exato de Fisher ou Wilcoxon-Mann-Whitney*

Dentre as atividades, exposições e indicadores de risco associadas à hantavirose, detalhadas na Tabela 14, apenas a atividade de “aragem de terra” mostrou associação significativa em relação à positividade ($p=0,02$).

Tabela 14 – Associações entre atividades e características comportamentais em relação à sorologia para hantavírus entre os participantes do inquérito sorológico rural conduzido em Uberlândia, MG, 2006.

Características	Positivos		Negativos		OR (IC 95%) ^a	p-valor ^b
	Nº	%	Nº	%		
Atividades de risco (sim x não)						
Colheita/Plantio	7	5,3	126	94,7	3,65 (0,45-167,42)	0,19
Trabalhar c/ fardos de lenha/capim	6	5,0	113	95,0	2,09 (0,36-21,70)	0,30
Aragem de terra	7	7,5	86	92,5	8,55 (1,07-392,43)	0,02
Moagem/armazenamento de grãos	6	7,2	77	92,8	4,45 (0,77-46,18)	0,06
Situações/exposições de risco (sim x não)						
Limpeza de área fechada	6	4,5	127	95,5	1,53 (0,26-15,94)	0,46
Pesca	4	7,4	50	92,6	2,82 (0,51-15,76)	0,14
Acampamento	2	4,4	43	95,6	1,15 (0,11-6,76)	0,57
Caça	1	3,3	29	96,7	0,80 (0,02-6,65)	0,66
Indicadores de risco (sim x não)						
Pneumonia pregressa	3	8,3	33	91,7	2,87 (0,42-15,60)	0,16

^a OR, Odds Ratio; IC, Intervalo de Confiança.

^b Teste Exato de Fisher.

5.2.3 COMPARAÇÃO DAS POPULAÇÕES RURAL E PERIURBANA EM RELAÇÃO À SOROPOSITIVIDADE

A positividade da população geral (rural/periurbana) foi de 3% (1,3-4,7%; intervalo de confiança 95%). Não se observou diferença significativa entre local de residência dos participantes e a positividade para hantavírus ($p=0,19$). Também não houve diferença entre as médias de idade dos indivíduos soropositivos da zona periurbana e rural ($p=1,0$) (Tabela 15).

Comparando o nível de escolaridade dos participantes nos ambientes rural e periurbano em relação à positividade, não observamos diferença significativa ($p=0,74$) (dados não mostrados). No entanto, comparando os indivíduos soropositivos quanto ao sexo e local de residência, observamos diferença significativa ($p=0,02$) (Tabela 15).

Tabela 15 – Comparação dos participantes do inquérito rural e periurbano, de acordo com a sorologia positiva para infecção por hantavírus na área do município de Uberlândia, MG, 2006.

Características	Rural		Periurbano		p-valor ^a
	Nº	%	Nº	%	
Soropositividade	8	4	4	2	$p=0,19$
Idade (média e DP)	53,3 ± 9,6		55,0 ± 15,3		$p=1,0^*$
Sexo					$p=0,02$
Masculino	8	6,2	1	1,2	
Feminino	0	0,0	3	2,6	

DP: Desvio Padrão

^a Teste Exato de Fisher ou Wilcoxon-Mann-Whitney*

6 DISCUSSÃO

6.1 ESTUDO DE SÉRIE DE CASOS

O perfil demográfico dos pacientes acometidos pela SCPH nesta série de casos é semelhante ao observado em outras áreas endêmicas do Brasil. O maior acometimento da doença no sexo masculino, em idade produtiva, deve-se a maior exposição deste grupo aos fatores de risco para a doença tais como atividade laboral, pesca, caça, acampamento ou outras atividades que estreitam o contato do homem com roedores silvestres (FERREIRA, 2003). No entanto, o ramo de atividade ocupacional observado na população acometida pela SCPH diferiu consideravelmente, abrangendo atividades tradicionalmente consideradas de baixo risco. Essa particularidade pode estar associada à possibilidade do ciclo de transmissão periurbano da doença, que parece ocorrer em Uberlândia-MG. Neste ciclo haveria envolvimento de pessoas de diferentes ramos ocupacionais e residentes em áreas periféricas do município de Uberlândia-MG (FERREIRA, 2003). A localização residencial “urbana/periurbana” de 44% dos casos reforça esta possibilidade. Outro dado que corrobora esta hipótese é o contato peridoméstico com roedores em 26% dos pacientes estudados nesta casuística.

A exposição ao vírus por atividades recreativas em áreas de risco foi observada em 35% dos casos, evidenciando a integração dos moradores da zona urbana desta região com o meio rural, que acontece principalmente devido às atividades de lazer como pesca e visitas a moradias rurais aos finais de semana. Ao contrário, em estudo sobre análise do período de incubação de 200 casos de SCPH nos Estados Unidos, observou-se que as atividades de lazer estavam relacionadas com apenas 5% dos casos, sendo o contato com roedores no âmbito peridomiciliar (43% dos casos) a principal causa para o surgimento daqueles casos (YOUNG et al., 2000).

Normalmente todos os casos de SCPH são hospitalizados, sendo esta uma característica desta virose. É importante ressaltar que a maioria dos casos graves não internados resulta em óbito antes da chegada ao hospital (SANTOS; GARRETT, 2005; FIGUEIREDO et al., 2001; SILVA-VERGARA et al., 2002). Dentre os pacientes desta casuística, ressaltou-se a gravidade daqueles oriundos de outros municípios, admitidos nos hospitais com importante quadro de insuficiência respiratória. No município de Uberlândia, metade dos casos foi internada no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, centro de referência para os municípios vizinhos, e o restante em hospitais privados. Houve associação significativa entre a internação no Hospital de Clínicas e o óbito.

Este dado pode ser explicado pelo fato de que este hospital de referência recebe doentes mais graves. Dentre os fatores que explicam a maior gravidade do quadro nestes pacientes destaca-se a demora na procura de assistência médica.

O presente estudo confirmou a existência de um padrão sazonal da hantavirose na região de Uberlândia-MG. A maioria dos casos deste estudo (65%) ocorreu nos meses de maio a julho, entre as estações de outono e inverno. A colheita de grãos, o clima seco e a falta de alimento e água para os roedores no ambiente silvestre em determinados meses do ano são os principais fatores associados à sazonalidade da doença nesta região, estreitando o contato homem-roedor (FERREIRA, 2003). A ocorrência de casos de SCPH está associada ao aumento populacional ou modificação comportamental das populações de roedores silvestres, principalmente por desequilíbrio em seus nichos ecológicos causado por atividade humana (PINCELLI et al., 2003). A construção de conjuntos habitacionais em áreas limítrofes de áreas silvestres no município de Uberlândia pode ter contribuído consideravelmente na exposição dos casos desta casuística. Estes fatores ajudam a explicar o padrão sazonal da doença nesta região.

Curiosamente, nos Estados Unidos, apesar de viverem estações do ano opostas (primavera e verão), a maioria dos casos de SCPH ocorridos entre 1993 e 1995 na região de Four Corners também foi adquirida nesses meses (ENGELTHALER et al., 1999). Em estudo realizado no Canadá, 42% dos casos ocorreu na primavera. Este período coincide com o outono no Brasil, estação em que ocorreram 52% dos casos de nossa casuística. Na América do Norte, entretanto, atribui-se a sazonalidade dos casos entre a primavera e o verão devido, principalmente, a fenômenos meteorológicos que levam ao excesso de chuvas, vegetação exuberante e proliferação exacerbada de roedores (ENGELTHALER et al., 1999). No Estado do Paraná, a sazonalidade observada entre os meses de setembro e março é diferente da observada em outras regiões. A maioria dos casos de SCPH está relacionada com a invasão do homem em habitats de roedores, principalmente devido a atividades de desmatamento de florestas de *Pinnus*, que ocorrem no sudeste do estado (RABONI et al., 2005).

O tempo médio entre o início dos sintomas e a hospitalização foi de cinco dias. Este resultado é similar ao observado em estudo de 44 pacientes nos Estados Unidos. Neste estudo, o período de pródromo febril foi semelhante e precedeu a procura de auxílio médico (ZAKI et al., 1995). No Brasil, em estudo sobre os casos ocorridos no ano de 2004, observou-se que o tempo médio transcorrido entre o início dos sintomas e o primeiro atendimento foi de 3,5 dias, sendo que 80,3% dos casos buscaram assistência até o quinto dia de evolução (BRASIL, 2005b).

Após a admissão hospitalar, a suspeita clínica da SCPH ocorreu, na média, em período inferior a 24 horas. A rapidez no diagnóstico clínico foi importante para o prognóstico favorável ao paciente. Devido aos pródromos inespecíficos e curso clínico fulminante da SCPH, o estado de alerta entre intensivistas e equipes de saúde em geral é essencial, pois a adoção de suporte intensivo adequado constitui medida de grande impacto na sobrevivência dos pacientes (PINCELLI et al., 2003). As manifestações iniciais da SCPH são semelhantes à influenza e, por essa razão, inespecíficas. Quando surge a insuficiência respiratória os principais diagnósticos diferenciais incluem pneumonia bacteriana, a própria influenza, leptospirose, peste pneumônica, febres hemorrágicas virais e outras causas da síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) (FERREIRA et al., 2000).

O tempo de internação, em média de quatro dias, reforçou a característica básica da SCPH de ser uma doença aguda e de rápida evolução. Os pacientes curados não mostram qualquer tipo de seqüela (FERREIRA, 2003).

Os sinais e sintomas clínicos observados neste estudo foram similares aos relatados em trabalhos anteriores e consistiram principalmente de febre, mialgias, cefaléia, hipotensão e dispnéia (DUCHIN et al., 1994; FERREIRA, 2003). Essa última, desconfortável e incapacitante, ocorre comumente no quarto dia de doença, sendo a causa da procura por assistência médica (FIGUEIREDO et al., 2001).

O relato de mialgias foi registrado em 78% dos casos deste estudo. Figueiredo e colaboradores (2001), em estudo realizado na região de Ribeirão Preto-SP, relataram este sintoma em apenas 33,0% dos casos. Porém, possivelmente a discrepância nestes achados deve-se à qualidade dos dados e não a diferenças na patogênese da doença.

Transtornos gastrointestinais como náuseas/vômitos (61,0%), dor abdominal (48,0%) e diarreia (17,0%) foram relatados em nossos pacientes. No estudo realizado em outra área de circulação do vírus *Araraquara*, estes sintomas também foram frequentes (33,0%) (FIGUEIREDO et al., 2001). Nas epidemias de SCPH causadas pelo vírus *Andes* na Argentina, no entanto, mostraram-se mais raros (5%) (SOSA-ESTANI et al., 2001; PADULA et al., 2000).

Em contraste com o estudo de Moolenaar e colaboradores (1995), muitos pacientes nesta série de casos (74%) apresentaram tosse como um dos principais sintomas, sugerindo que a ausência desta não seja parâmetro para diferenciar SCPH de outras causas de pneumonia. Outros estudos corroboram este nosso achado (FIGUEIREDO et al., 2001; SILVA-VERGARA et al., 2002; VERITY et al., 2000).

Apenas um paciente exibiu hemorragia, expressa por petéquias pelo corpo, destacando-se a baixa frequência deste achado, incomum também em outros estudos brasileiros (BRASIL, 2005b; FIGUEIREDO et al., 2001). Diferentemente de nossos dados, manifestações hemorrágicas são frequentes em casos de SCPH causados pelo vírus *Andes* na Argentina e no Chile (CASTILLO et al., 2000; RIQUELME et al., 2003; SOSA-ESTANI et al., 2001).

A hipotensão, presente em 65% dos pacientes deste estudo e observada na maioria de pacientes com SCPH, deve-se à redução do volume cardíaco de ejeção e do débito cardíaco, embora ocorra acompanhada de uma elevação da resistência periférica (SIMPSON, 1998). Supõe-se que o TNF tenha relevante participação no choque cardiogênico da SCPH, atuando como depressor da função miocárdica (ZAKI et al., 1995). Mori e colaboradores (1999) descreveram o encontro de grande número de células produtoras de citocinas (monocinas: IL-1-alfa, IL-1-beta, IL-6 e TNF-alfa; linfocinas: interferon-gama, IL-2, IL-4 e TNF-beta) em pulmões e baço de pacientes falecidos em decorrência da SCPH, o que sugere que a produção local de citocinas tenha importante papel na patogênese da síndrome.

As alterações laboratoriais observadas neste estudo são semelhantes às de casos de SCPH ocorridos em outras áreas das Américas, onde se verifica uma tríade de alterações nos exames laboratoriais composta por trombocitopenia, leucocitose com desvio à esquerda e hemoconcentração (DUCHIN et al., 1994; FIGUEIREDO et al., 2001; VERITY et al., 2000). A hemoconcentração resulta do grande afluxo de fluídos intravasculares ao parênquima pulmonar e alguns pacientes podem apresentar hematócritos superiores a 60% (FERREIRA, 2003).

Em estudo norte-americano, hematopatologistas demonstraram que o aumento de linfócitos atípicos, visualizados em lâminas de sangue periférico, também é útil para o diagnóstico da SCPH (MERTZ et al., 1997). Essa alteração foi observada em 39% dos casos analisados nesta série de casos.

A insuficiência renal moderada foi sugerida pela elevação da creatinina sérica em 19% dos pacientes do presente trabalho. Esse valor difere consideravelmente de outros estudos, nos quais até 87,5 % dos pacientes apresentavam elevação desse parâmetro laboratorial (FIGUEIREDO et al., 2001; SILVA-VERGARA et al., 2002; VERITY et al., 2000). Recentemente, níveis de creatinina sérica abaixo de 1,6 mg/dl, além de outros fatores, foram associados a um bom prognóstico na SCPH (SANTANA et al., 2006). A elevação da creatinina sérica provavelmente resulta de hipovolemia e má perfusão renal (FERREIRA, 2003).

A elevação dos níveis de aminotransferases e DHL é achado comum em casos de SCPH, principalmente na fase cardiopulmonar da doença. No presente estudo, apesar de somente metade dos pacientes terem realizado provas de função hepática, os resultados foram concordantes com os citados na literatura e refletem o envolvimento hepático causado por esse vírus. No entanto, os níveis de gama-glutamil transpeptidase (GGT), que em geral se apresentam normais na maioria dos casos relatados, nesta série estavam elevados em 71% dos casos (FERREIRA, 2003).

Neste estudo, os níveis de albumina sérica encontravam-se abaixo de 3,5 g/dl em 100% dos casos. Outros estudos relatam valores similares (FERREIRA, 2003; VERITY et al., 2000). Este achado sugere que um resultado normal desta proteína acarreta menor possibilidade do diagnóstico de SCPH. A hipoalbuminemia em pacientes com SCPH é resultante do grande afluxo protéico do sangue para os alvéolos pulmonares na fase de edema, além de consumo em decorrência do catabolismo excessivo (FERREIRA, 2003).

Além da plaquetopenia, alterações no coagulograma são freqüentes e incluem queda da atividade da protrombina (TAP) e prolongamento do tempo parcial de tromboplastina (TTPA), sem, entretanto, ocasionar hemorragias cutâneas e viscerais (FERREIRA, 2003). Neste estudo, conforme observado na literatura, houve redução da atividade protrombínica e aumento do tempo parcial de tromboplastina em 50% dos pacientes. As hemorragias, no entanto, foram extremamente raras (4,5%). Em um dos primeiros estudos de casos de SCPH nos Estados Unidos, os achados laboratoriais (hematócrito elevado e TTPA prolongado ou leucocitose e TTPA prolongado) foram considerados parâmetros preditivos de letalidade, com 100% de sensibilidade e especificidade. Estes achados estão diretamente relacionados com a fisiopatologia da infecção por hantavírus (DUCHIN et al., 1994).

O exame radiográfico de tórax dos pacientes com SCPH mostra-se típico e, portanto, de grande importância para o diagnóstico (FIGUEIREDO et al., 2001). Embora exista o envolvimento de vários órgãos na SCPH, os pulmões são os órgãos alvo. Os achados radiográficos na SCPH são compatíveis com o aumento da permeabilidade dos capilares pulmonares na doença (BOROJA et al., 2002). Imagens radiológicas de acometimento pulmonar bilateral intersticial, que vão se acompanhar posteriormente de infiltração alveolar, coincidem com o surgimento da tosse e da dispnéia ocorridos no quarto dia da doença. Concomitantemente ao agravamento da insuficiência respiratória, o infiltrado pulmonar torna-se progressivamente confluyente e mais denso, acometendo praticamente todos os campos pulmonares (FIGUEIREDO et al., 2001).

Neste estudo, 23 pacientes submeteram-se ao Rx de tórax, sendo praticamente universal a presença de infiltrado intersticial bilateral e alveolar (95,6%). Derrame pleural com intensidade variável tem sido comumente descrito em pacientes com SCPH causada pelo vírus *Sin Nombre* (KETAH et al., 1994). Nesta casuística, porém, nenhum paciente apresentou esta característica, mas é provável que se outros métodos de imagem tivessem sido utilizados (ultra-sonografia, tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética), derrames pleurais poderiam ter sido diagnosticados.

Os parâmetros gasométricos, no momento da admissão hospitalar, demonstraram saturação de oxigênio baixa, com média de 85%. Valores de saturação de oxigênio acima de 84% foram recentemente correlacionados com bom prognóstico nos pacientes com SCPH (SANTANA et al., 2006). Cinco casos fatais de nossa casuística tiveram os níveis mais baixos de saturação de oxigênio, sugerindo gravidade maior da insuficiência respiratória por eles apresentada.

A discrepância encontrada em alguns achados, como presença de transtornos gastrointestinais e ocorrência rara de hemorragias, pode estar associada com o sorotipo viral *Araraquara*, circulante na região de Uberlândia, produzindo possivelmente patologia diferenciada (SUZUKI et al., 2004).

Não existe tratamento específico para a SCPH (FERREIRA, 2003). As recomendações para tratamento desta enfermidade incluem cuidados precoces de terapia intensiva, monitorização cuidadosa da oxigenação, do balanço de fluidos, da pressão arterial e ventilação mecânica precoce (DUCHIN et al., 1994; SIMPSON, 1998).

Drogas inotrópicas (dopamina e dobutamina) devem ser utilizadas precocemente, no intuito de melhorar o débito cardíaco e equacionar a resistência vascular dos pacientes hipotensos (FIGUEIREDO et al., 2001). Os corticoesteróides têm sido usados por alguns autores (CASTILLO et al., 2000; FERREIRA, 2003; SIMPSON, 1998). Estudos não controlados não mostraram benefícios, particularmente nas fases avançadas da doença, quando o edema pulmonar já se instalou. No entanto, em trabalho realizado por Ferreira e colaboradores (2000) observou-se que pacientes de SCPH tratados na fase inicial da pneumonite com altas doses de corticoesteróides apresentavam rápida melhora da taquipnéia, da dispnéia e da hipoxemia, provavelmente devido ao bloqueio desencadeado por essas drogas na secreção de citocinas pró-inflamatórias. Neste estudo, no primeiro dia de internação, 10 pacientes fizeram uso das aminas vasoativas dopamina e dobutamina, muitas vezes associadas. Em nove pacientes foram utilizados corticoesteróides empiricamente, dada à alta letalidade e considerando que a etiopatogenia da SCPH envolve mecanismos

imunológicos (TERAJIMA et al., 1999). No entanto, na presente casuística não foi possível obter conclusões acerca da utilidade dessas drogas. São necessários estudos controlados prospectivos para avaliar a real eficácia, tanto das drogas vasoativas como dos corticoesteróides na SCPH.

Freqüentemente o médico assistente não tem a confirmação do diagnóstico em mãos e, portanto, o tratamento instituído deve envolver medidas terapêuticas destinadas a outras infecções pulmonares (FERREIRA, 2003). Assim, muitas vezes é necessário incluir-se na terapêutica, a antibioticoterapia, para cobertura principalmente de patógenos bacterianos atípicos causadores de pneumonia comunitária (CASTILLO et al., 2000; FIGUEIREDO et al., 2001, SILVA-VERGARA et al., 2002).

Considerando-se que a barreira capilar-alvéolo se encontra patologicamente pérvia nos pacientes com SCPH, é fundamental que a infusão de líquidos seja criteriosa e resulte em mínimo agravamento do edema pulmonar (FIGUEIREDO et al., 2001).

Campos (2002) demonstrou que a infusão de líquidos endovenosos em quantidade igual ou superior a 2,5 litros nas primeiras 24 horas de internação, esteve associada à maior evolução para óbito em pacientes de SCPH. Em nossa casuística, ao contrário do relato supracitado, não encontramos associação estatisticamente significativa quando comparamos o volume de líquidos infundidos e a taxa de letalidade.

Após o término do período prodrômico, instala-se a fase cardiopulmonar da doença, com desenvolvimento de insuficiência respiratória e grave hipoxemia (FERREIRA, 2003). Medidas terapêuticas de oxigenação, como intubação e ventilação mecânica, são necessárias muitas vezes quando os pacientes ainda estão sendo avaliados em salas de emergência (HALLIN et al., 1996; SIMPSON, 1998). O óbito pode ocorrer poucas horas após o início da falência respiratória, mesmo em indivíduos ventilados precocemente (FERREIRA, 2003). Todos os 18 casos de nosso estudo, que possuíam dados sobre a utilização de suporte ventilatório, receberam suplementação de oxigênio geralmente no primeiro dia de internação. Apesar disso, sete foram a óbito. A associação significativa entre o tipo de suporte respiratório utilizado e a sobrevivência dos pacientes revelou que dentre aqueles submetidos à ventilação invasiva, grande parte evoluiu para o óbito, demonstrando que a instituição desta medida tardiamente não influi significativamente no prognóstico de pacientes gravemente comprometidos.

Nesta série de casos, a SCPH, assim como demonstrado em outros estudos, foi mais freqüente entre homens em idade produtiva (CASTILLO et al., 2000; SANTOS; GARRETT, 2005). A letalidade, no entanto, foi mais elevada entre as mulheres. Em recente estudo, onde

se avaliou a série histórica de casos de hantavirose no Brasil no período de 1993 a 2002, a taxa de letalidade específica por sexo também foi mais elevada entre as mulheres, chegando a 62% (SANTOS; GARRETT, 2005). Em estudo descritivo do total de casos no Brasil no ano de 2004, a letalidade também foi maior entre as mulheres (41,3%) (BRASIL, 2005b).

A ocorrência menos freqüente da hantavirose em mulheres pode diminuir a probabilidade de suspeita clínica da doença, favorecendo o agravamento do quadro clínico das pacientes durante o diagnóstico diferencial. Fatores genéticos predisponentes também poderiam estar associados. Entretanto, são necessários estudos que possam comprovar esta hipótese.

O presente estudo confirmou que a resposta sorológica aparece precocemente durante o curso clínico da doença, sendo o teste imunoenzimático ELISA uma ferramenta útil para o diagnóstico rápido da SCPH.

A alta letalidade desta virose neste estudo pode estar associada, como já referido, à demora na admissão hospitalar. A presença de sintomas comuns a outras viroses respiratórias no início da fase prodrômica da SCPH, freqüentemente leva os pacientes a não procurarem assistência médica e muitos, em conseqüência, mostram graves sinais de envolvimento cardiopulmonar no momento da hospitalização (FERREIRA, 2003).

Analisando a letalidade durante o período deste estudo, observou-se que a letalidade anual era alta quando um caso resultava em óbito, dentro de um total de casos extremamente reduzido. No entanto, quando o número anual de casos da doença era maior, a letalidade não era proporcional.

Deve ser ressaltado também que grande parte dos casos desta casuística (39%) ocorreu entre os anos de 1998 a 2000, inclusive o primeiro caso notificado no Estado de Minas Gerais. Neste período o conhecimento sobre a doença era limitado, o que pode ter contribuído para a maior gravidade e letalidade dos casos.

A adoção de uma postura pró-ativa do sistema de vigilância em hantavírus no Brasil associada à pesquisa clínica da SCPH, é fundamental para consolidar o conhecimento referente à história natural desta virose no país.

6. 2 INQUÉRITO POPULACIONAL

Neste estudo foi realizada coleta de sangue por venopunctura, que é empiricamente considerado mais confiável para a realização de testes sorológicos para hantavirose quando comparado com a coleta em papel filtro. Ao contrário do observado em estudos anteriores de prevalência para hantavirose, não houve dificuldade na participação de indivíduos na pesquisa devido ao temor natural em doar sangue por venopunção (ROMANO 1996; CAMPOS, 2002). O fato de que toda a equipe de campo, bem como o veículo, pertencer à Secretaria Municipal de Saúde de Uberlândia facilitou a receptividade e a coleta de sangue entre os voluntários do estudo.

Na pesquisa de anticorpos, os testes sorológicos têm sido utilizados com sucesso como importantes ferramentas no diagnóstico individual ou em inquéritos soropidemiológicos, devido as suas múltiplas possibilidades de emprego. A prevalência de infecções pode ser estabelecida pela pesquisa de anticorpos IgG em amostras de sangue coletadas com rigoroso critério metodológico (FERREIRA; ÁVILA, 1996).

A metodologia escolhida para teste das amostras foi o ELISA, com detecção de anticorpos IgG utilizando antígeno N recombinante do vírus brasileiro *Araraquara*. Este é o primeiro estudo soropidemiológico para hantavírus utilizando-se de antígeno de vírus circulante no Brasil. A maioria dos inquéritos sorológicos para hantavírus realizados no continente americano utilizou antígenos do vírus norte-americano *Sin Nombre* ou do vírus sul-americano *Andes* (CAMPOS et al., 2003; FERRER, et al., 1998; MASCARENHAS-BATISTA et al., 1998). Acreditou-se que o uso de antígeno de um hantavírus brasileiro no teste utilizado neste inquérito aumentaria sua sensibilidade. A reprodutibilidade do teste foi evidenciada pela repetição e confirmação, por três vezes ou mais, dos soros reagentes.

6. 2. 1 INQUÉRITO DA POPULAÇÃO PERIURBANA

As condições sócio-econômicas e culturais associadas a outros fatores causais, possuem considerável relevância na epidemiologia de doenças e agravos à saúde. Os aspectos sociais, culturais e econômicos misturam-se direta ou indiretamente com o ecológico, sendo que os fatores sociais intervêm de modo significativo na atuação dos demais (ROUQUAYROL, 1993).

Como em outras enfermidades, a hantavirose está diretamente relacionada ao comportamento humano, tradições culturais e condições sócio-econômicas. Atinge

basicamente populações de baixa renda, baixa escolaridade e que mantém contato direto com áreas rurais ou periurbanas (PINCELLI et al., 2003).

Neste estudo, a população pesquisada na área periurbana era jovem, a maioria com idade inferior a 39 anos. Em grande parte, o nível de instrução não ultrapassava o ensino fundamental, inclusive com analfabetismo. As mulheres apareciam em maior número que os homens. Observava-se certa homogeneidade em relação aos aspectos sócio-econômicos. Dentre a totalidade dos entrevistados, a maioria das ocupações enquadrava-se em níveis de competência com baixa exigência de escolaridade.

O relato do encontro de roedores no interior de 90,0% daquelas residências onde os participantes referiram contato com estes animais demonstra o predomínio de roedores sinantrópicos na área estudada. A presença de ratazana (*Rattus norvegicus*), rato preto (*Rattus rattus*) e camundongo (*Mus musculus*) é comum no setor sul do município de Uberlândia-MG, devido principalmente à escassez de medidas sanitárias adequadas (informação pessoal)⁴.

Roedores silvestres como o *Necromys lasiurus*, o principal reservatório de hantavírus na região de Uberlândia, dificilmente adentram habitações humanas, fazendo-o somente em condições extremas de falta de alimento e perigo (SUZUKI et al., 2004). Do total de participantes que relataram presença de roedores no intradomicílio, 5,9% citaram o encontro de excretas e dos animais, enquanto 0,7% observaram somente excretas em suas residências. Este fato demonstra que a presença de excretas de roedores no interior das residências freqüentemente passa despercebida, sendo considerada o principal fator de risco na transmissão dos hantavírus. Neste estudo, no entanto, não houve associação entre contato com roedores/excretas e a positividade para hantavírus.

A prevalência global na área periurbana foi de 2,0% (0,1-3,9%; intervalo de confiança 95%), com maior percentual entre as mulheres (3; 75,0%). Em outros estudos, porém, a prevalência para sorologia positiva para hantavírus concentrou-se principalmente em indivíduos do sexo masculino (ARMIEN et al., 2004; MASCARENHAS-BATISTA et al., 1998; MÁTTAR; PARRA, 2004). A exposição freqüente dessas mulheres ao ambiente periurbano, pode estar associada à maior positividade. Porém não foi comprovado neste estudo esta hipótese.

⁴Informações fornecidas pelo setor de controle de roedores do Centro de Controle de Zoonoses de Uberlândia-MG em 20 de janeiro de 2007.

As atividades de risco tipicamente rurais, relacionadas à hantavirose, também foram questionadas aos participantes da zona periurbana. O objetivo aqui era conhecer a vida pregressa dos participantes, se tinham contato com zona rural e qual era o comportamento. Com isso era possível sugerir a positividade dos exames ao contato prévio em ambiente rural, não relacionando necessariamente o local provável de infecção a área periurbana. Dentre os participantes positivos para hantavírus nesta área, apenas um relatou contato anterior duradouro com a zona rural, sendo mais provável sua infecção neste local. Além disso, analisamos fatores de risco laborais e recreativos em relação à positividade para hantavírus não sendo observada nenhuma associação significativa.

A média de idade dos indivíduos positivos nesta área foi de 55 anos. Este achado difere do relatado por Santos e Garrett (2005) a respeito dos casos de SCPH em Minas Gerais, onde a idade média foi de 29 anos, sendo acometido principalmente o sexo masculino (82,0%). Uma hipótese para esta discrepância é o fato que este estudo, ao contrário da maioria dos estudos anteriores, foi realizado com amostra aleatória da população de uma área inteira, não sendo direcionado para populações supostamente de risco. Este fato contribuiu para a detecção de infecções em indivíduos considerados epidemiologicamente de baixo risco de infecção. O maior tempo de vida pode também refletir em maior tempo de exposição aos fatores de risco para a hantavirose em indivíduos que vivem em áreas de risco, aumentando assim as chances de positividade. Outra hipótese para explicar a soropositividade observada neste estudo é a possibilidade de reatividade sorológica cruzada com outras patologias, porém, não temos como comprovar isso.

6. 2. 2 INQUÉRITO DA POPULAÇÃO RURAL

Do total de amostras positivas na zona rural, todas eram de lavradores do sexo masculino. Este achado assemelha-se ao encontrado na Colômbia, onde a totalidade de amostras positivas (13,5%; 12/88) provinham de homens com atividades rurais (MÁTTAR; PARRA, 2004). Estas estão associadas com um alto risco de infecção para hantavirose (SANTOS; GARRETT, 2005). Este tipo de trabalho, na pecuária ou na agricultura, é realizado em grande parte por homens, apesar das mulheres compartilharem também estas atividades em alguns locais. Este achado pode explicar a prevalência significativamente diferente da hantavirose nos indivíduos do sexo masculino na zona rural. No entanto, quando foi analisado fatores de risco laborais em relação à positividade para hantavírus apenas a atividade “aragem de terra” teve associação significativa.

Algumas ocupações rurais possuem íntima relação com o ciclo de transmissão da SCPH. Neste estudo estas ocupações foram denominadas genericamente de “ocupações de risco”. Quando foi comparada a profissão de lavrador com outras ocupações classificadas neste grupo não observamos diferença significativa ($p=0,32$).

Hábitos rurais como pescar, acampar em campos de gramíneas, limpeza de áreas fechadas e infestadas por roedores, especialmente aquelas com má ventilação representam importantes oportunidades de exposição ao hantavírus (ARMSTRONG et al., 1995). Armien e colaboradores (2004) encontraram correlação entre pesca e soroprevalência para hantavírus em estudo realizado em comunidades do Panamá. Porém, neste trabalho conduzido no município de Uberlândia, estas atividades não demonstraram associação significativa com a positividade para hantavírus.

Neste estudo, foi observada positividade para hantavírus apenas na faixa etária acima dos 40 anos, sendo significativa a diferença de média de idade dos participantes em relação à positividade. Máttar e Parra (2004), em estudo sorológico realizado em área rural da Colômbia, também encontrou a mais alta positividade na faixa etária de 55-70 anos (40%). A prevalência de anticorpos para hantavírus aumentando com a idade, principalmente na zona rural, é coerente com a constante exposição peridoméstica ao longo de toda a vida dos indivíduos (ARMIEN et al., 2004).

A distância mínima preconizada para a construção de habitações humanas em relação às matas é de 50 metros (MINAS GERAIS, 2002). Na zona rural do município de Uberlândia, a ausência dessa recomendação em 100% das propriedades visitadas, além da falta de instalações adequadas para estocagem de grãos, certamente favoreceu a invasão de roedores no ambiente peridoméstico, evidenciada pela grande percentagem de relatos de contato com estes animais em toda a zona rural do município. Apesar disso, não houve associação entre as distâncias das casas e anexos até as matas e a positividade para hantavírus.

Os relatos de contato com roedores na zona rural principalmente no ambiente peridoméstico demonstram as características biológicas dos roedores silvestres do cerrado, em especial o *Necromys lasiurus*, que geralmente não coloniza habitações humanas, habitando especialmente pastos de capim *Brachiaria* e culturas de cana-de-açúcar, embora possa ocasionalmente invadir residências (SUZUKI et al., 2004).

6. 2. 3 CONSIDERAÇÕES GERAIS

A prevalência de anticorpos *Araraquara*-reativos em municípios de Uberlândia-MG indica a presença de pelo menos um hantavírus circulante neste município. Este achado também demonstra que a transmissão não é rara, reafirmando a hipótese de infecções inaparentes ou oligossintomáticas em indivíduos previamente infectados (PINI, 2004).

Duas hipóteses têm sido propostas para explicar as infecções inaparentes. A primeira presume a existência de cepas virais menos patogênicas na América do Sul, embora tais cepas não tenham sido ainda detectadas em populações locais de roedores. A segunda hipótese envolve a existência de pelo menos duas variáveis: a natureza da exposição e a constituição genética da população de hospedeiros (FREY et al., 2003; PINI, 2004).

A prevalência global para hantavírus detectada neste inquérito (3,0%) é similar a outros trabalhos realizados no continente americano. Em estudo realizado no México, utilizando o método ELISA indireto com antígeno do vírus *Andes*, Flores-León e Morales-Jimenéz (2001), encontraram prevalência de 1,22% para hantavírus entre 326 pacientes acometidos por outras patologias. Romano (1996), avaliando a positividade para antígenos do vírus *Sin Nombre* também por ELISA indireto, observou 1,6% de positividade em população rural do Vale do Ribeira, SP.

Positividades altas para hantavírus nas Américas foram encontradas em inquéritos realizados na região oeste do Paraguai, norte da Argentina (FERRER et al., 1998), região de Ribeirão Preto - SP (CAMPOS et al., 2003) e no Panamá (ARMIEN et al., 2004) com prevalência de 40,4%, 17,1%, 14,3% e 16,9%, respectivamente. Nestes estudos, com exceção do último, diluições de IgG de 1:100 e 1:50, respectivamente, foram interpretados como evidência de infecção prévia por hantavírus. Neste estudo apenas amostras com diluições \geq 1:400 foram consideradas.

Tanto no ambiente rural quanto no urbano, não foi encontrado associação entre soroprevalência e relato de exposição a roedores, provavelmente porque este tipo de exposição é freqüente em toda a população da área pesquisada, e como a população não distingue o roedor reservatório, o relato pode se referir ao contato com qualquer tipo de animal e, portanto, sem apresentar risco de infecção. Além disso, podemos sugerir que a exposição a roedores ou suas excretas é necessário, mas aparentemente não é suficiente para adquirir a infecção. Presumivelmente, em uma exposição a roedores reservatórios específicos, o comportamento humano e os fatores biológicos são importantes (FREY et al., 2003).

A evidência de infecção por hantavírus em residentes do município de Uberlândia, a presença do reservatório *Necromys lasiurus* na região e o histórico de casos progressos graves, ressalta a importância da atenção médica e da vigilância no trato de pacientes com quadro respiratório grave, sendo a suspeita por hantavirose imperativa naqueles casos com histórico de exposição rural.

Nos últimos anos, o aumento da atenção dos profissionais de saúde e o avanço de métodos sorológicos e de biologia molecular para diagnóstico dos hantavírus têm melhorado o nível de detecção da doença em humanos (HEYMAN et al., 2001). Estes acontecimentos, associados com as pesquisas acadêmicas e os estudos epidemiológicos integrados entre clínicos, epidemiologistas, virologistas, laboratoristas e ambientalistas têm ajudado na localização das áreas endêmicas da SCPH no Brasil, fundamental para o estabelecimento da vigilância epidemiológica dessa virose no país.

7 CONCLUSÕES

O padrão sazonal da SCPH na região de Uberlândia é evidente, ocasionado possivelmente pela ocorrência concomitante dos seguintes fatores: colheita de grãos, clima seco e a falta de alimento e água para os roedores no ambiente silvestre entre os meses de maio a julho, o que estreita o contato homem-roedor;

A hantavirose ocorreu em indivíduos com atividades ocupacionais diversificadas, não sendo considerada, neste estudo, como doença tipicamente de risco ocupacional rural;

Foi observada, na maior parte dos 23 pacientes analisados neste estudo, a elevação de hematócrito, plaquetopenia e infiltrado pulmonar bilateral, ressaltando a importância desses achados no diagnóstico da SCPH;

A instituição de ventilação invasiva tardiamente não influenciou significativamente no prognóstico de pacientes gravemente comprometidos;

Houve evidência de infecção pregressa por hantavírus em 12 (3,0%) dos 400 indivíduos que participaram do inquérito sorológico no município de Uberlândia, sendo a maior prevalência na zona rural (8; 4,0%), onde esteve associada ao sexo masculino;

Houve prevalência de anticorpos específicos apenas em pessoas acima de 40 anos de idade, provavelmente devido ao maior tempo de exposição durante a vida desses indivíduos;

A ausência de história de pneumonia ou admissão hospitalar em indivíduos com anticorpos IgG específicos para hantavírus corrobora a hipótese de existência de infecções clinicamente inaparentes.

8 REFERÊNCIAS

- ARMIEN, B. et al. High seroprevalence of hantavirus infection on the Azuero Peninsula of Panama. **American Journal of Tropical Medicine & Hygiene**, Lawrence, v. 70, n. 6, p. 682-687, 2004.
- ARMSTRONG, L. R. et al. Hantavirus pulmonary syndrome associated with entering or cleaning rarely used rodent-infected structures. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 172, p. 1166, 1995.
- BHARADWAJ, M. et al. Humoral immune responses in the hantavirus cardiopulmonary syndrome. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 182, p. 43-48, 2000.
- BOROJA, M. et al. Radiographic findings in 20 patients with hantavirus pulmonary syndrome correlated with clinical outcome. **American Journal of Roentgenology**, Baltimore, v. 178, p. 159-163, 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Superintendência de Campanhas de Saúde Pública. **Manual de normas técnicas da campanha de controle da Doença de Chagas**. Brasília, DF, 1980. 167 p.
- BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Fundação de Amparo ao Trabalhador. **Classificação Brasileira de Ocupações**. 3 ed. Brasília, DF, 2002. 840 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. 6 ed. Brasília, DF, 2005a. 816 p.
- BRASIL. Aspectos epidemiológicos da infecção e da patogenicidade por hantavírus no Brasil (2004). **Boletim Eletrônico Epidemiológico**. Brasília, DF, n. 3, p. 1-5, 15 nov. 2005b. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/svs>>. Acesso em 25 jul. 2006.
- CAMPOS, G. M. **Estudo clínico-epidemiológico sobre a hantavirose na região de Ribeirão Preto, SP**. 2002. 71 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica)-Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2002.
- CAMPOS, G. M. et al. Serological survey of hantavirus infection in Jardinópolis county, Brazil. **Journal of Medical Virology**, New York, v. 71, p. 417-422, 2003.
- CASTILLO, H. C. et al. Síndrome cardiopulmonar por hantavirus em 21 adultos en la IX región de Chile. **Revista Chilena de Infectología**, Santiago, v. 17, n. 3, p. 241-247, 2000.
- CHILDS, J. E. et al. Serologic and genetic identification of *Peromyscus maniculatus* as the primary rodent reservoir for a new Hantavirus in the southwestern United States. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 169, p. 1271-1280, 1994.

CLEMENT, J. P. Hantavirus. **Antiviral Research**, Amsterdam, v.57, p. 121-127, 2003.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. Regulamenta as atividades de pesquisa com os seres humanos. **Cadernos de Ética em Pesquisa**, Brasília, DF, n. 1, p. 34-43, jul.1998.

DEAN, A. G. et al. **Epi Info: a database and statistics program for public health professionals. Versão 3.3.2**. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2005. 1 CD-ROM.

DUCHIN, J. S. et al. Hantavirus pulmonary syndrome: A clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 330, n. 14, p. 949-955, 1994.

ELKHOURY, M. **Série histórica da hantavirose no Brasil 1993-2006** [mensagem pessoal]. Mensagem recebida por <jeanlimongi@yahoo.com.br> em 16 fev 2007.

ELLIOTT, L. H. et al. Isolation of causative agent Hantavirus cardio pulmonary syndrome. **American Journal of Tropical Medicine & Hygiene**, Lawrence, v. 51, n. 1, p. 102-108, 1994.

ENGELTHALER, D. M. et al. Climatic and environmental patterns associated with hantavirus pulmonary syndrome, Four Corners region, United States. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 5, n. 1, p. 87-94, 1999.

FERREIRA, M. S. et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Brazil: clinical aspects of three new cases. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 42, n. 1, p. 41-46, 2000.

FERREIRA, A. W.; ÁVILA, S. L. M. Sorologia: importância e parâmetros. In: FERREIRA, A. W.; ÁVILA, S. L. M. **Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-ímmunes**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996, cap. 1, p. 1-6.

FERREIRA, M. S.; Hantavíruses. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 36, n. 1, p. 81-96, 2003.

FERRER, J. F. et al. High prevalence of Hantavirus infection in indian communities of the Paraguayan and Argentinean Gran Chaco. **American Journal of Tropical Medicine & Hygiene**, Lawrence, v. 59, n. 3, p. 438-444, 1998.

FIGUEIREDO, L. T. M. Vírus brasileiros da família *Bunyaviridae*. **Medicina, Ribeirão Preto**, Ribeirão Preto, v. 32, n. 2, p. 154-158, 1999.

FIGUEIREDO, L. T. M. et al. Síndrome pulmonar e cardiovascular por Hantavírus: Aspectos epidemiológicos, clínicos, do diagnóstico laboratorial e do tratamento. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 34, n.1, p. 13-23, 2001.

FLORES-LEÓN, R.; MORALES-JIMENÉZ, R. Hantaviruses in México. Presented at the Fifth International Conference on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome HFRS, Hantavirus Pulmonary Syndrome HPS, and Hantaviruses. **International Symposium Organized by the Mérieux Foundation**, Annecy, p. 69, 2001.

FREY, M. T. et al. Hantavirus Prevalence in the IX Region of Chile. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 9, n. 7, p. 827-832, 2003.

GAVRILOVSKAYA, I. N. et al. β 3 integrins mediate the cellular entry of Hantaviruses that cause respiratory failure. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 95, n. 12, p. 7074-7079, 1998.

GAVRILOVSKAYA, I. N. et al. Pathogenic hantaviruses selectively inhibit β 3 integrin directed endothelial cell migration. **Archives of Virology**, Viena, v. 147, n. 10, p. 1913-1931, 2002.

GREEN, W. et al. Tissue distribution of Hantavirus antigen in naturally infected humans and Deer Mice. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 177, n. 6, p. 1696-1700, 1998.

HALLIN, G. W. et al. Cardiopulmonary manifestations of the hantavirus pulmonary syndrome. **Critical Care Medicine**, Baltimore, v. 24, p. 252-258, 1996.

HEYMAN, P. et al. Incidence of hantavirus infections in Belgium. **Virus Research**, Amsterdam, v. 77, p. 71-80, 2001.

HUTCHINSON, K. L. et al. Pathogenesis of a north american Hantavirus, Black Creek Canal virus, in experimentally infected *Sigmodon hispidus*. **American Journal of Tropical Medicine & Hygiene**, Lawrence, v. 59, n. 1, p. 58-65, 1998.

HUTCHINSON, K. L. et al. Transmission of Black Creek Canal virus between Cotton rats. **Journal of Medical Virology**, New York, v. 60, n. 1, p. 70-76, 2000.

IVERSSON, L. B. et al. Infecção humana por Hantavírus no sul e sudeste do Brasil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 40, n. 2, p. 85-92, 1994.

IVERSSON, L. B. Doença humana por Hantavírus. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de infectologia**. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2002. cap. 15, p. 222-231.

JAKSIC, F. M.; LIMA, M. Myths and facts on ratadas: Bamboo blooms, rainfall peaks and rodent outbreaks in South America. **Austral Ecology**, Carlton, v. 28, p. 237-251, 2003.

JENISON, S. et al. Characterization of human antibody responses to Four Corners Hantavirus infectious among patients with Hantavirus pulmonary syndrome. **Journal of Virology**, Baltimore, v. 68, n. 5, p. 3000-3006, 1994.

JONSSON, C. B. et al. Potential importance of error catastrophe to the development of antiviral strategies for Hantaviruses. **Virus Research**, Amsterdam, v. 107, n. 2, p. 195-205, 2005.

KETAI, L. H. et al. Hantavirus pulmonary syndrome: radiographic findings in 16 patients. **Radiology**, Easton, v. 191, p. 665-668, 1994.

KHAN, A. S.; YOUNG, J. C. Hantavirus pulmonary syndrome: at the crossroads. **Current Opinion in Infectious Diseases**, London, v. 14, p. 205-209, 2001.

KLEIN, C. H.; BLOCH, K. V. Estudos Seccionais. In: MEDRONHO, R. A.; CARVALHO, D. M.; BLOCH, K. V.; LUIZ, R. R.; WERNECK, G. L. (Ed) **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2004. cap. 9, p. 125-150.

KRUGER, D. H. et al. Hantavirus infection and their prevention. **Microbes and Infection**, Paris, v. 3, n. 13, p. 1129-1144, 2001.

KSIAZEK, T. G. et al. Identification of a new north american hantavirus that causes acute pulmonary insufficiency. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene** v. 52, p. 117-123, 1995.

LAURITSEN, J. M.; BRUUS, M. **EpiData: A comprehensive tool for validated entry and documentation of data. Versão 3.1**. Odense: The EpiData Association, 2004.

LEDUC, J. W. et al. Hantaan-like viruses from domestic rats captured in the United States. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Lawrence, v. 33, p. 992-998, 1984.

LEDUC, J. W. et al. Isolation of a Hantaan-related virus from Brazilian and serologic evidence of its widespread distribution in South America. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Lawrence, v. 34, p. 810-815, 1985.

LEDUC, J. W. et al. Global survey of antibody to *Hantaan* related viruses among peridomestic rodents. **Bulletin of World Health Organization**, Geneva, v. 64, n. 1, p. 139-144, 1986.

LEE, H. W. et al. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 137, p. 298-308, 1978.

LEE, H. W. et al. Korean hemorrhagic fever patients in urban areas of Seoul. **Korean Journal of Virology**, Seoul, v. 10, p. 1-6, 1980.

LEE, H.W. et al. Isolation of *Hantaan* virus, the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever, from wild urban rats. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 146, n. 5, p. 638-644, 1982a.

LEE, H. W. et al. New haemorrhagic fever with renal syndrome-related virus in indigenous wild rodents in the United States . **Lancet**, Barcelona, v. 2, p. 1405, 1982b.

MASCARENHAS-BATISTA. et al. Antibodies anti-hantavirus in schoolchildren in Salvador, Bahia State, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 31, n. 5, p. 433-440, 1998.

MÁTTAR, S.; PARRA, M. Serologic evidence of hantavirus infection in humans, Colombia. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 10, n. 12, p. 2263-2264, 2004. Letter to the editor.

MERINO, A. C. et al. Primer caso de síndrome cardiopulmonar por Hantavirus secundario a mordedura de ratón. **Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias**, Santiago, v. 18, n. 3, p. 199-205, 2002.

MERTZ, G. J. et al. Hantavirus infection. **Advances Internal of medicine**, Chicago v. 42, p. 369-421, 1997.

MERTZ, G. J. et al. Hantavirus infection. **Disease-a-Month**, Chicago, v. 44, n. 3, p. 89-138, 1998.

MERTZ, G. J. *Bunyaviridae*: Bunyaviruses, Phleboviruses, Nairoviruses and Hantaviruses. In: RICHMAN, D. D.; WHITLEY, R. J.; HAYDEN, F. G.(Ed.). **Clinical virology**. 2 ed. Washington: ASM Press, 2002, cap. 42, p. 921-947.

MINAS GERAIS. Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais. **Hantavirose**. Belo Horizonte, 2002. 1 folheto.

MILLS, J. N.; CHILDS, J. E. Ecologic studies of rodent reservoirs: Their relevance for human health. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 4, n. 4, p. 529-537, 1998.

MIYAMOTO, H. et al. Serological analysis of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) patients in Far Eastern Russia and identification of the causative Hantavirus genotype. **Archives of Virology**, Viena, v. 148, n. 8, p. 1543-1556, 2003.

MOOLENAAR, R. L. et al. Clinical features that differentiate hantavirus pulmonary syndrome from three other acute respiratory illnesses. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 21, p. 643-649, 1995.

MORI, M. et al. High levels of cytokine-producing cells in the lung tissues of patients with fatal hantavirus pulmonary syndrome. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 179, p. 295-302, 1999.

NICHOL, S. T. et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. **Science**, Washington, v. 262, p. 813-960, 1993.

NICHOL, S. T. Bunyaviruses. In: KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. (Ed.). **Fields virology**. 4 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, cap. 49, p. 1603-1633.

OLSSON, G. E. et al. Human Hantavirus infectious, Sweden. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 9, n. 11, p. 1395-1401, 2003.

PADULA, P. J. et al. Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus. **Virology**, New York, v. 241, n. 2, p. 323-330, 1998.

PADULA, P. J. et al. Genetic diversity, distribution and serological features of hantavirus infection in five countries in South America. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 38, p. 3029-35, 2000.

PEREIRA, M. G. Estrutura, vantagens e limitações dos principais métodos. In: PEREIRA, M. G. **Epidemiologia, teoria e prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995, cap. 13, p. 289-306.

PINCELLI, M. P. et al. Hantavirus pulmonary and cardiovascular syndrome. **Jornal de Pneumologia**, São Paulo, v. 29, n. 5, p. 309-324, 2003.

PINI, N. Hantavirus pulmonary syndrome in Latin America. **Current Opinion in Infectious Diseases**, London, v. 17, p. 427-431, 2004.

RABONI, S. M. et al. Clinical survey of hantavirus in southern Brazil and the development of specific molecular diagnosis tools. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Lawrence, v. 72, n. 6, p. 800-804, 2005.

RABONI, S. M. **Caracterização molecular de hantavírus: estudos filogenéticos e geração de insumos para o diagnóstico e prevenção da hantavirose**. 2006. 113 f. Tese (Doutorado em Ciências) Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.

RIQUELME, R. et al. Hantavirus pulmonary syndrome, Southern Chile. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 9, n. 11, p. 1438-1443, 2003.

ROMANO, N. S. **Fatores de risco e de predição para infecções por arbovírus e hantavírus em famílias de área de reserva ecológica no vale do Ribeira, SP**. 1996. 82 f.

Dissertação (Mestrado em Saúde Pública)-Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1996.

ROSA, E. S. T. et al. Newly recognized hantaviruses associated with Hantavirus pulmonary syndrome in northern Brazil: Partial genetic characterization of viruses and serologic implication of likely reservoirs. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, Larchmont, v. 5, n. 1, p. 11-19, 2005.

ROUQUAYROL, M. Z. **Epidemiologia e saúde**. 4 ed. Rio de Janeiro: Médica e Científica, 1993. 540 p.

SANTANA, R. C. et al. Clinical and laboratory findings related to a favorable evolution of hantavirus pulmonary syndrome. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 39, n. 3, p. 237-240, 2006.

SANTOS, E. D.; GARRETT, D. O. Evaluation of the hantavirus surveillance in Brazil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 14, n. 1, p. 15-31, 2005.

SCHMALJOHN, C.; HJELLE, B. Hantaviruses: A global disease problem. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 3, n. 2, p. 95-104, 1997.

SCHMALJOHN, C. S.; HOOPER, J. W. *Bunyaviridae*: The viruses and their replication. In: KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. (Ed.). **Fields virology**. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. cap. 48, p. 1581-1602.

SILVA, M. V. et al. Hantavirus pulmonary syndrome: Report of the first three cases in São Paulo, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 39, n. 4, p. 231-234, 1997.

SILVA-VERGARA, M. L. et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 97, n. 6, p. 783-787, 2002.

SIMPSON, S. Q. Hantavirus pulmonary syndrome. **Heart & Lung**, St. Louis, v. 27, p. 51-57, 1998.

SOSA-ESTANI, S. et al. Regional differences and hantavirus pulmonary syndrome. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, p. 47-57, 2001. Suplemento.

SUZUKI, A. et al. Identifying rodent hantavirus reservoirs, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 10, n. 12, p. 2127-2134, 2004.

SZKLO, M.; NIETO, F.J. **Epidemiology: Beyond the Basics**. Maryland: Aspen, 2000. 495 p.

TERAJIMA, M. et al. High levels of viremia in patients with the hantavirus pulmonary syndrome. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v.180, p. 2030-2034, 1999.

UBERLÂNDIA. Prefeitura Municipal de Uberlândia. **Secretaria de Planejamento Urbano**. Disponível em: <[http:// www.uberlandia.mg.gov.br](http://www.uberlandia.mg.gov.br)>. Acesso em: 15 out. 2006.

VAPALAHTI, O. et al. Hantavirus infection in Europe. **Lancet Infectious Diseases**, London, v.3, n. 12, p. 653-661, 2003.

VASCONCELOS, P. F. C. et al. Evidence of circulating Hantaviruses in Brazilian Amazonia through high prevalence of antibodies in residents of Manaus, Brazil. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 44, n. 2/3, p.162-163, 1992a.

VASCONCELOS, P. F. C. et al. Clinical and ecoepidemiological situation of human arboviruses in Brazilian Amazonia. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v.44, n. 2/3, p. 117-124, 1992b.

VASCONCELOS, M. I. et al. Hantavirus pulmonary syndrome in the rural area of Jucituba, São Paulo metropolitan area, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 39, n. 4, p. 237-238, 1997. Letter to the editor.

VERITY, R. et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Northern Alberta, Canada: clinical and laboratory findings for 19 cases. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 31, p. 942-946, 2000.

VIAL, P. A. et al. Incubation period of hantavirus cardiopulmonary syndrome. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 12, n. 8, p.1271-1273, 2006.

WELLS, R. M. et al. An unusual Hantavirus outbreak in southern Argentina: person to person transmission? **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta v. 3, n. 2, p. 171-174, 1997.

YOUNG, J. C. et al. The incubation period of hantavirus pulmonary syndrome. **American Journal of Tropical Medicine & Hygiene**, Lawrence, v. 62, n. 6, p. 714-717, 2000.

ZAKI, S. R. et al. Hantavirus pulmonary syndrome. Pathogenesis of an emerging infectious disease. **The American Journal of Pathology**, Bethesda, v. 146, n. 3, p. 552-579, 1995.

ZEIER, M. et al. New aspects of Hantavirus infection: A change of a paradigm and a challenge of prevention- A review. **Virus Genes**, Norwell, v. 30, n. 2, p. 157-180, 2005.

9 APÊNDICES E ANEXOS

Apêndice – A. Instrumento de coleta de dados - Estudo de série de Casos –

ESTUDO DE SÉRIE DE CASOS DE SCPH EM UBERLÂNDIA, MG.

DADOS DO PACIENTE – Prontuário/SCPH- Ficha confidencial

I- Identificação

1. Número de identificação:
2. Nome:
3. Data de nascimento: / /
4. Idade (anos):
5. Sexo: 1- M 2- F
6. Naturalidade:
7. Procedência:
8. Telefone de contato:
9. Número de prontuário:

ESTUDO DE SÉRIE DE CASOS DE SCPH EM UBERLÂNDIA, MG.

DADOS PROVENIENTES DOS PRONTUÁRIOS/SINAN DE SCPH

I - Identificação

<u>VARIÁVEL</u>	<u>CÓDIGO</u>
1. Número de identificação:	NIDENTI
2. Data de nascimento: / /	DATANASC / /
3. Idade (anos)	IDADE
4. Sexo	SEXO
1. M 2. F	
5. Ocupação	OCUPACAO
1. Lavrador 2. Professor 3. Estudante 4. Jornalista 5. ar 6. Vendedor 7. Outra 99. NR	
6. Naturalidade:	
6.1 Cidade	NATCIDAD
1. Uberlândia 2. Patrocínio 3. Tupaciguara 4. Outra cid. MG 5. Cid. outro estado 99. NR	
6.2 Estado	NATESTAD
1. Minas Gerais 2. Outro estado	99. NR
7. Procedência	PROCIDAD
7.1 Cidade	
1. Uberlândia 2. Patrocínio 3. Tupaciguara 4. Outra cid. MG 5. Cid. outro estado 99. NR	
7.2 Estado	PROESTAD
1. Minas Gerais 2. Outro estado	99. NR
8. Número do prontuário	NUMPRONT
9. Hospital	HOSPITAL
1. HC-UFU 2. Sta Catarina 3. Sta Genoveva 4. Sta Clara 5. Hosp.Triângulo	
10. Data dos primeiros sintomas / /	DATPRISI / /
11. Data da internação / /	DATINTER / /
12. Data da suspeita diagnóstica / /	DATSUSDI / /

Nº. do paciente:

13. Data deste levantamento / / DATALEVA / /

II. Anamnese

14. Queixa principal QUEIPRIN

1. Sim 2. Não

15. Se sim, qual: SESIMQUA

1. Febre 2. Mialgia 3. Tosse 4. Cefaléia 5. Dispnéia 6. Outra 88. NA

III. Sinais e Sintomas

16 – Febre SINTFEBR

1. Sim 2. Não 99. NR

16a - Início da febre (dia/mês/ano) INIFEBRE

17 – Calafrios SINTCALA

1. Sim 2. Não 99. NR

17 a – Início dos calafrios (dia/mês/ano) INICALAF

18 – Sudorese SINTSUDO

1. Sim 2. Não 99. NR

18 a – Início da sudorese (dia/mês/ano) INISUDOR

19 – Cefaléia SINTCEFA

1. Sim 2. Não 99. NR

19 a – Início da cefaléia (dia/mês/ano) INICEFAL

20 – Mialgias SINTMIAL

1. Sim 2. Não 99. NR

20 a – Início das mialgias (dia/mês/ano) INIMIALG

21 – Artralgias SINTARTR

1. Sim 2. Não 99. NR

21 a – Início das artralgias (dia/mês/ano) INIARTRA

22 - Náuseas/Vômitos SINTNAVO

1. Sim 2. Não 99. NR

	Nº. do paciente:
22 a – Início das náuseas/vômitos (dia/mês/ano)	ININAUVO
23 - Dores abdominais	SINTDOAB
1. Sim 2. Não 99. NR	
23 a – Início da dor abdominal (dia/mês/ano)	INIDOABD
24- Diarréia	SINTDIAR
1. Sim 2. Não 99. NR	
24 a – Início da diarréia (dia/mês/ano)	INIDIARR
25 – Hemorragias	SINTHEMO
1. Sim 2. Não 99. NR	
25 a – Início das hemorragias (dia/mês/ano)	INIHEMOR
26 – Dispnéia	SINTDISP
1. Sim 2. Não 99. NR	
26 a – Início da dispnéia (dia/mês/ano)	INIDISP
27 – Tosse	SINTTOSS
1. Sim 2. Não 99. NR	
27 a – Início da tosse (dia/mês/ano)	INITOSSE
28– Dor torácica	SINTDOTO
1. Sim 2. Não 99. NR	
28 a – Início da dor torácica (dia/mês/ano)	INIDORTO
29 – Oligúria	SINTOLIG
1. Sim 2. Não 99. NR	
29 a – Início da oligúria (dia/mês/ano)	INIOLIGU
30 – Taquicardia	SINTTAQU
1. Sim 2. Não 99. NR	
30 a – Início da taquicardia (dia/mês/ano)	INITAQUI
31 – Hipotensão	SINTHIPO
1. Sim 2. Não 99. NR	

	Nº. do paciente:	
31 a – Início da hipotensão (dia/mês/ano)		INIHIPOT
32 – Outros		SINTOUTR
	1. Sim 2. Não 99. NR	
32 a – Início (dia/mês/ano)		INIOUTRO
<u>IV. Hemograma 1</u>		
33. Hemograma realizado		HEMOREA1
	1. Sim 2. Não 99. NR	
33a. Data	/ /	DATHEMO1
34. Hematócrito ___ %		HEMATOC1
	88- NA 99. NR	
35. Plaquetas _____ cel/mm ³		PLAQUET1
	88- NA 99. NR	
36. Leucócitos _____ cel/mm ³		LEUCOCI1
	88- NA 99. NR	
37. Neutrófilos _____ cel/mm ³		NEUTROF1
	88- NA 99. NR	
37a. Segmentados __ %		SEGMENT1
	88. NA 99. NR	
37b. Bastonetes __ %		BASTONE1
	88. NA 99. NR	
38. Linfócitos atípicos __ %		LINFATI1
	88. NA 99. NR	
V. Enzimas Hepáticas		
39. Enzimas hepáticas realizadas		ENZIHEP1
	1. Sim 2. Não 99. NR	
39a. Data	/ /	DATAENZ1
40. AST __ UI		VALOAST1
	88. NA 99. NR	
41. ALT __ UI		VALOALT1
	88. NA 99. NR	

Nº. do paciente:

42. DHL__ UI			VALODHL1
	88. NA	99. NR	
43. GGT__ UI			VALOGGT1
	88. NA	99. NR	
44. Albumina sérica*__ g/dl			VAALBSE1
	88. NA	99. NR	

X. Função renal

45. Função renal realizada			FUNCREN1
	1. Sim2. Não	99. NR	
45a. Data	/	/	DATFUNR1
46. Uréia__ mg/dl			VAUREIA1
	88. NA	99. NR	
47. Creatinina__ mg/dl			VACREAT1
	88. NA	99. NR	

XIII. Coagulograma

48. Coagulograma realizado			COAGULO1
	1. Sim2. Não	99. NR	
48a. Data	/	/	DATCOAG1
49. TAP__ %			VALOTAP1
	88. NA	99. NR	
50. TTPA __ seg			VALTTPA1
	88. NA	99. NR	
50a. TTPA valor dia __ seg			VTTPAD11
	88. NA	99. NR	

* Albumina sérica incluída na seção "Enzimas hepáticas" por conveniência.

Nº. do paciente:

XVI. Gasometria**51. Gasometria realizada**

GASOMET1

1.Sim 2. Não 99. NR

51a. Data

/ /

DATGASO1

52. Saturação de O₂__ %

SATOXIG1

88. NA 99. NR

IX. Rx de tórax**53. Rx de tórax realizado**

RXTORAX1

1. Sim 2. Não 99. NR

53a. Data

/ /

DATRXTO1

54. Infiltrado intersticial bilateral

INFINTB1

1. Sim2. Não 88. NA 99. NR

55. Infiltrado intersticial unilateral

INFINTU1

1. Sim2. Não 88. NA 99. NR

56. Infiltrado micronodular

INFMICR1

1. Sim2. Não 88. NA 99. NR

XXIII. Hidratação**57. Hidratação utilizada**

HIDRAUT1

1.Sim 2. Não 99. NR

57a. Data

/ /

DATHIDR1

58. Volume de hidratação__ L

VOLHIDR1

88. NA 99.NR

XXVI. Drogas vasoativas**59. Drogas vasoativas utilizadas**

VASOUTI1

1.Sim 2. Não 99. NR

59a. Data / / **Nº. do paciente**
DATVASO1

60. Droga utilizada QUAVASO1

1. Dopamina 2. Dobutamina 3. Outra 88. NA 99. NR

XXIX. Corticoesteróides

61. Corticoesteróides utilizados CORTIUT1

1.Sim 2. Não 99. NR

61a. Data / / DATCORT1

62. Corticoesteróide utilizado QUACORT1

1. Hidrocortisona 2. Outro 88. NA 99. NR

XXXII. Assistência respiratória mecânica (ARM)

63. ARM utilizada ASREUTI1

1. Sim 2. Não 99. NR

63a. Data / / DATASSME

64. Tipo de ARM utilizada TIPOASSE

1. Mascara facial 2. Cateter nasal 3. VMI 4. VM + VMI 88. NA 99. NR

XXII. Diagnóstico laboratorial

65. ELISA IgM realizado ELISAIGM

1. Sim 2. Não 99. NR

65a. Data / / DATELIGM

65a. Resultado ELISA IgM RESELIGM

1. Positivo 2. Negativo 88. NA 99. NR

66. ELISA IgG realizado ELISAIGG

1. Sim 2. Não 99. NR

Nº. do paciente:

66a. Data / / DATELIGG

66b. Resultado ELISA IgG RESELIGG

1. Positivo 2. Negativo 88. NA 99.NR

67. Imunohistoquímica realizada IMUNOHIS

1. Sim 2. Não 99. NR

67a. Data / / DATIMUHI

67b. Resultado Imunohistoquímica RESIMUHI

1. Positivo 2. Negativo 88. NA 99.NR

XXXIII. Evolução do caso

68. Evolução do caso EVOLCASO

1. Óbito 2. Cura

68a. Data / / DATEVOCA

Apêndice – B. Manual de Instruções para preenchimento do Instrumento de coleta de dados - Estudo de série de Casos -

MANUAL DE INSTRUÇÕES

FORMULÁRIO PARA PRONTUÁRIOS/SINAN-HANTAVIROSE

Uberlândia , 2006

INSTRUÇÕES GERAIS

1. Preencher cuidadosamente todas as informações, **não** deixando respostas em branco.
2. Preencher a lápis para facilitar correções, caso sejam necessárias.
3. A coluna a direita não deverá ser marcada, pois a mesma é destinada à codificação dos dados e será preenchida no laboratório com um manual específico.
4. Não esquecer de marcar em cada página o **nº. do paciente** que corresponde ao seu **NIDENTI** (número de identificação).
5. Orientação:

NA (Não aplicável): A pergunta não se aplica àquela questão e, geralmente, depende da questão anterior. O código correspondente é 88.

NR (Não resposta): A informação é desconhecida para o paciente em questão. O código correspondente é 99.

I. IDENTIFICAÇÃO

Dados confidenciais: As questões de 1 a 9 deverão ser preenchidas e, no laboratório, esta folha será destacada e arquivada.

1. Número de identificação: este número será individual e servirá para localizar o paciente seus dados de prontuário no banco de dados.
2. Nome do paciente: Nome completo do paciente.
3. Data de nascimento: anotar dia, mês e o ano. Ex. 09/02/2006.
4. Idade: Escrevê-la em anos; Caso haja meses, arredondar.

Menos de 6 meses: arredondar para menos. Ex: 15 anos e 4 meses= 15 anos

Igual ou maior de 6 meses: arredondar para mais. Ex: 15 anos e 6 meses= 16 anos.

5. Sexo: Marcar M para masculino e F para feminino.
6. Naturalidade: Cidade na qual o paciente nasceu.
7. Procedência: Cidade na qual o paciente reside.
8. Telefone de contato: Telefone do paciente ou de alguém que possa transmitir recado ao mesmo.
9. Número do prontuário: Número do prontuário no hospital onde houve a internação da paciente.

II. DADOS DO PRONTUÁRIO

1. Número de identificação: este número será individual e servirá para localizar o paciente e seu prontuário no banco de dados.
2. Data de nascimento: colocar dia, mês e o ano. Ex. 09/02/2006.
3. Idade: Escrevê-la em anos. Caso haja meses, arredondar.

Menos de 6 meses: arredondar para menos.

Ex: 15 anos e 4 meses= 15 anos

Igual ou maior de 6 meses: arredondar para mais.

Ex: 15 anos e 6 meses= 16 anos.

4. Sexo: Marcar M para masculino e F para feminino.
5. Ocupação: Qual a atividade trabalhista exercida pelo paciente. Caso não se saiba esta informação, marcar 99 (Não-reposta).
6. Naturalidade:
 - 6.1. Cidade na qual o paciente nasceu.
 - 6.2. A qual unidade federativa pertence à cidade.

7. Procedência:

7.1 Cidade na qual o paciente reside.

7.2 Estado: A qual unidade federativa pertence à cidade.

8. Número do prontuário: Número do prontuário no hospital onde houve a internação da paciente.

Hospital: Marcar em qual hospital o paciente foi admitido. Registrar por meio dos códigos correspondentes.

10. Data dos primeiros sintomas: Informar o início dos sintomas, que deve estar informado no prontuário do paciente ou na ficha de SINAN.

11. Data da internação: A data em que o paciente foi internado.

12. Data da suspeita diagnóstica: Data em que houve suspeita clínica de hantavirose.

13. Data deste levantamento: Anotar dia, mês e ano da consulta ao prontuário.

II. Anamnese

14 e 15. Queixa principal: Anotar a principal queixa relatada pelo paciente no prontuário.

ATENÇÃO: Caso não haja nada marcado, subentende-se que o paciente não relatou queixa principal. Portanto assinalar resposta 2 - Não. Neste caso, a resposta da questão nº. 15 deverá ser 88 (Não-aplicável).

III. Sinais e sintomas

16. Febre: Anotar se o paciente teve febre. Obs.: Quando a resposta da questão for **Não**, o campo 16 a (início da febre) deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1111. Quando a resposta da questão for **NR** (não-resposta), o campo 16 a deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1112.

17. Calafrios: Anotar se o paciente teve calafrios. Obs.: Quando a resposta da questão for **Não**, o campo 17 a (início dos calafrios) deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1111. Quando a resposta da questão for **NR** (não-resposta), o campo 17 a deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1112.

18. Sudorese: Anotar se o paciente teve sudorese. Obs.: Quando a resposta da questão for **Não**, o campo 18 a (início da sudorese) deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1111. Quando a resposta da questão for **NR** (não-resposta), o campo 18 a deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1112.

19. Cefaléia: Anotar se o paciente teve cefaléia. Obs.: Quando a resposta da questão for **Não**, o campo 19 a (início da cefaléia) deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1111. Quando a resposta da questão for **NR** (não-resposta), o campo 19 a deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1112.

20. Mialgias: Anotar se o paciente teve mialgias. Obs.: Quando a resposta da questão for **Não**, o campo 20 a (início das mialgias) deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1111. Quando a resposta da questão for **NR** (não-resposta), o campo 20 a deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1112.

21. Artralgias: Anotar se o paciente teve artralgias. Obs.: Quando a resposta da questão for **Não**, o campo 21 a (início das artralgias) deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1111. Quando a resposta da questão for **NR** (não-resposta), o campo 21 a deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1112.

22. Náuseas/vômitos: Anotar se o paciente teve náuseas/vômitos. Obs.: Quando a resposta da questão for **Não**, o campo 22 a (início das náuseas/vômitos) deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1111. Quando a resposta da questão for **NR** (não-resposta), o campo 22 a deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1112.

23. Dor abdominal: Anotar se o paciente teve dor abdominal. Obs.: Quando a resposta da questão for **Não**, o campo 23 a (início da dor abdominal) deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1111. Quando a resposta da questão for **NR** (não-resposta), o campo 23 a deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1112.

24. Diarréia: Anotar se o paciente teve diarréia. Obs.: Quando a resposta da questão for **Não**, o campo 24 a (início da diarréia) deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1111. Quando a resposta da questão for **NR** (não-resposta), o campo 24 a deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1112.

25. Hemorragias: Anotar se o paciente teve hemorragia. Obs.: Quando a resposta da questão for **Não**, o campo 25 a (início da hemorragia) deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1111. Quando a resposta da questão for **NR** (não-resposta), o campo 25 a deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1112.

26. Dispnéia: Anotar se o paciente teve dispnéia. Obs.: Quando a resposta da questão for **Não**, o campo 26 a (início da dispnéia) deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1111. Quando a resposta da questão for **NR** (não-resposta), o campo 26 a deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1112.

27. Tosse: Anotar se o paciente teve tosse. Obs.: Quando a resposta da questão for **Não**, o campo 27 a (início da tosse) deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1111. Quando a resposta da questão for **NR** (não-resposta), o campo 27 a deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1112.

28. Dor torácica: Anotar se o paciente teve dor torácica. Obs.: Quando a resposta da questão for **Não**, o campo 28 a (início da dor torácica) deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1111. Quando a resposta da questão for **NR** (não-resposta), o campo 28 a deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1112.

29. Oligúria: Anotar se o paciente teve oligúria. Obs.: Quando a resposta da questão for **Não**, o campo 29 a (início da oligúria) deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1111. Quando a resposta da questão for **NR** (não-resposta), o campo 29 a deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1112.

30. Taquicardia: Anotar se o paciente teve taquicardia. Obs.: Quando a resposta da questão for **Não**, o campo 30 a (início da taquicardia) deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1111. Quando a resposta da questão for **NR** (não-resposta), o campo 30 a deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1112.

31. Hipotensão: Anotar se o paciente teve hipotensão. Obs.: Quando a resposta da questão for **Não**, o campo 31 a (início da hipotensão) deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1111. Quando a resposta da questão for **NR** (não-resposta), o campo 31 a deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1112.

32. Outros: Anotar se o paciente teve outros sinais e sintomas. Especificar qual foi. Obs.: Quando a resposta da questão for **Não**, o campo 32 a (início de outros) deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1111. Quando a resposta da questão for **NR** (não-resposta), o campo 32 a deverá ser preenchido com a data fictícia 01/01/1112.

IV. Hemograma

33. Anotar se o hemograma foi realizado.

33a. Data: Anotar a data em que foi realizado o hemograma do paciente. **ATENÇÃO:** Caso não tenha sido realizado o exame (**Não**), marcar a data fictícia 01/01/1111. Caso não se tenha esta informação (**NR**), marcar a data fictícia 01/01/1112.

34. Hematócrito: Anotar o valor obtido (%). **ATENÇÃO:** Caso o hemograma não tenha sido realizado, marcar a codificação 88 (**NA**). Caso não se saiba da realização do exame, marcar a codificação 99 (**NR**).

35. Plaquetas: Anotar o valor obtido. **ATENÇÃO:** Caso o hemograma não tenha sido realizado, marcar a codificação 88 (**NA**). Caso não se saiba da realização do exame, marcar a codificação 99 (**NR**).

36. Leucócitos: Anotar o valor obtido. **ATENÇÃO:** Caso o hemograma não tenha sido realizado, marcar a codificação 88 (**NA**). Caso não se saiba da realização do exame, marcar a codificação 99 (**NR**).

37. Neutrófilos: Anotar o valor obtido. **ATENÇÃO:** Caso o hemograma não tenha sido realizado, marcar a codificação 88 (**NA**). Caso não se saiba da realização do exame, marcar a codificação 99 (**NR**). Obs.: Nas questões 37 a e 37 b, marcar os valores em porcentagem.

38. Linfócitos atípicos: Anotar o valor obtido (%). **ATENÇÃO:** Caso o hemograma não tenha sido realizado, marcar a codificação 88 (**NA**). Caso não se saiba da realização do exame, marcar a codificação 99 (**NR**).

V. Enzimas hepáticas

39. Anotar se exames de enzimas hepáticas foram realizados.

39a. Data: Anotar a data em que foram realizados os exames. **ATENÇÃO:** Caso não tenham sido realizados os exames (**Não**), marcar a data fictícia 01/01/1111. Caso não se tenha esta informação (**NR**), marcar a data fictícia 01/01/1112.

40. AST: Anotar o valor obtido. **ATENÇÃO:** Caso o exame não tenha sido realizado, marcar a codificação 001.0 (**NA**). Caso não se saiba da realização do exame, marcar a codificação 002.0 (**NR**).

41. ALT: Anotar o valor obtido. **ATENÇÃO:** Caso o exame não tenha sido realizado, marcar a codificação 001.0 (**NA**). Caso não se saiba da realização do exame, marcar a codificação 002.0 (**NR**).

42. DHL: Anotar o valor obtido. **ATENÇÃO:** Caso o exame não tenha sido realizado, marcar a codificação 0001.0 (**NA**). Caso não se saiba da realização do exame, marcar a codificação 0002.0 (**NR**).

43. GGT: Anotar o valor obtido. **ATENÇÃO:** Caso o exame não tenha sido realizado, marcar a codificação 001.0 (**NA**). Caso não se saiba da realização do exame, marcar a codificação 002.0 (**NR**).

44. Albumina sérica: Anotar o valor obtido (%). **ATENÇÃO:** Caso o exame não tenha sido realizado, marcar a codificação 80,0 (**NA**). Caso não se saiba da realização do exame, marcar a codificação 90,0 (**NR**).

VI. Função renal

45. Anotar se exames de função renal foram realizados.

45a. Data: Anotar a data em que foram realizados os exames. **ATENÇÃO:** Caso não tenham sido realizados os exames (**Não**), marcar a data fictícia 01/01/1111. Caso não se tenha esta informação (**NR**), marcar a data fictícia 01/01/1112.

46. Uréia: Anotar o valor obtido. **ATENÇÃO:** Caso o exame não tenha sido realizado, marcar a codificação 001.0 (**NA**). Caso não se saiba da realização do exame, marcar a codificação 002.0 (**NR**).

47. Creatinina: Anotar o valor obtido. **ATENÇÃO:** Caso o exame não tenha sido realizado, marcar a codificação 0.1 (**NA**). Caso não se saiba da realização do exame, marcar a codificação 0.2 (**NR**).

VII. Coagulograma

48. Anotar se coagulograma foi realizado.

48a. Data: Anotar a data em que foram realizados os exames. **ATENÇÃO:** Caso não tenham sido realizados os exames (**Não**), marcar a data fictícia 01/01/1111. Caso não se tenha esta informação (**NR**), marcar a data fictícia 01/01/1112.

49. TAP: Anotar o valor obtido. **ATENÇÃO:** Caso o exame não tenha sido realizado, marcar a codificação 01 (**NA**). Caso não se saiba da realização do exame, marcar a codificação 02 (**NR**).

50. TTPA: Anotar o valor obtido. **ATENÇÃO:** Caso o exame não tenha sido realizado, marcar a codificação 001 (**NA**). Caso não se saiba da realização do exame, marcar a codificação 002 (**NR**). Obs.: No campo 50 a, deve ser anotado o valor de referência do dia.

VIII. Gasometria

51. Anotar se a gasometria foi realizada.

51a. Data: Anotar a data em que foi realizado o exame. **ATENÇÃO:** Caso não tenha sido realizado o exams (**Não**), marcar a data fictícia 01/01/1111. Caso não se tenha esta informação (**NR**), marcar a data fictícia 01/01/1112.

52. Saturação de O₂: Anotar o valor obtido. **ATENÇÃO:** Caso o exame não tenha sido realizado, marcar a codificação 01,0 (**NA**). Caso não se saiba da realização do exame, marcar a codificação 02,0 (**NR**).

IX. Raios-X de tórax

53. Anotar se raios-X foram realizados.

53a. Data: Anotar a data em que foram realizados. **ATENÇÃO:** Caso não tenham sido realizados (**Não**), marcar a data fictícia 01/01/1111. Caso não se tenha esta informação (**NR**), marcar a data fictícia 01/01/1112.

54. Infiltrado intersticial bilateral: Anotar se houve a presença deste achado. **ATENÇÃO:** Caso o exame não tenha sido realizado, marcar a codificação 88 (**NA**). Caso não se saiba da realização do exame, marcar a codificação 99 (**NR**). Marcar 1 (Sim) ou 2 (Não) em caso de presença ou ausência do achado, respectivamente.

55. Infiltrado intersticial unilateral: Anotar se houve a presença deste achado. **ATENÇÃO:** Caso o exame não tenha sido realizado, marcar a codificação 88 (**NA**). Caso não se saiba da realização do exame, marcar a codificação 99 (**NR**). Marcar 1 (Sim) ou 2 (Não) em caso de presença ou ausência do achado, respectivamente.

56. Infiltrado micronodular: Anotar se houve a presença deste achado. **ATENÇÃO:** Caso o exame não tenha sido realizado, marcar a codificação 88 (**NA**). Caso não se saiba da realização do exame, marcar a codificação 99 (**NR**). Marcar 1 (Sim) ou 2 (Não) em caso de presença ou ausência do achado, respectivamente.

X. Hidratação

57. Anotar se houve hidratação do paciente.

57a. Data: Anotar a data em que foi realizada. **ATENÇÃO:** Caso não tenha sido realizada (**Não**), marcar a data fictícia 01/01/1111. Caso não se tenha esta informação (**NR**), marcar a data fictícia 01/01/1112.

58. Volume de hidratação: Anotar o volume (em litros) infundido. **ATENÇÃO:** Caso não tenha sido realizada a hidratação, marcar a codificação 88 (**NA**). Caso não se tenha esta informação, marcar a codificação 99 (**NR**).

XI. Drogas vasoativas

59. Anotar se drogas vasoativas foram utilizadas no tratamento do paciente.

59a. Data: Anotar a data em que foram utilizadas. **ATENÇÃO:** Caso não tenha sido utilizadas (**Não**), marcar a data fictícia 01/01/1111. Caso não se tenha esta informação (**NR**), marcar a data fictícia 01/01/1112.

60. Droga utilizada: Anotar qual droga foi utilizada. **ATENÇÃO:** Caso não tenha sido utilizada nenhuma droga, marcar a codificação 88 (**NA**). Caso não se tenha esta informação, marcar a codificação 99 (**NR**).

XII. Corticoesteróides

61. Anotar se corticoesteróides foram utilizados no tratamento do paciente.

61a. Data: Anotar a data em que foram utilizados. **ATENÇÃO:** Caso não tenham sido utilizados (**Não**), marcar a data fictícia 01/01/1111. Caso não se tenha esta informação (**NR**), marcar a data fictícia 01/01/1112.

62. Corticoesteróide utilizado: Anotar qual droga foi utilizada. **ATENÇÃO:** Caso não tenha sido utilizada nenhuma droga, marcar a codificação 88 (**NA**). Caso não se tenha esta informação, marcar a codificação 99 (**NR**).

XIII. Assistência respiratória mecânica (ARM)

63. Anotar se ARM foi utilizado no tratamento do paciente.

63a. Data: Anotar a data em que foi utilizada. **ATENÇÃO:** Caso não tenha sido utilizada (**Não**), marcar a data fictícia 01/01/1111. Caso não se tenha esta informação (**NR**), marcar a data fictícia 01/01/1112.

64. Tipo de ARM utilizada: Anotar que tipo de assistência foi utilizada. **ATENÇÃO:** Caso não tenha sido utilizada nenhuma assistência, marcar a codificação 88 (**NA**). Caso não se tenha esta informação, marcar a codificação 99 (**NR**).

XIV. Diagnóstico laboratorial

65. Anotar se realizou o exame ELISA IgM.

65a. Data: Anotar a data em que foi liberado o resultado do exame. **ATENÇÃO:** Caso não tenha sido realizado (Não), marcar a data fictícia 01/01/1111. Caso não se tenha esta informação (**NR**), marcar a data fictícia 01/01/1112.

65b. Resultado ELISA IgM: Informar o resultado do exame. Caso não tenha sido realizado, marcar 88 (NA); caso não tenha essa informação, marcar 99 (NR).

66. Anotar se realizou o exame ELISA IgG.

66a. Data: Anotar a data em que foi liberado o resultado do exame. **ATENÇÃO:** Caso não tenha sido realizado (Não), marcar a data fictícia 01/01/1111. Caso não se tenha esta informação (**NR**), marcar a data fictícia 01/01/1112.

66b. Resultado ELISA IgG: Informar o resultado do exame. Caso não tenha sido realizado, marcar 88 (NA); caso não tenha essa informação, marcar 99 (NR).

67. Anotar se realizou o exame imunohistoquímica.

67a. Data: Anotar a data em que foi liberado o resultado do exame. **ATENÇÃO:** Caso não tenha sido realizado (Não), marcar a data fictícia 01/01/1111. Caso não se tenha esta informação (**NR**), marcar a data fictícia 01/01/1112.

67b. Resultado da imunohistoquímica: Informar o resultado do exame. Caso não tenha sido realizado, marcar 88 (NA); caso não tenha essa informação, marcar 99 (NR).

XV. Evolução do caso

68. Anotar a evolução do caso, na ocasião de sua alta.

68a. Data: anotar a data da alta do paciente.

Apêndice – C. Instrumento de coleta de dados – Inquérito sorológico –

INQUÉRITO POPULACIONAL PARA HANTAVIROSE
Questionário-Inquérito sorológico
Ficha confidencial

I- Identificação

1. Número de identificação:
2. Nome:
3. Data de nascimento: / /
4. Idade (anos):
5. Sexo: 1- M 2- F
6. Naturalidade:
7. Endereço ou Localidade:
8. Telefone de contato:

INQUÉRITO POPULACIONAL PARA HANTAVIROSE
Questionário-Inquérito sorológico

<u>VARIÁVEL</u>	<u>CÓDIGO</u>
1. Número de identificação do paciente:	NIDENTI
2. Sexo: 1. M 2. F	SEXO
3. Idade (anos):	IDADE
4. Naturalidade:	NATUCIDA
1. Uberlândia 2. Outra cidade de MG 3. Cidade de outro estado.	
5. Estado:	NATUESTA
1. Minas Gerais 2. Outro estado	
6. Ocupação:	OCUPACAO
1. Lar 2. Estudante 3. Trab. Agropec.flor.caça.pesca 4. Trab.prod.bens.serv.indust. 5. Téc.nível médio 6. Trab. serv. vendedores do comércio	
6a. Ocupação de risco*:	OCUPARIS
1. Lavrador 2. Lar 3. Serv. Gerais 4. Granjeiro 5. Jardineiro 6. Operador de máquina 7. Carvoeiro 8. Outros	
7. Escolaridade (<i>em anos de estudos concluídos</i>)	ESCOLARI
1. Nenhuma 2. 1 a 4 3. 4 a 8 4. 8 a 12 5. ≥ 12	99. NR
8. Zona de Residência:	RESIDENC
1. Periurbano 2. Rural	
9. Contato com roedores:	CONTROED
1. Sim 2. Não 00. NS	
10. Local de contato:	LOCACONT
1. Intradomicílio 2. Peridomicílio 3. Peri + Intra 88. NA 00. NS	
11. Forma de contato:	FORMCONT
1. Excretas 2. Roedores 3. Excretas + roedores 88. NA 00. NS	
12. Distância do anexo até a mata*: _____ metros	DISANEMA
13. Distância da casa até a mata*: _____ metros	DISCASMA
14. Distância da casa até o anexo*: _____ metros	DISCASAN

* Aplicáveis somente na zona rural.

		Nº do paciente:
15. Trabalha c/ aragem de terra?		ARAGEMTE
	1. Sim 2. Não	
16. Move fardos de lâ, lenha, capim?		MOVFARCA
	1. Sim 2. Não	
17. Colheita/Plantio?		COLHEPLA
	1. Sim 2. Não	
18. Moagem e/ou armazenamento de grãos?		MOAGARMA
	1. Sim 2. Não	
19. Limpeza de área fechada?		LIMPAREF
	1. Sim 2. Não	
20. Pratica caça?		REALICAC
	1. Sim 2. Não	
21. Pratica pesca?		REALIPES
	1. Sim 2. Não	
22. Acampamento?		REALIACA
	1. Sim 2. Não	
23. Proprietário faz queimada?*		PROFAZQU
	1. Sim 2. Não 00. NS	
24. Vizinho faz queimada?*		VIZFAZQU
	1. Sim 2. Não 00. NS	
25. Se sim, em qual época do ano?* (<i>aplicável p/ q. 16 e/ou 17</i>):		EPOCADAN
	1. Jan./Mar 2. Abril/Jun. 3. Jul./Set 4. Out./Dez. 88. NA 00. NS	
26. Pneumonia pregressa:		PNEUMPRE
	1. Sim 2. Não 00. NS	
27. Contato c/ mortes por insuficiência respiratória:		CONMORRE
	1. Sim 2. Não 00. NS	
28. Paciente chagásico		PACICHAG
	1. Sim 2. Não 00. NS	
29. Resultado do ELISA IgG para hantavírus		HANTAIGG
	1. Positivo 2. negativo	

* Aplicáveis somente na zona rural.

Apêndice – D. Manual de Instruções para preenchimento do Instrumento de coleta de dados – Inquérito populacional -

MANUAL DE INSTRUÇÕES

QUESTIONÁRIO DO INQUÉRITO POPULACIONAL PARA HANTAVIROSE

Uberlândia , 2006

INSTRUÇÕES GERAIS

1. Preencher cuidadosamente todas as informações, **não** deixando respostas em branco.
2. Preencher a lápis para facilitar correções, caso sejam necessárias.
3. A coluna a direita não deverá ser marcada, pois a mesma é destinada à codificação dos dados e será preenchida no laboratório com um manual específico.
4. Não esquecer de marcar em cada página o **nº. do paciente** que corresponde ao seu **NIDENTI** (número de identificação).

5. Orientação:

NA (Não aplicável): A pergunta não se aplica àquela questão e, geralmente, depende da questão anterior. O código correspondente é 88.

NS (Não sabe): O entrevistado não sabe o que está sendo perguntado, não tem conhecimento. O código correspondente é 00.

I. IDENTIFICAÇÃO

Dados confidenciais: As questões de 1 a 8 deverão ser preenchidas e , no laboratório, esta folha será destacada e arquivada.

1. Número de identificação: este número será individual e servirá para localizar o paciente no banco de dados.
2. Nome do paciente: Nome completo do paciente.
3. Data de nascimento: anotar dia, mês e o ano. Ex. 09/02/2006.
4. Idade: Escrevê-la em anos; Caso haja meses, arredondar.

Menos de 6 meses: arredondar para menos. Ex: 15 anos e 4 meses= 15 anos

Igual ou maior de 6 meses: arredondar para mais. Ex: 15 anos e 6 meses= 16 anos.

5. Sexo: Marcar M para masculino e F para feminino.

6. Naturalidade: Cidade na qual o paciente nasceu.

7. Endereço ou localidade: Caso o domicílio se localize em vila, povoado ou cidade, preencher o endereço completo do mesmo. Se for fazenda, sítio ou chácara, preencher o nº. da localidade e o nº. da casa.

8. Telefone de contato: Telefone do paciente ou de alguém que possa transmitir recado ao mesmo.

II. QUESTIONÁRIO

1. NIDENTI (Número de identificação): este número será individual e servirá para localizar o paciente no banco de dados.

2. SEXO (Sexo): Marcar M para masculino e F para feminino.

3. IDADE (Idade): Escrevê-la em anos. Caso haja meses, arredondar.

Menos de 6 meses: arredondar para menos.

Ex: 15 anos e 4 meses= 15 anos

Igual ou maior de 6 meses: arredondar para mais.

Ex: 15 anos e 6 meses= 16 anos.

4. NATUCIDA (Naturalidade): Cidade na qual o paciente nasceu.

5. NATUESTA (Estado): A qual unidade federativa pertence à cidade em que o paciente nasceu.

6a. OCUPACAO (Ocupação): Qual a. Caso se enquadre na opção “Outra”, anotar a profissão relatada.

6b. OCUPARIS (Ocupação de risco): Atividade trabalhista exercida pelo paciente, considerada de risco para a infecção por hantavírus;

7. ESCOLARI (Escolaridade): Anotar o nº. de anos de estudos concluídos pelo paciente. Os anos de estudos estão dispostos em intervalos de valores, agrupados em cinco classes. O extremo superior de cada classe é o extremo inferior da classe seguinte. Cada valor deve

enquadrar-se em apenas uma classe. Para isto ele deve ser maior ou igual ao limite inferior de uma classe e menor que o limite superior desta classe.

8. RESIDENC (Zona de residência): Registrar se o paciente reside em área limítrofe com a zona rural, “periurbano”, ou na zona rural propriamente dita.

9. CONTROED (Contato com roedores): Registrar se o paciente tem contato **freqüente** com roedores no âmbito de sua residência. Caso ela não tenha essa informação, registrar 00 (não sabe).

10. LOCACONT (Local de contato): Registrar se o contato com roedores acontece no interior da residência (intradomicílio), à sua volta, em anexos (peridomicílio) ou em ambos (peri + intradomicílio). Caso a resposta da questão 9 tenha sido negativa, marcar a opção 88 (não aplicável). Caso tenha sido 00 (não sabe), marcar também nesta questão esta alternativa.

11. FORMCONT (Forma de contato): Registrar que forma de contato o indivíduo teve com roedores. Auto-explicativa. Caso a resposta da questão 9 tenha sido negativa, marcar a opção 88 (não aplicável). Caso tenha sido 00 (não sabe), marcar também nesta questão esta alternativa.

12*. DISANEMA (Distância do anexo até a mata): Considerar anexo toda unidade de construção, permanente ou não, localizada no peridomicílio e que sirva de abrigo a animais e de depósito, além de todas as demais dependências externas. Caso existam vários anexos na propriedade, considerar àquele mais próximo da mata. Realizar a medição, em metros, da distância entre o anexo da propriedade e a mata mais próxima.

13*. DISCASMA (Distância da casa até a mata): O referencial (ponto de partida) para a medição será a residência. A distância (em metros) será tomada da parede da residência mais próxima da mata, até o início desta.

14*. DISCASAN (Distância da casa até o anexo): O referencial (ponto de partida) para a medição será a residência. A distância (em metros) será tomada da parede da residência mais próxima do anexo, até o início deste. Caso existam vários anexos na propriedade, considerar àquele mais próximo da residência.

* Questões utilizadas somente no inquérito populacional rural

15. ARAGEMTE (Trabalha c/ aragem de terra): Registrar se o indivíduo trabalha ou já trabalhou com a atividade.
16. MOVFARCA (Move fardos de lã, lenha, capim): Registrar se o indivíduo trabalha ou já trabalhou com a atividade.
17. COLHEPLA (Colheita/Plantio): Registrar se o indivíduo trabalha ou já trabalhou com a atividade.
18. MOAGARMA (Moagem e/ou armazenamento de grãos): Registrar se o indivíduo trabalha ou já trabalhou com a atividade.
19. LIMPAREF (Limpeza de área fechada): Registrar se o indivíduo trabalha ou já trabalhou com a atividade.
20. REALICAC (Pratica caça): Registrar se o indivíduo pratica caça com frequência.
21. REALIPES (Pratica pesca): Registrar se o indivíduo pratica pesca com frequência.
22. REALIACA (Acampamento): Registrar se o indivíduo pratica acampamento com frequência.
- 23*. PROFAZQU (Proprietário faz queimada): Registrar se o voluntário do estudo, proprietário ou não, pratica queimadas na propriedade.
- 24*. VIZFAZQU (Vizinho faz queimada): Registrar se o voluntário do estudo, proprietário ou não, tem conhecimento sobre queimadas nas propriedades vizinhas. Caso este não tenha conhecimento, registrar 00 (não sabe).
- 25*. EPOCADAN (Se sim, em qual época do ano): Aplicável quando as questões 23 e/ou 24 tiverem respostas afirmativas. Auto-explicativa
26. PNEUMPRE (Pneumonia pregressa): Registrar se o voluntário do estudo tem lembrança, recente ou remota, de que tenha passado por um quadro febril com pneumonia.

* Questões utilizadas somente no inquérito populacional rural.

27. COMMORRE (Contato c/ mortes por insuficiência respiratória): Registrar se o voluntário do estudo conhece alguém da vizinhança (parente ou vizinho) que tenha morrido, em qualquer época, de morte por insuficiência respiratória, sem diagnóstico clínico e/ou laboratorial conclusivo.

28. PACICHAG (Paciente chagásico): Registrar se o voluntário do estudo é chagásico crônico.

29. HANTAIGG (ELISA IgG): Resultado da teste sorológico ELISA IgG para hantavirose. Codificou-se 1 como resultado positivo e 2 como resultado negativo.

Apêndice– E. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA E PARASITOLOGIA
APLICADAS**

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
(Conselho Nacional de Saúde, Resolução 196/1996).

Eu _____
RG _____, nascido em ___/___/___ e domiciliado à _____ município de _____, declaro que consinto em participar como voluntário do Projeto de Pesquisa “**Estudo clínico-epidemiológico da hantavirose em Uberlândia**” sob responsabilidade do pesquisador Jean Ezequiel Limongi. Declaro que fui satisfatoriamente esclarecido que: a) o estudo será realizado com amostra de sangue para pesquisa de anticorpos para hantavírus; b) não haverá ônus e os riscos à minha saúde serão cuidadosamente evitados; c) posso consultar o pesquisador responsável em qualquer época, pessoalmente ou pelo telefone (0XX)3432131470, para esclarecimento de qualquer dúvida; d) estou livre para a qualquer momento, deixar de participar da pesquisa e que não preciso apresentar justificativa para isso; e) todas as informações por mim fornecidas e os resultados obtidos serão mantidos em sigilo e que, estes últimos só serão utilizados para divulgação em reuniões e revistas científicas; f) este estudo é importante para uma visão preventiva em Saúde Pública, visto que, pretende detectar a presença de anticorpos para Hantavírus em uma população exposta à roedores, determinando a prevalência de infecção humana por estes agentes.

Assim, consinto em participar do Projeto de Pesquisa em questão.

_____, _____ de _____ de _____

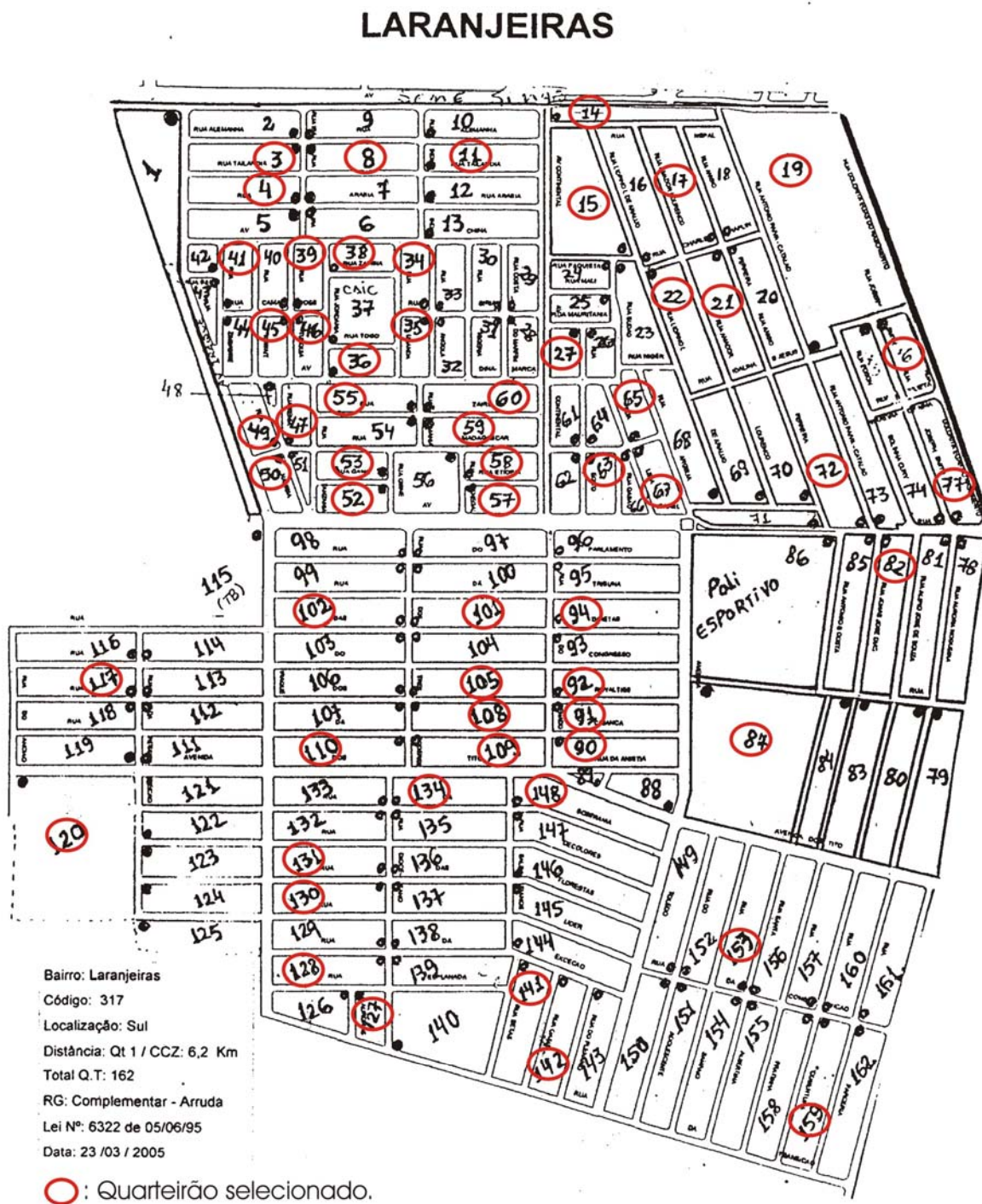
Voluntário

Jean Ezequiel Limongi
(Pesquisador responsável)

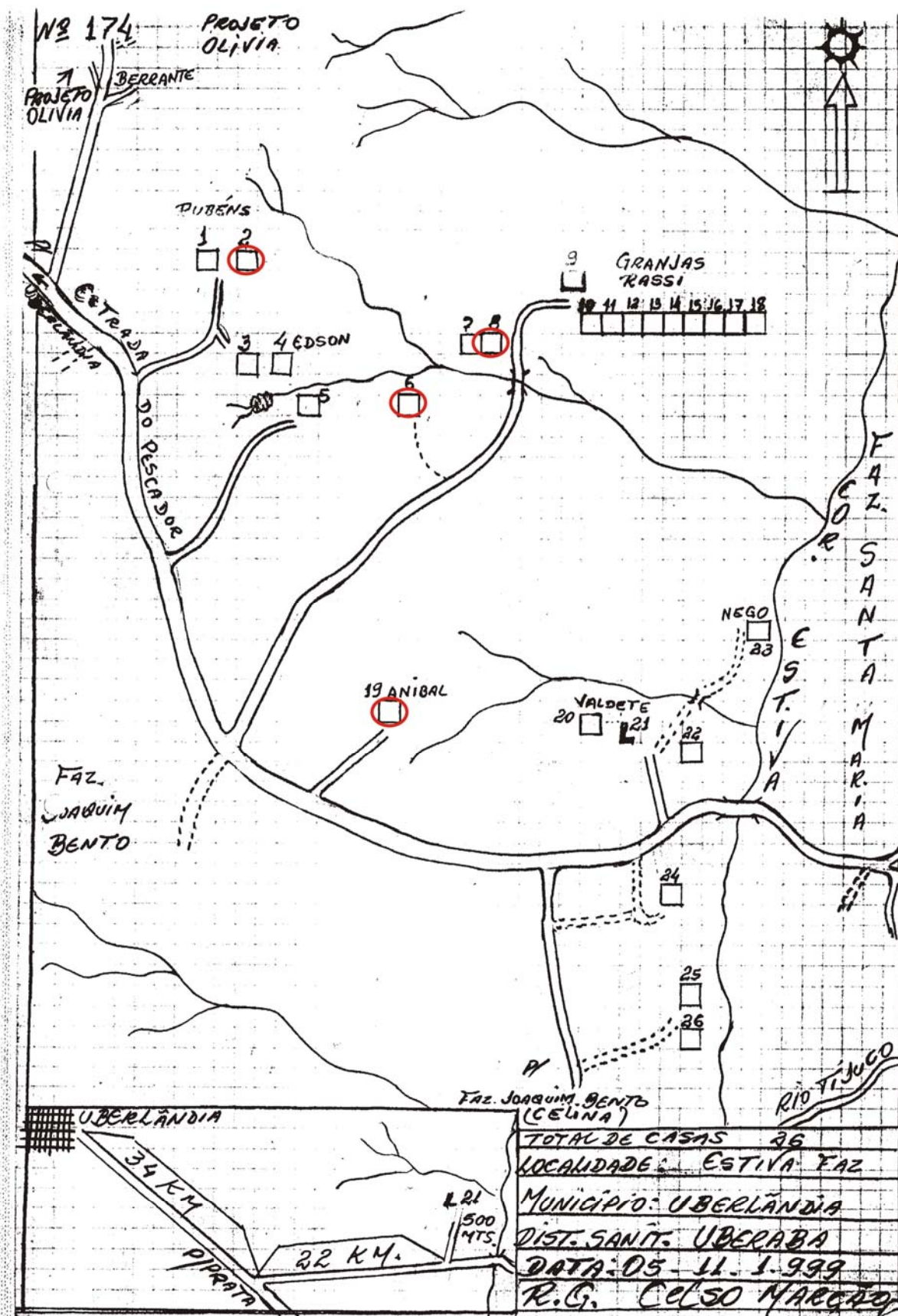
Obs: Esse termo apresenta duas vias, uma destinada ao voluntário e a outra ao pesquisador.

Jean Ezequiel Limongi
Biólogo CRB: 37233/ 4-D
Endereço: Avenida Alexandrino Alves Vieira 1423
CEP: 38401-140
B. Liberdade Uberlândia-MG
Comitê de Ética em Pesquisa UFU - Tel: 3239- 4131
Prof. Dr. Marcelo Simão Ferreira (Orientador) - Tel: (34) 3236-3121

Anexo – A. Exemplo de mapa de bairro sorteado e trabalhado.



Anexo – B. Exemplo de mapa de localidade rural sorteada e trabalhada.



○ : Domicílio selecionado.

Anexo – C. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa-UFU



Universidade Federal de Uberlândia
 Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
 Av. João Naves de Ávila, nº 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG -
 CEP 38400-089 - FONE/FAX (034) 239-4131

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA Nº 233/05

Registro CEP: 148/05


Projeto Pesquisa: “*Estudo Clínico epidemiológico da hantavirose em Uberlândia - MG*”.

Pesquisador Responsável: Jean Ezequiel Limongi

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Projeto aprovado

Uberlândia, 22 de agosto de 2005.


 Prof. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado
 Coordenadora do CEP/UFU

Orientações ao pesquisador:

(Para parecer Aprovado ou Aprovado com Recomendações)

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e). O prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto, conforme norma da Res. 196/96 CNS.

Anexo – D. Valores laboratoriais de referência (VR) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

I. HEMOGRAMA

EXAME	VR	CONSIDERAÇÕES
A. Hematócrito	35 a 45%	Hemat elevado (> 45%)
B. Plaquetas	150000 a 450000 cel/mm ³	Plaquetopenia (<150000 cel/mm ³)
C. Leucócitos	4500 a 11000 cel/mm ³	Leucocitose (leuc. ≥12000 cel/mm ³)
D. Neutrófilos	1800 A 8000 cel/mm ³	Neutrofilia (> 8000 cel/mm ³)
E. Segmentados	55 a 65 %	Aumento (> 65%)
F. Bastonetes	3 a 5 %	Desvio a esquerda (> 5%)
G. Linfócitos atípicos	0%	-----

II. ENZIMAS HEPÁTICAS

H. AST	5 a 34 U/L	Aumento (>34 U/L)
I. ALT	0 a 55 U/L	Aumento (>55 U/L)
J. DHL	100 a 190 U/L	Aumento (>190 U/L)
L. GGT	9 a 64 U/L	Aumento (>64 U/L)
M. Albumina sérica*	3,5 a 5,0 g/dl	Diminuição (<3,5 g/dl)

III. FUNÇÃO RENAL

N. Uréia	15 a 43 mg/dl	Aumento (>43 mg/dl)
O. Creatinina	0,5 a 1,5 mg/dl	Aumento (>1,5 mg/dl)

IV. COAGULOGRAMA

P. TAP	70 a 100 %	Diminuição (< 70%)
Q. TTPA		Aumento

V. GASOMETRIA

R. Saturação de O ₂	90 a 100%	Diminuição (< 90%)
--------------------------------	-----------	--------------------

* Incluída em Enzimas Hepáticas por conveniência.