

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS – UFAL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – ICBS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – PPGCS

PATRÍCIA ALVES BARROS

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM CRITÉRIOS CLÍNICOS
SUGESTIVOS DE HANTAVIROSE NO ESTADO DE ALAGOAS**

Maceió

2013

PATRÍCIA ALVES BARROS

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM CRITÉRIOS CLÍNICOS
SUGESTIVOS DE HANTAVIROSE NO ESTADO DE ALAGOAS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial para obtenção do grau de mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^ªDr^ª Alessandra Abel Borges

Maceió

2013

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecária Responsável: Fabiana Camargo dos Santos

- B277e Barros, Patrícia Alves.
 Estudo epidemiológico dos pacientes com critérios clínicos sugestivos de hantavirose no estado de Alagoas / Patrícia Alves Barros. – 2013.
 86 f. : il.
- Orientadora: Alessandra Abel Borges.
 Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde. Maceió, 2013.
- Bibliografia: f. 63-72.
 Apêndices: f. 73-81.
 Anexos: f. 82-86.
1. Hantavírus – Diagnóstico – Alagoas. 2. Epidemiologia. I. Título.

CDU: 578.42



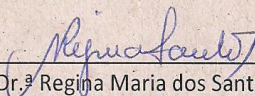
Universidade Federal de Alagoas
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

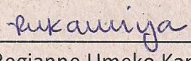
ICBS - UFAL – Campus A. C. Simões
Av. Lourival Melo Mota, S/N
Cidade Universitária – Maceió-AL
CEP: 57072-900
E-mail: ppgcs9@gmail.com
Fone: 82 3214 1850

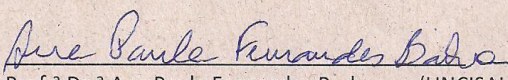
Defesa da Dissertação de Mestrado da mestranda Patrícia Alves Barros, intitulada: “Estudo epidemiológico dos pacientes com critérios clínicos sugestivos de hantavirose no Estado de Alagoas”, orientada pela Prof.^a Dr.^a Alessandra Abel Borges, apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Alagoas, em 15 de agosto de 2013.

Os membros da Banca Examinadora consideraram a candidata APROVADA

Banca Examinadora:


Prof.^a Dr.^a Regina Maria dos Santos – (Esenfar/UFAL)


Prof.^a Dr.^a Regianne Umeko Kamiya - (ICBS/UFAL)


Prof.^a Dr.^a Ana Paula Fernandes Barbosa – (UNCISAL)

À Deus meu maior e melhor amigo, por estar presente em minha vida me guiando e protegendo, me ensinando quais caminhos a seguir e sempre me colocando em Seus braços nos momentos mais difíceis.

À minha família, por todo apoio e carinho durante essa minha jornada, que apesar das mais duras dificuldades sempre estiveram ao meu lado, especialmente Joselha, Leonardo, Rayssa, Eloi, Márcio, Soares, Cícera, Juliana, Lâressa, João e Lourdes (*in memoriam*).

Aos meus pais, Pedro e Iraci, pelo amor, dedicação, confiança, amizade, fortaleza, orações e por acreditarem comigo em meus sonhos.

À minha avó Beatriz que apesar de seu silêncio com seu olhar tanto me ensina.

Ao meu esposo Thiago que ao meu lado me auxiliou a construir mais um de nossos sonhos, que me incentivou a persistir quando queria fraquejar, pela paciência e esforço na compreensão da minha ausência em nosso lar durante essa etapa. A minha vida também é sua e a conquista não é só minha.

Amo muito todos vocês!

DEDICO

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Professora Doutora Alessandra Abel Borges, exemplo de determinação e paixão pela pesquisa. Agradeço pelos ensinamentos, cobranças, oportunidades e experiências transmitidas durante nossa convivência.

À Professora Mestre Luciana Maria de Medeiros Pacheco, pela abertura do Hospital Escola Doutor Hέλvio Auto, que foi nossa porta de entrada para esta pesquisa. Agradeço também as médicas Dr^a Adriana Moura e Dr^a Vânia Pires.

Aos colaboradores do Centro de Pesquisa em Virologia da Universidade de São Paulo (CPV - USP) pelo auxílio em especial ao professor Dr. Luiz Tadeu Moraes Figueiredo.

Aos colegas do laboratório Janille, Jhassyara, Danilo, Juliana, Nedja, Jordana, Suamy, Isabela, Eloiza, Abraão, Karine, Rebecka, Hiago, Fernanda, Gean, Grazielle, Jamerson, Amanda, Jaqueline, Alfredo, Thiago, Mariana e Flávio, muito obrigado pelo apoio ao longo desses anos de convivência.

À Professora Mestre Ana Rachel pela colaboração e auxílio nos projetos pilotos do estudo, assim como nos contatos para ampliação do projeto.

Aos meus amigos que em orações e torcida almejaram a realização desta etapa de minha vida, muito obrigada por tudo.

Às professoras Dr. Sylvana Ayres e Dr. Laura Vasconcelos pelos ensinamentos.

Ao Laboratório Central (LACEN) pela parceria e por nos ter auxiliado com o estoque dos materiais das coletas, em especial ao Dr. Lúcio pela disposição de espaço e equipamentos no HDT.

Aos colegas de turma do mestrado pela companhia e ensinamentos compartilhados em busca da realização de nossas pesquisas.

Todos os laboratórios do ICBS por nos ajudarem e permitirem a utilização de seus equipamentos.

A todos os professores do Programa de Pós-graduação em Pesquisa em Ciências da Saúde (PPGCS) por contribuir com a aprendizagem passando seus conhecimentos.

À secretaria de pós-graduação especialmente a Mel Pedrosa e ao Jhonatas pela contribuição nos assuntos burocráticos da pesquisa.

À Fundação de Amparo e Apoio a Pesquisa de Alagoas (FAPEAL) pelo auxílio com a bolsa.

Ao CNPq pelo financiamento deste projeto que foi imprescindível para a parte molecular da pesquisa (processo número 478252/2010-2).

À Universidade Federal de Alagoas e ao PPGCS que possibilitaram a realização desta etapa tão importante em minha vida.

Aos meus docentes de graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas (2004-2008), que foram imprescindíveis para que eu pudesse desenvolver essa sensibilidade em cuidar e para a realização das coletas.

Em especial aos sujeitos da pesquisa pela confiança para coleta de materiais, por nos fornecer seus dados e seu tempo, sem vocês nada teria acontecido.

As equipes dos hospitais e dos postos de saúde, principalmente as de enfermagem, pelo apoio e incentivo para a realização do projeto.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste estudo, que me incentivaram e torceram por mim.

“Tu que habitas sob a proteção do Altíssimo, que moras à sombra do Onipotente, dize ao Senhor: Sois meu refúgio e minha cidadela, meu Deus, em que eu confio. É Ele quem te livrará do laço do caçador, e da peste perniciosa. Ele te cobrirá com suas plumas, sob suas asas encontrarás refúgio. Sua fidelidade te será um escudo de proteção. Tu não temerás os terrores noturnos, nem a flecha que voa à luz do dia, nem a peste que se propaga nas trevas, nem o mal que grassa ao meio-dia. Caiam mil homens à tua esquerda e dez mil à tua direita, tu não serás atingido. Porém verás com teus próprios olhos, contemplarás o castigo dos pecadores, porque o Senhor é teu refúgio. Escolheste, por asilo, o Altíssimo. Nenhum mal te atingirá, nenhum flagelo chegará à tua tenda, porque aos seus anjos Ele mandou que te guardem em todos os teus caminhos. Eles te sustentarão em suas mãos, para que não tropeces em alguma pedra. Sobre serpente e víbora andarás, calcarás aos pés o leão e o dragão. Pois que se uniu a Mim, eu o livrarei; e o protegerei, pois conhece o Meu nome. Quando Me invocar, Eu o atenderei; na tribulação estarei com ele. Hei de livrá-lo e o cobrirei de glória. Será favorecido de longos dias, e mostrar-lhe-ei a minha salvação.”

RESUMO

A Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus (SCPH) é uma zoonose de roedores silvestres que pode ser transmitida ao homem por aerossóis formados a partir de suas excretas. No Brasil, casos de SCPH vêm sendo registrados há 20 anos, porém a Região Nordeste é a que apresenta menor incidência da doença. Em Alagoas ainda não foi registrado caso desta enfermidade, apesar da presença de roedores-reservatórios de hantavírus entre as espécies da fauna local. A fim de investigar se infecções por hantavírus poderiam estar ocorrendo em Alagoas, iniciou-se uma busca ativa, entre 2010 a 2012, em unidades de saúde, por casos de doença humana cujos critérios clínico-laboratoriais pudessem ser considerados como caso suspeito de SCPH. O objetivo foi descrever aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais desses indivíduos. Foram realizadas triagens semanais em unidades de saúde, nas quais se avaliavam os registros de internação, para identificar indivíduos que se enquadravam nos critérios de inclusão. Nestes pacientes foi realizada sorologia para hantavírus, e foi caracterizado seu perfil clínico-epidemiológico. Foram incluídos 75 pacientes, sendo 48 de hospitais de Maceió, 11 provenientes de surto de doença respiratória e febril em Coruripe, e 16 ambulatoriais, com idades de 4 dias a 78 anos. Para descrição do perfil de sintomas, embora todos (100%) apresentassem febre, os participantes foram divididos em grupos sendo que, nos pacientes hospitalizados, 72,9% apresentavam mialgia; 60,4% dispneia; e 47,9% dor no peito. Já os participantes ambulatoriais apresentaram: 87,5% artralgia; 81,2% cefaleia; e 56,2% dor de garganta; enquanto que o grupo de Coruripe apresentou: 81,8% dor de garganta; 72,7% tosse; e 45,4% dor nas costas. Dos participantes, as principais suspeitas clínicas iniciais foram: 22,6% leptospirose, 20% febre a esclarecer, 17,3% pneumonia, 16% tuberculose e 16% hantavirose, sendo estes os pacientes acometidos por surto de doença respiratória e uma recém-nata com infiltrado bilateral difuso característico da SCPH. Contudo, em nenhum dos 75 casos estudados foram encontrados anticorpos IgM anti-hantavírus. Anticorpos de memória IgG anti-hantavírus (títulos ≥ 200) estavam presentes, todavia, em 5 pacientes (6,67%), 3 deles sem histórico de viagem para fora de Alagoas. Embora não se tenha encontrado casos de SCPH, os 84% dos indivíduos que relataram contato com roedores sugerem uma população com risco potencial para a infecção. Nota-se que devido à ausência de notificação prévia para SCPH em Alagoas, esta doença não é considerada na suspeita inicial de internamento dos pacientes, a despeito do perfil epidemiológico compatível. Apesar de não terem sido observados casos de SCPH foram encontrados anticorpos de memória e dados epidemiológicos que sugerem a existência do vírus no nosso meio.

Palavras-chave: Hantavírus. Diagnóstico. Alagoas. Epidemiologia.

ABSTRACT

Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome (SCPH) is a zoonotic disease of wild rodents that can be transmitted to humans from their excreta formed by aerosols. In Brazil, SCPH cases have been recorded 20 years ago, but the Northeast is due to a lower incidence of the disease. In Alagoas not yet registered case of this disease, despite the presence of rodent reservoirs of hantaviruses among species of local fauna. In order to investigate whether hantavirus infections could be occurring in Alagoas, began an active search, between 2010-2012, in health care, for cases of human disease whose clinical and laboratory criteria could be considered as a suspected case of SCPH. The aim was to describe epidemiological, clinical and laboratory of these individuals. Were held weekly screenings at health facilities, in which participants rated their hospital records to identify individuals that met the inclusion criteria. These patients was performed serology for hantavirus, and was characterized their clinical and epidemiological profile. We included 75 patients from 48 hospitals in Maceió, 11 from an outbreak of Coruripe respiratory illness and febrile, and 16 outpatients, aged 4 days to 78 years. For description of the symptom profile, while all (100%) with fever, the participants were divided into groups and, in hospitalized patients, 72.9% had muscular ache, breathlessness 60.4%, and 47.9% chest pain. Already outpatient participants showed: 87.5% arthralgia, headache 81.2%, and 56.2% sore throat, while the group presented Coruripe: 81.8% sore throat, cough 72.7%, and 45.4% back pain. Of the participants, the main initial clinical suspicions were: 22.6% leptospirosis, 20% fever clarify, pneumonia 17.3%, 16% hantavirus and 16% tuberculosis, and these patients affected by outbreaks of respiratory disease and a newly cream with diffuse bilateral infiltrates characteristic of the SCPH. However, in none of 75 cases studied were found IgM antibodies to hantavirus. Memory antibodies IgG hantavirus (titers ≥ 200) were present, however, in 5 patients (6.67%), 3 of them with no history of travel outside of Alagoas. Although no cases of SCPH found, the 84% of individuals who reported contact with rodents suggest a population with a potential risk for infection. Note that due to the absence of prior notification for SCPH Alagoas, this disease is not considered in the initial suspicion of hospitalization of patients, despite the epidemiological profile compatible. Although there have been no cases of SCPH antibodies were found memory and epidemiological data suggest that the existence of the virus in our midst.

Keywords: Hantavirus. Diagnosis. Alagoas. Epidemiology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1-	Representação geográfica de incidência anual de hantavirose nos continentes.....	17
Figura 2-	Representação da estrutura dos vírus membros da família <i>Bunyaviridae</i>	19
Figura 3-	Variantes virais descritas até o momento no Brasil e suas distribuições geográficas.....	20
Figura 4-	Transmissão ao homem via a inalação de aerossóis contaminados.....	22
Figura 5-	Espécies de roedores reservatórios da hantavirose no Brasil.....	25
Figura 6	Método laboratorial para detecção de anticorpos Anti-hantavírus	39
Figura 7-	Sintomas apresentados pelos 75 participantes do estudo.....	43
Figura 8-	Principais sintomas relatados pelos pacientes hospitalares.....	44
Figura 9-	Principais sintomas relatados pelos pacientes ambulatoriais.....	44
Figura 10-	Principais sintomas relatados pelos pacientes de Coruripe.....	44
Figura 11 -	Achados laboratoriais sugestivos de hantavirose dos pacientes hospitalares.....	48
Figura 12 -	Informações sobre doenças crônicas e pregressas dos pacientes.....	50
Figura 13 -	Contato com roedores dos participantes do estudo.....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Resumo das vacinas anti-hantavírus em testes e utilizadas em seres humanos e primatas não-humanos.....	31
Tabela 2 -	Local de procedência das unidades de saúde onde foram recrutados os 75 participantes do estudo.....	40
Tabela 3 -	Dados sorológicos dos 75 pacientes incluídos no estudo.....	41
Tabela 4 -	Distribuição dos participantes por faixa etária e sexo.....	41
Tabela 5 -	Hipótese diagnóstica dos 75 pacientes incluídos no estudo, que se encaixavam nos critérios de caso suspeito para hantavirose.....	42
Tabela 6 -	Características demográficas dos pacientes hospitalares participantes do estudo.....	45
Tabela 7 -	Características demográficas dos pacientes ambulatoriais participantes do estudo.....	47
Tabela 8 -	Características demográficas dos pacientes de Coruripe participantes do estudo.....	47
Tabela 9 -	Resumo dos dados dos cinco pacientes do estudo que foram IgG positivos parahantavírus.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ARAV** - Vírus Araraquara
- DNA** - Ácido dextrorribonucleico
- EDTA** -Ácido etilenodiaminotetra-acético
- ELISA** -Ensaio imunoenzimático (Enzyme-LinkedImmunosorbentAssay)
- Gc**- Glicoproteína carboxiterminal
- Gn** -Glicoproteína aminoterminal
- HEHA**- Hospital Escola Doutor Hέλvio Auto
- HFRS**- Febre Hemorrágica com Síndrome Renal
- ICBS**- Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde
- IgG**- Imunoglobulina G
- IgM**- Imunoglobulina M
- LAPEVI** - Laboratório de Pesquisa em Virologia
- NE**-Nefropatia Epidêmica
- nm**-Nanômetro
- nt**- Nucleotídeos
- RN**- Recém-nascida
- RNA**- Ácido Ribonucleico
- SCPH**- Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus
- SUS**- Sistema Único de Saúde
- TCLE**- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- UFAL**- Universidade Federal de Alagoas

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1	Histórico.....	16
2.2	Classificação taxonômica, organização genômica e características morfológicas.....	18
2.3	Epidemiologia.....	19
2.4	Transmissão.....	21
2.5	Patogenia.....	22
2.6	Reservatórios.....	23
2.7	Manifestações clínicas.....	26
2.7.1	Febre hemorrágica com síndrome renal (HFRS).....	26
2.7.2	Síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus (SCPH).....	27
2.7.3	Diagnóstico da SCPH.....	29
2.8	Tratamento e prevenção.....	30
3	JUSTIFICATIVA.....	33
4	OBJETIVOS.....	34
4.1	Objetivo Geral.....	34
4.2	Objetivos Específicos.....	34
5	METODOLOGIA.....	35
5.1	Desenho do estudo.....	35
5.2	Locais de estudo.....	35

5.3	Aspectos éticos.....	35
5.4	Delineamento do estudo.....	35
5.4.1	Abordagem dos pacientes hospitalares.....	35
5.4.2	Abordagem dos pacientes ambulatoriais.....	36
5.4.3	Abordagem dos pacientes de Coruripe, em episódio de surto de doença respiratória aguda.....	36
5.4.4	Definição dos casos suspeitos.....	36
5.4.5	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e ficha de busca (questionário padrão).....	37
5.4.6	Coleta de amostras sanguíneas.....	37
5.4.7	Processamento das amostras sanguíneas e diagnóstico laboratorial da hantavirose.....	38
5.4.8	Acompanhamento dos pacientes.....	39
5.5	Tabulação dos dados.....	39
6	RESULTADOS.....	40
6.1	Análise isolada dos participantes que foram sororreagentes para IgG anti-hantavírus.....	52
7	DISCUSSÃO.....	54
8	CONCLUSÕES.....	62
	REFERÊNCIAS.....	63
	APÊNDICES.....	73
	ANEXOS.....	79

1 INTRODUÇÃO

As hantaviroses são zoonoses de roedores silvestres causadas pela infecção por diferentes espécies de hantavírus, com distribuição mundial, e que nos seres humanos se manifesta sob as formas de febre hemorrágica com síndrome renal por hantavírus (HFRS), de ocorrência na Ásia e Europa, e de síndrome cardiopulmonar por hantavírus (SCPH), presente nas Américas. Atualmente, contudo, uma nova proposta para a denominação dessas doenças sugere o uso simplesmente do termo doença por hantavírus em substituição à dicotomia HFRS / SPCH (MURANYI et al., 2005; RASMUSON et al., 2011; CLEMENT et al., 2012). Isto porque ambas as síndromes podem apresentar graus variáveis de alterações pulmonares e renais. Em qualquer dos casos, a suspeita diagnóstica é baseada fundamentalmente em dados epidemiológicos, nas regiões onde é bem conhecida a ocorrência de doença humana seguida da infecção por hantavírus.

No Brasil, casos de SCPH vêm sendo registrados há exatos 20 anos, em diversos estados e regiões, nos quais, após a detecção dos primeiros casos, a divulgação sobre a doença e o treinamento de pessoal da área da saúde levaram à otimização na detecção de novos casos e à consequente queda na letalidade da doença, nessas regiões.

Apesar do crescente número de casos de SCPH, que atualmente é registrado no Brasil, com mais de 1500 casos notificados, a Região Nordeste é a que apresenta menor incidência registrada da doença, sendo inclusive nula, na maioria dos estados. O estado de Alagoas é uma dessas regiões cujo diagnóstico para hantavirose ainda não foi confirmado nem registrado para algum caso. Contudo, pesquisas sobre o assunto eram também inexistentes até recentemente, o que tornava possível a subnotificação. Esta ideia foi reforçada pelo fato de que já é bem documentada que existe entre a fauna local a presença de espécies de roedores reconhecidos como reservatórios naturais de hantavírus brasileiros, como o *Necromys lasiurus* (rato do rabo-peludo) e o *Oligoryzomys negripes* (rato-de-fava).

Alagoas é uma das 27 unidades federativas do Brasil e está situado à leste da região Nordeste e tem como limites Pernambuco (norte e nordeste); Sergipe (sul); Bahia (sudoeste); e o oceano Atlântico (leste). O estado apresenta o menor Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do Brasil. As cidades do Litoral e o centro do estado apresentam um IDH mais elevado quando comparado com as cidades do sertão. Sete dos dez municípios brasileiros mais pobres situam-se em Alagoas e 34% das pessoas acima de 15 anos são analfabetas.

Geograficamente Alagoas é dividida em três mesorregiões: a mesorregião do Agreste Alagoano, a mesorregião do Leste Alagoano e a mesorregião do Sertão Alagoano. A Mesorregião do Agreste Alagoano está localizada na área central do estado, situando-se entre o sertão e a mata atlântica possui características das duas regiões. Dentre as culturas se destaca a de feijão, fumo, amendoim, mandioca, milho, caju, algodão e cana-de-açúcar, sendo o fumo o principal cultivo desta região, principalmente na cidade-polo de Arapiraca.

A mesorregião do Leste é a mais habitada do Estado de Alagoas e como na maior parte da zona da mata nordestina, no leste a cultura da Cana-de-açúcar é a principal monocultura, sendo o estado hoje um dos principais produtores de açúcar do país. A plantação de coco-da-baía também recebe destaque nessa mesorregião.

A mesorregião do sertão alagoano é a menos populosa do estado, com uma densidade demográfica baixa. A economia desta mesorregião está baseada no comércio e na agricultura, onde se destaca a criação de caprinos e bovinos. Nos últimos anos essa região vem recebendo investimentos de pequenas represas, para conter a água que cai da chuva, ajudando assim no consumo e nas plantações familiares.

Devido às condições socioeconômicas de Alagoas, aos condicionantes do estado de saúde e doença da população, e ao fato de que o contágio por hantavírus está associado a fatores ambientais que forçam o deslocamento da população de roedores (como queimadas e desmatamentos, impostos pela agricultura em nosso estado), o estudo propôs investigar se infecções por hantavírus poderiam estar ocorrendo, através de uma busca ativa em unidades de saúde, por casos de doença humana que pudessem se encaixar como um caso suspeito de hantavirose.

A busca objetivou a realização de exame laboratorial diagnóstico (teste de ELISA) e o melhor conhecimento do perfil clínico-epidemiológico dos pacientes eventualmente acometidos pela hantavirose em Alagoas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Histórico

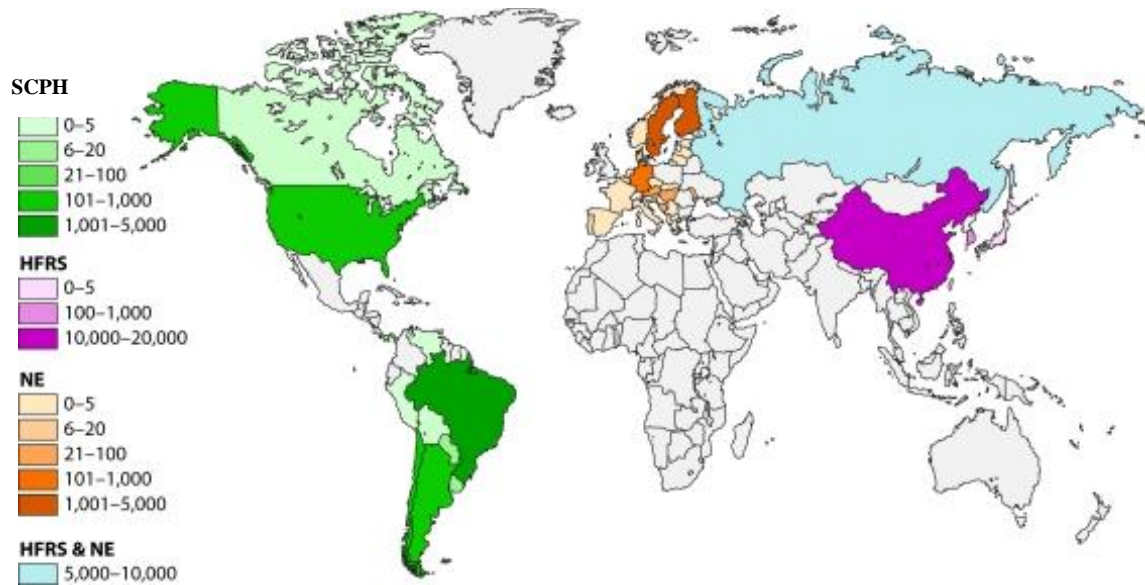
Os hantavírus acham-se distribuídos amplamente em vários continentes, principalmente na Ásia - onde foi originalmente descrito, na Europa e, mais recentemente, em diversos países das três Américas e também na África (BUTLER e PETERS, 1994; GLASS, 1998; WEISS et al., 2012).

O Dr. Ho Wang Lee em 1982 encontrou relatos de uma doença na China similar à hantavirose datando de 960 anos depois de Cristo (SCHMALJONH e NICHOL, 2001). Em 1913, na Rússia em uma região perto da Sibéria foi descrita uma doença viral humana hoje conhecida como febre hemorrágica com síndrome renal (HFRS) (CASALS et al., 1970).

No ocidente, foi entre os anos 1951 – 1953 que a doença causada por hantavírus começou a chamar a atenção, durante a Guerra da Coreia, quando aproximadamente 3.000 soldados norte-americanos desenvolveram uma doença febril com manifestações renais e hemorrágicas (EARLE, 1954; LEDNICK, 2003; JONSSON et al., 2010). A primeira denominação de doença relacionada a esses vírus foi a Febre Hemorrágica Coreana(LEE et al., 1982). Em 1978, Lee e colaboradores isolaram o vírus *Hantaan* de roedorsilvestre, sendo esse agente classificado como membro da família *Bunyaviridae*, devido à semelhança morfológica à microscopia eletrônica com outros membros bunyavírus(LEE et al., 1982). Verificou-se nos anos seguintes que a infecção encontrava-se distribuída por diversos países asiáticos, tais como, China, Japão e Rússia, estendendo-se também para outros países do sudeste Asiático (FISHER-HOCH e McCORMICK, 1985; LEE et al., 1982).

A SCPH foi primeiramente descrita em 1993, nos Estados Unidos, quando se descobriu a circulação de hantavírus americanos, também causando doença humana. Desde então, SCPH vem sendo observada nas Américas, com predomínio nos países da América do Sul. Uma representação geográfica de incidência anual de hantavirose no mundo está retratada na **Figura 1**.

Figura 1 -Representação geográfica de incidência anual de hantavirose nos continentes.



Fonte: Douglas Goodin, Kansas State University, 2010, apud Jonsson, Figueiredo e Vapalahti 2010.

Nota: (**SCPH**: Síndrome cardiopulmonar por hantavírus; **HFRS**: Febre hemorrágica com síndrome renal e **NE**: nefropatia epidêmica).

O primeiro caso de hantavirose notificado na América do Sul ocorreu em 1993, no Vale do Ribeira, na cidade de Juquitiba, São Paulo, em uma área de desmatamento florestal. Três irmãos apresentaram uma doença respiratória grave, dos quais, dois foram a óbito após um período de três a cinco dias, ambos com insuficiência respiratória aguda e um deles com choque. A doença foi caracterizada por febre, dor de cabeça, mialgia, prostração, tosse, vertigem, náusea e vômito (IVERSSON et al., 1994; DA SILVA et al., 1997; VASCONCELOS et al., 1997). Como a primeira descrição da doença no Brasil ocorreu neste local, o vírus brasileiro passou a ser conhecido como Juquitiba (DA SILVA et al., 1997).

No Brasil, os conhecimentos sobre a SCPH avançaram muito nos últimos anos. Estudos sorológicos com amostras coletadas em décadas passadas demonstraram a presença de anticorpos anti-hantavírus em populações da Região Norte do país e o vírus do tipo *Hantaan* já havia sido isolado de ratos domésticos no Brasil por Le Duc e colaboradores em 1985 (LeDUC et al., 1985). Evidência sorológica de doença pelo vírus *Seoul* foram comprovadas em Recife-PE em pacientes com suspeita inicial de leptospirose (HINRICHSEN et al., 1993).

Desde que a doença foi detectada pela primeira vez no Brasil, o número de notificações da SCPH na primeira década foi de 338 casos (de 1993 até o ano de 2003). Após

a doença ter entrado na Lista de Prioridades de Pesquisa em Saúde, do Ministério da Saúde, em 2004, o número de casos notificados na segunda década (1.235 casos) cresceu 365.4%. (CALDAS, 2012).Atualmente, 1.640 casos de SCPH já foram notificados, com letalidade de 39,8%. Esses dados ressaltam a preocupação dos serviços de saúde pública de investigar a doença, detectando casos suspeitos da mesma (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2012).Além de estar inserido na lista de prioridades em saúde, o lançamento do edital 39/2004, para apoio financeiro de pesquisas para hantavirose e outras viroses, contribuiu significativamente para os avanços nos estudos sobre esse vírus no Brasil.

2.2 Classificação taxonômica, organização genômica e características morfológicas.

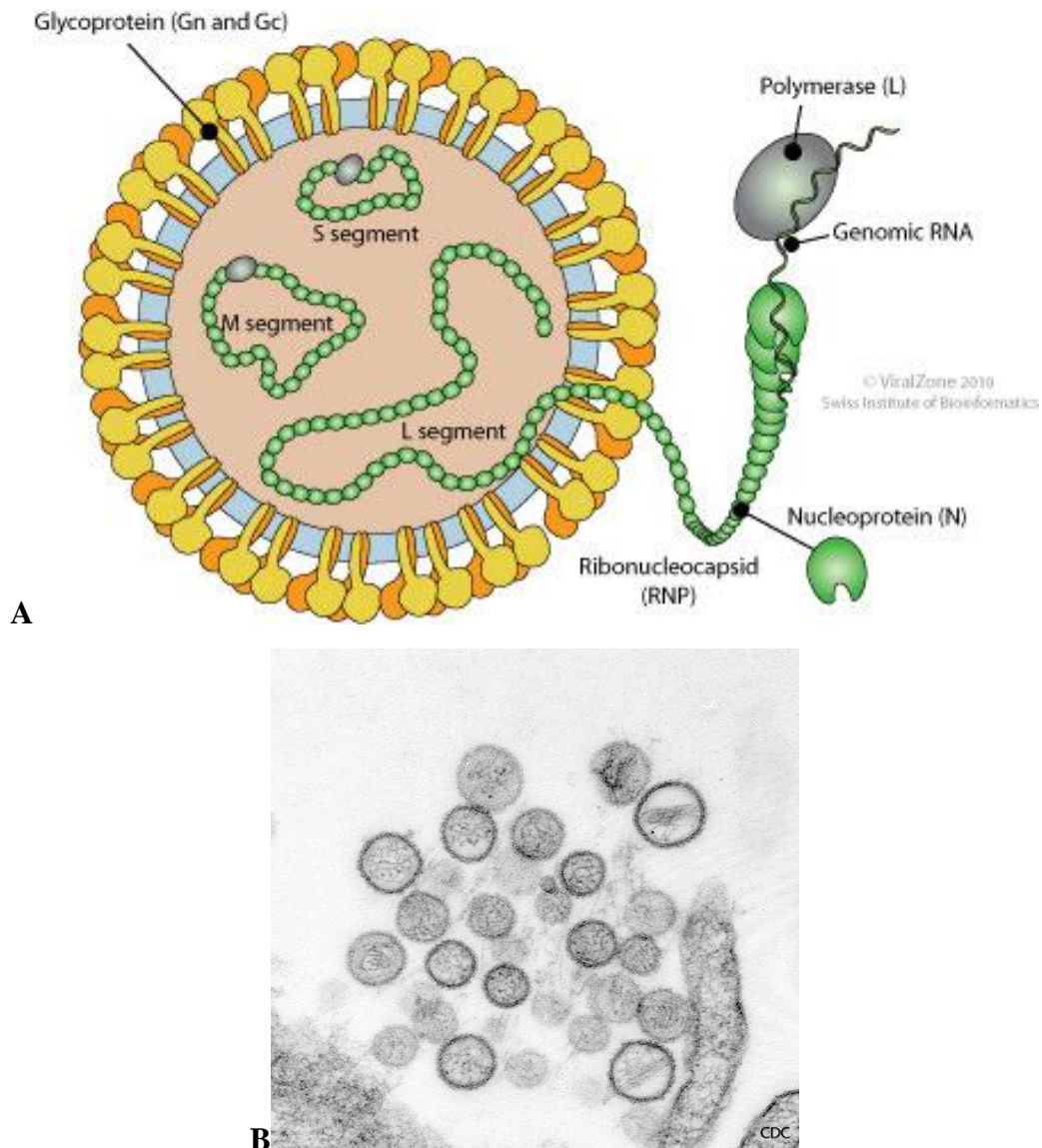
A família *Bunyaviridae* compreende mais de 300 vírus sorologicamente distintos divididos em cinco gêneros, incluindo o gênero *Hantavirus* (SCHMALJOHN et al., 1985). Porém, o Comitê Internacional para Taxonomia Viral (ICTV) reconhece nessa família a existência de apenas 95 espécies (ICTV, 2012).Os membros deste gênero são sorológica e filogeneticamente relacionados e, dependendo das manifestações clínicas, da distribuição epidemiológica e diversidade genética, podem ser subdivididos em vários genótipos (SCHMALJOHN e PATTERSON, 1991; SCHMALJOHN e HJELLE, 1997).

Os hantavírus são vírus de RNA (ácido ribonucleico) esféricos e envelopados, com diâmetro de 80 a 120nm (nanômetro), apresentando projeções de glicoproteínas de superfície com 5 a 10 nm, as quais se encontram ancoradas no invólucro bilipídico. Possuem genoma de fita simples, polaridade negativa e trissegmentado. Os três segmentos de RNA (**Figura 2**) são denominados como pequeno (S), médio (M) e grande (L) (SCHMALJOHN e NICHOL, 2007).

O segmento L, com aproximadamente 6.500 nucleotídeos (nt), codifica a RNA polimerase dependente de RNA (proteína L), possui função de polimerase / replicase viral (NICHOL et al., 1993; PLYUSNIN, 2002; JONSSON et al., 2010). O segmento M, com 3.600 a 3.800nt, codifica uma única proteína que posteriormente é clivada nas proteínas presentes no envelope viral, Gn (glicoproteína aminoterminal) e Gc (glicoproteína carboxiterminal), relacionadas com a ligação à célula hospedeira (NICHOL et al., 1993; PLYUSNIN, 2002; JONSSON et al., 2010). O segmento S, com 1.300 a 2.100 nt, codifica a proteína N, proteína do nucleocapsídeo viral, a qual se apresenta como a proteína mais abundante durante o processo de replicação viral, altamente conservada e imunogênica, leva a uma forte reatividade cruzada de grupo, sendo, por isso, um antígeno adequado para a

utilização de triagem de infecção por hantavírus (NICHOL et al., 1993; PLYUSNIN, 2002; TISCHLER et al., 2003; JONSSON et al., 2010).

Figura 2 -Representação da estrutura dos vírus membros da família *Bunyaviridae*. A- Componentes do genoma viral (L, M, S), proteína N e envelope viral de dupla camada lipídica contendo as glicoproteínas Gn e Gc. B – Micrografia eletrônica do vírus *SinNombre*.



Fonte: **A-**Department of Molecular Biosciences University of Kansas. **B-** Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

2.3 Epidemiologia

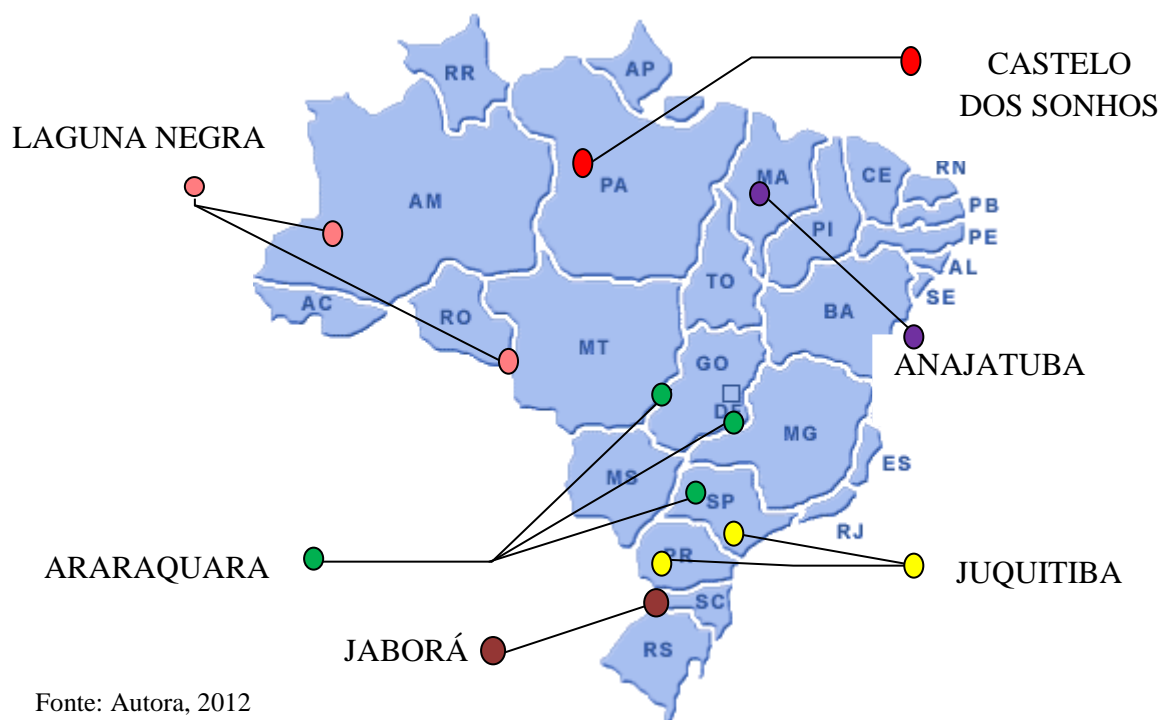
Estudos retrospectivos mostraram que, no Brasil, a presença dos hantavírus ocorreu em períodos muito anteriores à descrição da SCPH nas Américas, como relatado em um inquérito sorológico realizado em roedores peridomésticos entre 1981-1983, no qual se

evidenciou a presença de anticorpos anti-hantavírus na área urbana de Belém (56%), São Paulo (14%) e Recife (6%) (LeDUC et al., 1985; VASCONCELOS et al., 1992; HINDRICHSEN et al., 1993; IVERSSON et al., 1994).

Até o momento, no Brasil, as espécies de hantavírus (**Figura 3**) identificadas são: 1) *Juquitiba* (também chamado de Araucária), o qual está presente no estado do Paraná, em floresta de Araucárias, e na região da Mata Atlântica do estado de São Paulo, (IVERSSON et al., 1994; SUZUKI et al., 2004); 2) *Castelo dos Sonhos*, no estado do Pará (JOHNSON et al., 1999); 3) *Araraquara*, no Planalto Central, bem como na região nordeste de São Paulo e no Triângulo Mineiro (FIGUEIREDO et al., 2009); 4) *Anajatuba*, no Maranhão (MENDES et al., 2004); 5) *Laguna Negra*, na região Amazônica e Mato Grosso (JONSSON et al., 2010); e 6) *Jaborá*, no oeste de Santa Catarina (CHU et al., 2006).

Em 2012, o Sistema Único de Saúde (SUS) registrou no país 93 casos confirmados dessa doença emergente, o número é baixíssimo, se comparado com outras moléstias, mas o que preocupa é a sua letalidade: quase metade dos infectados morreram (JONES, 2013).

Figura 3 - Variantes virais descritas até o momento no Brasil e suas distribuições geográficas.



2.4 Transmissão

As hantaviroses são zoonoses de roedores, sendo os vírus mantidos na natureza pela presença de animais cronicamente infectados (IVERSSON, 1996; MILLS et al., 1997; LEDNICKY, 2003; SCHMALJOHN e NICHOL, 2001). A transmissão ao homem ocorre através da inalação de aerossóis contendo partículas virais eliminadas nas excretas de roedores infectados (**Figura 4**) (LEE e VAN DER GROEN, 1989).

A transmissão inter-humana é rara, embora seja bem documentada para o vírus *Andes*. Esta condição foi descrita inicialmente em um surto em Bariloche (Argentina) que envolveu 16 pessoas com SCPH (ENRIA et al., 1996; WELLS et al., 1997; PADULA et al., 1998). Após análise filogenética do material colhido desses casos, confirmou-se um novo modo de transmissão apresentado pelo vírus *Andes* (LÁZARO et al., 2007; WELLS et al., 1997). Outro surto de transmissão inter-humano pelo vírus *Andes* foi descrito no Chile (TORO et al., 1998; FERRES et al., 2007). A hipótese de transmissão inter-humana também foi levantada aqui no Brasil, após cinco pessoas da mesma família adoecerem em Santa Catarina (FUNASA, 2002). No entanto, em estudo anterior não foram detectadas evidências desse tipo de transmissão de hantavírus no Brasil (NUNES-ARAÚJO, 1999).

A transmissão vertical na espécie humana já foi descrita, na Coreia, onde duas mães transmitiram a infecção para seus fetos, com consequente morte fetal e aborto (LEE, 1989). No entanto, essa forma atípica de transmissão ainda não foi registrada por outros autores (PARTANEN et al., 1990; HOWARD et al., 1999).

Um estudo recente também corroborou a raridade da transmissão vertical, onde quatro mulheres que tiveram infecção por hantavírus durante a gestação, duas pelo vírus *Puumala* e duas pelo vírus *Dobrava-Belgrado*, foram avaliadas. Três destas mulheres tiveram seu parto por via vaginal e a quarta por cesariana (na 28ª semana). Em nenhum caso o RNA do hantavírus foi detectado em sangue do cordão umbilical após o parto ou no 8º e 12º meses de idade dos bebês. O anticorpo IgG anti hantavírus foi detectável no sangue do cordão de três bebês (mas não na criança prematura) e estes anticorpos desapareceram entre o 8º e 12º mês, indicando uma transferência passiva de imunoglobulinas. Nenhuma criança apresentou qualquer sinal clínico de infecção por hantavírus (HOFMANN et al., 2012).

infecção. O hantavírus demonstrou infectar produtivamente células dendríticas e ao contrário de muitos outros vírus ele não causa nenhuma perda óbvia da função, mas ao invés disso, induz a sua maturação. Assim, ao infectar as DC's, o hantavírus provavelmente tem nestas células um veículo para a disseminação viral, pois estas células migram para linfonodos regionais onde eles induzem uma poderosa resposta imune adaptativa, que consiste na ativação vigorosas células T, e na produção de anticorpos específicos para o vírus (KRÜGER et al., 2011).

Nos pulmões, os hantavírus se replicam e se disseminam por via linfohematogênica. Ocorre uma resposta imune celular mediada por linfócitos T (CD4 e CD8), com produção de interleucinas, que aumentam a permeabilidade capilar pulmonar, com extravasamento de líquido para os alvéolos e interstício, causando edema pulmonar e choque hipovolêmico. Esta resposta imune exacerbada é a principal responsável pela gravidade da doença. Nos rins, as lesões ocorrem em decorrência de agressão viral direta e por diminuição do fluxo plasmático (BRANDÃO et al., 2012).

Um dos achados laboratoriais mais comuns nos pacientes com hantavirose é a trombocitopenia. A patogênese desta alteração parece dever-se ao fato de estes vírus possuírem a capacidade de aderir às plaquetas sanguíneas, por meio de receptores de integrina, desencadeando sua retirada da circulação (HART e BENNETT, 1999; PETERS e KHAN, 2002; RAYMOND, 2005).

Nas hantavirose há poucas evidências histopatológicas de danos celulares, sendo os pulmões os órgãos mais lesados na SCPH, onde se descreve a presença de edema pulmonar, com discreta membrana hialina (ZAKI et al., 1995; NOLTE et al., 1995). Pesquisas utilizando imunohistoquímica demonstram a presença de antígenos virais em diversos órgãos dos pacientes com SCPH, incluindo pulmões, rins, coração, baço, pâncreas, linfonodos, musculatura esquelética, intestino, glândulas supra-renal, tecido adiposo, bexiga e cérebro. (ZAKI et al., 1995; SAGGIORO et al., 2007).

2.6 Reservatórios

Os hantavírus têm como reservatórios naturais roedores silvestres das subfamílias Murinae, Arvicolinae, Signodontinae e uma espécie da ordem Soricomorpha da família Soricidae (mamífero musaranho). A infecção de roedores por hantavírus caracteriza-se pela ausência de sinais de doença, sendo que, a capacidade de estabelecer uma infecção persistente pode durar meses ou anos (LEE et al., 1982; MEYER e SCHMALJOHN, 2000). A

transmissão horizontal parece ser a via mais importante de infecção entre os roedores (GLASS et al., 1998; PADULA et al., 2004).

Os animais-reservatórios de hantavírus no continente americano são pertencentes à ordem Rodentia, família Muridae e Arvicolinae e subfamília Sigmodontinae e a insetívoros musaranhos (SONG et al., 2007). Uma recente descoberta é a existência de uma nova espécie de hantavírus, chamada vírus *Magboi* (MGBV), de ocorrência africana e que teria como reservatório natural, espécies de morcegos ao invés de roedores (WEISS et al., 2012). Esta nova espécie, junto com outras espécies associadas a pequenos mamíferos como reservatório, não roedores, tais como vírus *Thottapalayam*, vírus *Imjin*, vírus *AfricanTanganya* e vírus *Azagny* representam as espécies de hantavírus na África (WEISS et al., 2012).

Desde o primeiro reconhecimento da SCPH no sudoeste dos Estados Unidos em 1993 e o isolamento de seu agente causal, mais de 30 novas espécies de hantavírus, bem como, de roedores foram identificados nas Américas. As espécies que abrigam hantavírus nos Estados Unidos e Canadá incluem *Peromyscus maniculatus* que abriga o vírus *Monongahela* (MNGV); *Peromyscus leucopus* que abriga vírus *New York* (NYV), *Oryzomys palustris* que abriga o vírus *Bayou* (BAYV) e *Sigmodon hispidus* abrigando o BCCV (JONSSON et al., 2010).

Na América Latina, os principais reservatórios de hantavírus incluem *Oligoryzomys longicaudatus* que abriga o vírus *Andes* na Argentina e Chile; *Calomys laucha* abrigando o vírus *Laguna Negra* (LANV) no Paraguai e o *Oligoryzomys fulvescens* que abriga o vírus *Choclono* Panamá. (JONSSON et al., 2010).

O Brasil por ser o maior país da América Latina, clima tropical predominante e ter grande biodiversidade, abriga cerca de 450 das 540 espécies de roedores da família *Sigmodontinae*. As duas espécies de maior importância são o *Necromys lasiurus*, reservatório do vírus *Araraquara* (ARAV) e amplamente distribuído em toda a região do cerrado, e o *Oligoryzomys negripes*, reservatório do vírus *Juquitiba*, presente na região de mata atlântica e nas florestas de pinheiros temperadas do sul (araucárias) (MILLS, 2006; JONSSON et al., 2010). Nas últimas décadas, esses dois ambientes têm sido amplamente desmatados para o comércio de madeira e agricultura. Outro roedor, que vive em regiões de cerrado (uma savana-como ecossistema) no planalto do sudeste e central, o *Necromys lasiurus* abriga o ARAV. Estas regiões têm ecossistemas naturais, que vêm sendo degradadas, em grande parte, por causada criação intensiva de cana-de-açúcar, cereais e gado (MILLS, 2006; JONSSON et al., 2010).

O vírus *Laguna Negra-like* é abrigado por espécies *Calomys* que vivem na região Centro-Oeste nas paisagens de cerrado e floresta amazônica. Esta região foi recentemente submetida a desmatamento para cultivo de soja e outros cereais. *Oligoryzomys moojeni*, um roedor que vive em áreas bastante desmatadas do norte da Amazônia, é o provável reservatório do vírus *Castelo dos Sonhos*. Esta região foi alterada durante a última década para comércio da madeira e criação de gado. No Nordeste, *Holochilus sciureus* e *Oligoryzomys fornesi* é o provável reservatório do vírus Anajatuba, no Maranhão. (TRAVASSOS DA ROSA, 2008; JONSSON et al., 2010). Outro reservatório de hantavírus no Brasil é *Akodon montensis*, o qual abriga o vírus *Jabora* e pode ser encontrado no sul do país, mas também nos campos dos pampas da Argentina e Uruguai, bem como, na Bolívia e no Paraguai (JONSSON et al., 2010). O vírus *Castelo dos Sonhos* é abrigado por *Oligoryzomys fornesi*. As espécies de roedores serão representadas na **Figura 5** e o sorotipo associado ao roedor principal no **Quadro 1**.

Figura 5 - Espécies de roedores reservatórios da hantavirose no Brasil. A - *Necromys lasiurus*; B - *Oligoryzomys negripes*; C - *Akodon montensis*; D - *Calomys laucha*; E - *Holochilus sciureus*; F - *Oligoryzomys fornesi*.



A – Rato do rabo peludo ou pixuna



B- Rato-de-fava



C – Rato-do-chão



D – Rato-de-algodão ou rato-do-mato



E – Rato-de-cana ou rato-capivara



F – Rato-de-cacau

Quadro 1 -Sorotipo viral e seu provável roedor transmissor.

SOROTIPO	ROEDOR PRINCIPAL	NOME POPULAR
Laguna Negra (LNV)*	<i>Calomyslaucha</i> *	Rato de algodão ou rato-do-mato
Juquitiba (JUQV)*	<i>Oligoryzomysnegripis</i> *	Rato-de-fava ou
Araraquara (ARAV)*	<i>BolomyslasiuruseNecromyslasiurus</i> *	Rato do rabo peludo ou pixuna
Castelo dos Sonhos (CASV)*	<i>Olygoryzomysfornersi</i> *	Rato-de-cacau
Anatajuba (ANAJV)*	<i>Holochilussciureus</i> *	Rato-de-cana ou rato capivara
Jaborá(JABV)*	<i>Akodon paranaenses</i> e <i>Akodonmontensis</i> *	Rato-de-chão

*Referência: JONSSON et al., 2010.

2.7 Manifestações clínicas

2.7.1 Febre Hemorrágica com Síndrome Renal (HFSR)

A HFSR caracteriza-se por apresentar um período de incubação de duas a três semanas, seguida do início súbito de uma fase febril (prodromica) com sintomas semelhantes à influenza, febre, mal-estar, tremores e prostração, que dura de três a cinco dias. Durante esta fase pode ocorrer fase hemorrágica, que se manifesta com um rubor cutâneo e(ou) hiperemia de conjuntivas e mucosas, decorrente da dilatação dos capilares, e edema retroperitoneal, que se manifesta como dores nas costas, decorrente do aumento da permeabilidade capilar (NICHOL, 2001).

O início súbito e grave de albuminúria no 4º dia da fase febril é uma característica da forma severa desta doença. Este sinal é seguido de hipotensão, trombocitopenia grave, petéquias, náuseas e vômitos e, em torno de 15% dos casos, choque; também pode ocorrer oligúria. A insuficiência renal contribui para a metade dos óbitos durante esta fase (SCHMALJOHN e HJELLE, 1997; NICHOL, 2001).

Os sobreviventes entram em uma fase diurética, que pode durar meses, e em seguida na fase de convalescença, que dura de semanas a meses. Estas fases não são observadas em todos os doentes, e são descritos casos de evolução fatal muito rápida, assim como formas muito leves desta doença, sendo a sua causa ainda desconhecida (NICHOL, 2001; LEDNICKY, 2003).

O diagnóstico diferencial deve ser feito com leptospirose, hepatite A, influenza e outras febre hemorrágicas virais que podem ocorrer na mesma área das hantaviruses (LEE, 1991; NICHOL, 2001; FERREIRA, 2003).

2.7.2 Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus (SCPH)

A SCPH apresenta-se como uma síndrome febril aguda caracterizada pelo grave comprometimento cardiovascular e respiratório que clinicamente assemelha-se à síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) (NICHOL et al., 1993). Caracteristicamente, a doença apresenta quatro fases: prodrômica, cardiopulmonar, diurética e convalescença (PETERS e KHAN, 2002).

Após a inalação dos aerossóis contendo hantavírus, formados das excretas de roedores infectados, a infecção no ser humano pode evoluir de modo silencioso ou causar HFSR e a SCPH (JONSSON et al., 2010). O período de incubação estimado é de 0 a 33 dias, com uma média de 15 dias, a que se segue o período prodrômico (YOUNG et al., 2000).

O pródromo, que pode durar de 3 a 6 dias, é caracterizado por sintomas pouco específicos como: febre (acima de 38° C), adinamia, cefaleia, tosse, mialgias, náuseas, calafrios, astenia e dispneia, os quais podem também estar acompanhados de fenômenos hemorrágicos, diarreia, choque, oligúria, hipotensão e cianose. Mais raramente são relatados vômitos, dor abdominal, dor torácica, sudorese e vertigem (NICHOL, 2001; PETERS e KHAN, 2002). Este quadro infeccioso inespecífico em três dias evolui para sintomas respiratórios com progressiva gravidade.

A seguir, surge a fase cardiopulmonar, que dura em torno de 2 a 10 dias, iniciando com tosse seca, que evolui para produtiva com escarro róseo, mucossanguinolento e dispneia. Em cerca de 24 horas instala-se a insuficiência respiratória causada por edema agudo de pulmão e choque cardiocirculatório consequente à depressão miocárdica. Porém, pode manifestar-se desde uma doença leve apenas com dispneia até um grave comprometimento cardiovascular, insuficiência respiratória e instabilidade hemodinâmica. A hipotensão é comum nesta fase, podendo culminar com o choque. O hematócrito eleva-se, surge

leucocitose com desvio a esquerda, plaquetopenia e linfócitos anormais (imunoblastos) no sangue periférico. A doença progride rapidamente, necessitando hospitalização e assistência ventilatória nas primeiras 24 horas, sendo que o óbito ocorre em até 50% dos casos nos primeiros três dias de internamento (NICHOL, 2001; PETERS e KHAN, 2002).

O exame radiológico do tórax mostra alterações indicativas de edema intersticial, presença de linhas B. de Kerley, espessamento peribrônquico e borramento do contorno hilar pulmonar. As alterações radiográficas torácicas mais comumente encontradas nessa fase são: infiltrado intersticial bilateral progressivo, congestão hilar e peribrônquica e derrame pleural. Após 24 a 48 horas surgem, de forma rápida, consolidação dos espaços aéreos e aumento progressivo do derrame pleural, se a evolução for favorável, essas anormalidades radiológicas desaparecem em poucos dias (KETAH et al., 1994; JENISON et al., 1995). Outros sinais e sintomas têm sido relatados e, em alguns casos, a doença pode não progredir do estágio prodrômico ou os sintomas clínicos podem estar completamente ausentes (RIQUELME et al., 2003).

Os sobreviventes da SCPH evoluem para uma fase de convalescença prolongada, onde poderá haver consequências do período de intubação longo, pneumonias hospitalares, espoliação nutricional, atrofia e fraqueza muscular (LIMONGI et al., 2007). Nestes, ocorre subitamente fase diurética, associada com uma rápida melhora clínica. O curso e a duração da fase de convalescença são muito variáveis, mas muitos pacientes descrevem uma fadiga persistente e uma limitada tolerância a exercícios por vários meses (VERITY et al., 2000; GALENO et al., 2002).

Cabe ressaltar que, atualmente, uma nova corrente de pensamento sobre as hantaviroses tem sido levantada e vem ganhando força entre as publicações recentes da área (MURAYNYI et al., 2005; RASMUSON et al., 2011; CLEMENT et al., 2012). Considerando-se o aumento crescente de relatos sobre HFRS com envolvimento pulmonar e de SCPH com comprometimento renal, alguns autores sugerem que seria mais adequado a utilização de um nome único para denominar as hantaviroses, e por isso, supõem que essas duas síndromes irão convergir futuramente (RASMUSON et al., 2011). Assim, tem sido sugerido que as denominações SCPH e HFRS sejam substituídas por uma denominação comum: “*hantavirusdisease*” ou doença por hantavírus (CLEMENT et al., 2012).

2.7.3 Diagnóstico da SCPH

O diagnóstico etiológico da SCPH pode ser feito por meio de: 1) pesquisa de anticorpos IgM e IgG específicos para o vírus em amostras de soro do paciente, com teste de ELISA ou de imunofluorescência; 2) pesquisa do genoma viral, por meio do RT-PCR, também em amostra sanguínea; e 3) pesquisa dos antígenos virais em tecido pulmonar, por imunohistoquímica, para os casos fatais (BRASIL, 2012).

O diagnóstico sorológico é o método de primeira escolha para a detecção da infecção por hantavírus (NICHOL, 2001). Os anticorpos contra hantavírus surgem com o aparecimento dos sinais e sintomas da doença, e já estão presentes na admissão, na maioria dos casos (MACNEIL et al., 2011). Os testes sorológicos para a detecção de anticorpos são métodos altamente sensíveis, específicos e têm sido empregados rotineiramente na investigação de todos os casos suspeitos de hantavirose em laboratórios de referência para esta doença (NICHOL, 2001; PETERS e KHAN, 2002; LEDNICKY 2003).

Os achados laboratoriais decorrentes da SCPH, embora não característicos, podem trazer suporte ao diagnóstico de um caso suspeito da doença. Dados de hemogramas obtidos durante o período prodrômico, tais como: hematócrito elevado, presença de imunoblastos (linfócitos atípicos) e trombocitopenia, podem ser evidências de que um acometimento respiratório pode ocorrer em poucas horas, mesmo que os resultados radiográficos de tórax estejam normais (RIQUELME et al., 2003; VERITY et al., 2000).

Porém, a grande dificuldade no diagnóstico da SCPH é o fato de que os sintomas prodrômicos (como febre, dores nas costas, náuseas e vômitos) são facilmente confundidos com os da gripe, dengue ou leptospirose (BORGES et al., 2006). Nesse sentido, um dos principais sintomas de suspeita clínica da hantavirose é a insuficiência respiratória (que é uma deterioração súbita e com risco de vida da função da troca gasosa do pulmão). Ela existe quando a troca de oxigênio por dióxido de carbono nos pulmões não conseguem se compatibilizar com a velocidade de consumo de oxigênio e produção de dióxido de carbono pelas células do corpo (SMELTZER e BARE, 2011).

Baseando-se na sintomatologia clínica, o reconhecimento precoce desta doença não é fácil e pode ser confundido com doenças endêmicas prevalentes nas mesmas áreas, tais como dengue, leptospirose e influenza (NICHOL, 2001; PETERS e KHAN, 2002; FERREIRA, 2003). A diferenciação entre a influenza e a SCPH, por exemplo, está basicamente na ausência de sintomas de vias respiratórias altas, como dor de garganta e rinorreia que caracteristicamente está presente nos casos de influenza (MOOLENAAR et al., 1995). Assim, é difícil o diagnóstico clínico da SCPH sem o auxílio de testes laboratoriais.

Finalmente, uma vez que a SCPH em sua fase prodrômica caracteriza-se por apresentar poucos sinais óbvios de uma doença clínica séria, frequentemente estes pacientes são avaliados ambulatorialmente, liberados sem internamento e, em um período inferior a 24 horas, apresentam uma evolução pulmonar catastrófica (CHAPMAN et al., 2002). Porém, o desafio para a equipe de saúde é identificar o paciente com SCPH nesse período prodrômico, permitindo uma intervenção imediata durante a súbita descompensação cardiopulmonar.

Análises de regressão logística indicam que, juntas a hemoconcentração e a hipocarbia (diminuição da concentração de dióxido de carbono [anidrido carbônico] no sangue arterial, com a consecutiva hiperventilação) e a trombocitopenia (diminuição da taxa de trombócitos ou plaquetas no sangue) são importantes fatores na diferenciação de pacientes SCPH positivos dos SCPH negativos. Entretanto, antes do início do edema pulmonar a única anormalidade laboratorial consistente é a trombocitopenia, e este achado sozinho deveria prontamente levar à suspeita de infecção por hantavírus, pois é observado em mais de 80% dos casos (VERITY et al., 2000; CHAPMAN et al., 2002).

2.8 Tratamento e prevenção

Até o presente momento não há, drogas antivirais ou imunomoduladoras que protejam ou tratem a hantavirose. Este fato é um agravante, pois esta doença atinge adultos previamente saudáveis em todos os grupos etários, progride rapidamente e tem uma das taxas de mortalidade mais altas comparando com qualquer outra doença viral aguda (NICHOL, 2001; PETERS e KHAN, 2002; LEDNICKY, 2003).

Desde o início do quadro respiratório, estão indicadas medidas gerais de suporte clínico, inclusive a assistência em unidade de terapia intensiva nos casos mais graves. As medidas de suporte e observação são fundamentais como: evitar sobrecarga hídrica nos estágios iniciais, manter o aporte de fluidos adequado para repor perda na fase de poliúria, controlar a hipotensão com expansores de volume e vasopressores nos casos graves, monitorar o estado hidroeletrolítico e ácido - básico; realizar diálise peritoneal ou hemodiálise no tratamento da insuficiência renal. Recomendam-se as medidas de isolamento dos pacientes com proteção de barreiras (avental, luvas e máscaras) e cuidados especiais, com isolamento respiratório (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Para a imunização, vacinas de vírus inativados são licenciados em alguns países asiáticos. Além disso, várias abordagens de vacinas clássicas e moleculares estão em fases pré-clínicas de desenvolvimento. O desenvolvimento de vacinas anti-hantavírus é dificultada

pelas poucas opções de modelos animais que seriam adequados para o estudo da doença. Além das estratégias de imunização ativa, os estudos buscam outras formas de prevenção de infecção, como a imunização passiva, quimioprofilaxia e profilaxia de exposição (**Tabela 1**)(KRÜGER et al., 2011).

São poucos os estudos para utilizar hantavírus atenuados para a imunização, mas muito recentemente uma vacina experimental, construída *in vitro* com segmentos S e L do vírus *Prospect Hill* (não patogênico) e segmento M do PUUV, demonstrou interagir com elementos do sistema imune inato, devendo induzir uma imunidade neutralizante específica (KRÜGER et al., 2011).

O público-alvo para abordagens dos testes clínicos com as vacinas experimentais são habitantes de áreas geográficas endêmicas de hantavírus e pessoas com risco profissional de infecção, por exemplo, trabalhadores florestais e rurais, trabalhadores de criadouros, de laboratórios ou soldados em acampamentos militares (KRÜGER et al., 2011).

Tabela 1 - Resumo das vacinas anti-hantavírus em testes e utilizadas em seres humanos e primatas não-humanos.

Hantavírus	Forma da vacina	Imunógeno (s)	Estado de desenvolvimento	País
HTNV	Vírus inativo	Toda partícula	Vacinação humana em massa	Coreia do Sul
HTNV, PUUV	Vírus inativo	Toda partícula	Estudos clínicos	Coreia do Sul
HTNV, SEOV	Vírus inativo	Toda partícula	Vacinação humana em massa	China
HTNV	Vacina de vírus recombinante	Gn, Gc, N	Estudos clínicos (não prosseguido)	EUA
HTNV, PUUV	Vacina de DNA	Gn, Gc	Estudos clínicos	EUA
ANDV, TNV, PUUV, SEOV	Vacina de DNA	Gn, Gc	Estudos pré-clínicos (Rhesus Cynomolgus)	EUA

* Tabela adaptada a partir dos dados de Boudreau, et al., Hammerbeck, et al., Schmaljohne Zhang et al., apud Krüger et al. 2011.

Trabalhos realizados em roedores e humanos demonstraram que anticorpos maternos podem proteger contra infecções por hantavírus, o que sugere que a resposta imune humoral é um importante fator na determinação do curso da infecção e na evolução da doença (RIZVANOVA et al., 2003; YU et al., 2006).

Desse modo, considerando a gravidade da doença, e devido à ausência de casos de hantavirose notificado em Alagoas, este trabalho teve como objetivo realizar uma busca ativa de casos de SCPH no estado, na tentativa de demonstrar pela primeira vez a ocorrência dessa enfermidade na região.

3 JUSTIFICATIVA

A hantavirose é uma doença emergente nas Américas e no Brasil, onde crescente número de notificações tem sido registrado, com taxa de mortalidade em torno de 40%. Ainda existem vários estados brasileiros que não possuem dados sobre esta infecção tanto em humanos como em roedores e Alagoas faz parte desta estatística, onde nenhum caso foi diagnosticado.

A emergência da hantavirose em uma dada região está muito relacionada às alterações do meio ambiente, que permitem a proliferação de espécies de roedores que podem servir como reservatório dos hantavírus e assim, acabar infectando seres humanos na região.

Em Alagoas nas últimas décadas, houve uma substituição da Mata Atlântica pela monocultura da cana-de-açúcar, que serve de alimento para os roedores transmissores da hantavirose, o que pode levar à proliferação dos mesmos. A disponibilidade de alguns desses alimentos pode ser um dos principais fatores que explicam a sobrevivência e circulação dos roedores silvestres transmissores da hantavirose, no estado de Alagoas como o *Necromys lasiurus* (rato do rabo peludo) e o *Oligoryzomys negripes* (ratinho-do-arroz). Este cenário poderia propiciar a ocorrência de SCPH no estado.

As pesquisas por hantavírus nas áreas silenciaisas para a doença no Brasil, possivelmente irão ampliar a detecção de espécies virais e seus potenciais reservatórios, em diferentes regiões do país. A investigação na cidade de Maceió é justificada, pois apesar do maior número de relatos científicos atestando a ocorrência da hantavirose na população rural, a infecção também pode ocorrer em áreas litorâneas e portuárias, onde essa infecção talvez possa ocorrer por roedores urbanos. Além de Maceió em sua circunvizinhança ter plantios de cana-de-açúcar e os roedores que deles se alimentam, que podem ser reservatórios potenciais do hantavírus.

Deve-se salientar que a hantavirose tem diagnóstico clínico difícil, podendo facilmente ser confundida com outras enfermidades, e com isso, pode passar despercebida em áreas onde a doença não é reconhecida como enfermidade local. Sendo assim, visto que Alagoas possui características socioeconômicas e ambientais que predispõem para a ocorrência de infecção por hantavírus, este trabalho tratou de uma busca ativa em hospitais de Maceió para detecção de casos de hantavirose humana. A pesquisa focou principalmente em pacientes com insuficiência respiratória aguda de etiologia não determinada, com intuito de oferecer diagnóstico laboratorial para a doença e com isso, reconhecer o perfil dos indivíduos eventualmente acometidos por SCPH no estado.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral:

- ∞ Analisar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com critérios clínico-laboratoriais compatíveis com caso suspeitoe/ou definitivo de hantavirose, no estado de Alagoas, no período de outubro de 2010 a dezembro de 2012.

4.2 Específicos:

- ∞ Verificar a presença de anticorpos IgM e IgG anti-hantavírus nos indivíduos incluídos na pesquisa;
- ∞ Levantar dados demográficos, ocupacionais e de lazer dos pacientes incluídos no estudo, por meio de entrevista padrão;
- ∞ Levantar o histórico de contato com roedores dos participantes do estudo;
- ∞ Estudar quadro clínico e perfil de exames complementares(exames radiológicos, hemogramas e marcadores da função renal)dos pacientes com doença respiratória febril ou febril hemorrágica, atendidos nas unidades de saúde de Maceió e outros municípios alagoanos.

5 METODOLOGIA

5.1 Desenho do estudo

É um estudo descritivo e transversal, que se propôs a descrever características das populações no que diz respeito a determinadas variáveis e os seus padrões de distribuição, onde uma busca ativa de casos em pacientes com critérios compatíveis com hantavirose foi realizada em unidades de saúde de Maceió e outros municípios alagoanos.

5.2 Locais de estudo

No estado de Alagoas foram feitas coletas no Hospital Escola Dr. Hêlvio Auto (HEHA), hospital de referência para doenças infecciosas do Estado de Alagoas; Santa Casa de Misericórdia de Maceió; Mini Pronto Socorro Assis Châteaubriant e Mini Pronto Socorro Dom Miguel Fenelon Câmara; Hospital Regional de Coruripe; Hospital Regional de Rio Largo Dr. IbGatto Falcão. Outras unidades de saúde também foram locais iniciais de coleta: Hospital Memorial Arthur Ramos; Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA) e Centro de Nefrologia de Maceió (CENEFRON). Porém, após a percepção de que estas unidades de saúde não recebem pacientes com sintomatologia suspeita para hantavirose a coleta nestes hospitais foi finalizada.

5.3 Aspectos éticos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Alagoas, sob o protocolo número 23065.009350/2010-62, reproduzido no anexo A.

5.4 Delineamento do estudo

5.4.1 Abordagem dos pacientes hospitalares

As unidades de saúde HEHA e Santa Casa recebiam visitas semanais, no período de outubro de 2010 a dezembro de 2012, nos quais os prontuários dos pacientes internos eram analisados e aqueles que se enquadravam nos critérios clínicos e laboratoriais (descritos no item 5.4.4) eram abordados. A equipe de coleta dirigia-se ao Núcleo Hospitalar de Epidemiologia (NHE ou NVE) de cada hospital, onde se obtinham informações sobre as admissões de pacientes e em qual enfermaria encontrava-se o paciente de interesse. Os sujeitos considerados com suspeita clínica de hantavirose eram convidados a participar da pesquisa após breve explicação sobre a sintomatologia e epidemiologia da hantavirose. Os

dados clínico-laboratoriais foram coletados diretamente dos prontuários médicos nas enfermarias.

5.4.2 Abordagem dos pacientes ambulatoriais

Os minis prontos-socorros eram visitados semanalmente, no período de outubro de 2010 a dezembro de 2012. A triagem para inclusão no estudo era realizada no local de preenchimento da ficha de atendimento. Nesta ficha verificavam-se quais as principais queixas do paciente, e caso fosse relatado febre associada a outro sinal ou sintoma compatível com a definição de caso suspeito de hantavirose, procedia-se à abordagem do mesmo, com breve explanação sobre a hantavirose. A seguir, os pacientes eram triados pela pesquisadora para verificação de sinais e sintomas, através de um breve exame físico utilizando as técnicas de inspeção e ausculta, selecionavam-se, então, os indivíduos de interesse para a pesquisa, dos quais eram coletados dados e amostra de sangue.

5.4.3 Abordagem dos pacientes de Coruripe, em episódio de surto de doença respiratória aguda

Para os pacientes com suspeita clínica inicial de hantavirose (pacientes de Coruripe), que tiveram um surto de doença febril e respiratória cujo diagnóstico inicial se baseou na hantavirose, três destes foram visitados no Hospital Regional de Coruripe e os demais receberam visitas domiciliares, para a coleta sanguínea e de dados. A coleta de dados destes indivíduos foi realizada nas Fichas do Sistema de Agravos de Notificação (SINAN), além do questionário padrão elaborado pela pesquisadora.

5.4.4 Definição dos casos suspeitos

Os critérios utilizados para definir os sujeitos como compatíveis como caso suspeito de hantavirose foram de acordo com o preconizado na literatura especializadas e pelo Ministério da Saúde, e foram os seguintes:

- I. Pacientes com febre acima de 38°, mialgia, cefaleia;
- II. Pacientes com sinais e sintomas de insuficiência respiratória aguda de etiologia não determinada;
- III. Pacientes com insuficiência renal aguda;
- IV. Pacientes com suspeita de leptospirose;
- V. Pacientes com pneumonia atípica;

- VI. Pacientes com suspeitas de H1N1, dispneicos, que estavam internados com insuficiência respiratória;
- VII. Pacientes com suspeita de dengue, que apresentavam edema pulmonar ou cuja pesquisa de NS1 e/ou IgM foram negativas.
- VIII. Paciente com pneumonias virais;
- IX. Pacientes febris com sinais hemorrágicos.
- X. Pacientes com alterações no hemograma, como trombocitopenia (plaquetas abaixo de 150.000/mm³) com ou sem hemoconcentração;
- XI. Paciente com edema pulmonar não-cardiogênico, de início abrupto com alterações radiológicas de tórax.

Os critérios de exclusão foram: ausência de febre; presença de coriza; insuficiência renal congênita; insuficiência cardiogênica congênita e insuficiência respiratória congênita; desnutrição grau 3° e em crianças com desnutrição tipo Marasmo-Kwashiorkor (devido à dificuldade de acesso venoso); dengue confirmada; pessoas em uso de quimioterapia; a não aceitação em participar da pesquisa e a negação em assinar o TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido).

Não excluíam o sujeito da pesquisa as variáveis: faixa etária, sexo, raça, ocupação profissional, hábitos de vida, doenças pregressas.

5.4.5 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Ficha de busca (questionário padrão).

De todos os participantes incluídos no estudo foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (apêndice A) ou em caso de menores de 18 anos por seu responsável legal (pais, representantes legais irmãos) em duas vias (apêndice B).

Após a abordagem e assinatura do TCLE um questionário semiestruturado (apêndice C) era aplicado para coleta de dados subjetivos onde o entrevistado relatava sem interferência do entrevistador dados pessoais, início dos sintomas, histórico de viagens, doenças pregressas, contato com roedores e atividades laborais.

5.4.6 Coleta das amostras sanguíneas

A coleta sanguínea era realizada após a realização da entrevista, por meio de punção venosa periférica, utilizando tubos a vácuo (Vacutainer®) de 10ml sem anticoagulante de

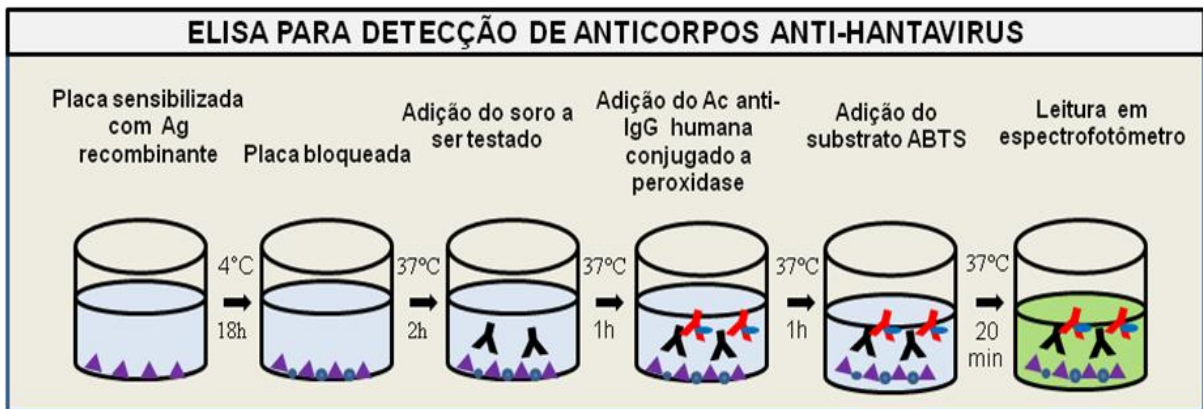
5ml com anticoagulante (ácido etilenodiamino tetra-acético - EDTA), com agulha hipodérmica (25x7 mm) descartável e adaptador. Após a coleta do sangue sem anticoagulante o tubo era deixando em repouso à temperatura ambiente por 30 minutos para a formação do coágulo, após esse tempo era colocado em isopor com gelo reutilizável a 4° C. Os tubos com EDTA logo após a coleta eram homogeneizados e colocados no isopor com gelo e transportados até o Laboratório de Pesquisa em Virologia (LAPEVI-ICBS-UFAL).

5.4.7 Processamento das amostras e diagnóstico laboratorial da hantavirose

No laboratório os tubos com sangue coagulado eram centrifugados a 5.000 rpm (rotações por minuto) durante 10 minutos para a separação do soro, dividido em alíquotas de 400 µL (microlitros) em microtubos devidamente identificados e estocados a -20° C até os testes imunoenzimáticos (ELISA- Enzyme-LinkedImmunsorbentAssay). Dos tubos com EDTA, o sangue total era aliqotado em tubos criogênicos (criotubos) e estocados a - 80° C para possível identificação do genoma viral e resposta imunológica em caso de positividade para IgM (fase aguda). Todas as alíquotas foram identificadas com a letra “H” (humano) seguindo uma sequência numérica em ordem crescente de acordo com a data de coleta e processamento de estocagem das amostras.

As amostras de soro coletadas dos participantes do estudo foram triadas para a pesquisa de anticorpos IgM e IgG anti-hantavírus por teste de ELISA caseiro (**Figura 6**). Para os ensaios foi utilizada a proteína N recombinante do hantavírus brasileiro *Araraquara* (rN ARAV), desenvolvida pela expressão total do gene S em *Escherichia coli*, que foi gentilmente cedida pelo professor Dr. Luis Tadeu Moraes Figueiredo (CPV-FMRP-USP) e seguindo o protocolo descrito por FIGUEIREDO et al. (2009). Das amostras reagentes para presença de IgG eram realizadas as titulações dos soros, visando a semiquantificação dos anticorpos em cada amostra. As análises imunoenzimáticas foram executadas pela equipe do LAPEVI-ICBS-UFAL, como parte dos objetivos de outros projetos de pesquisa complementares ao presente estudo.

Figura 6 – Método laboratorial para detecção de anticorpos Anti-hantavírus.



Fonte: MEDEIROS, 2013

5.4.8 Acompanhamento dos pacientes

Os indivíduos nos quais as amostras de soro apresentavam reatividade para presença de anticorpos IgG anti hantavírus eram visitados em seu domicílio para a realização de uma segunda (eventualmente também uma terceira) coleta de sangue, para a confirmação do resultado de sorologia.

5.5 Tabulação dos dados

Os dados do estudo foram avaliados apenas de forma descritiva. As variáveis demográficas, epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e o desfecho do caso (cura ou óbito) foram coletadas e analisadas. Para criação do banco de dados e preparo dos gráficos foi utilizado o programa do sistema Office EXCELL.

6 RESULTADOS

Participaram do estudo 75 pacientes que se enquadravam nos critérios de caso suspeito de hantavirose, durante a busca realizada nas unidades de saúde, em dois anos de estudo. Deste total, 43 eram de pacientes atendidos no HEHA, 03 na Santa Casa de Misericórdia, 13 no Mini Pronto Socorro do Jacintinho, 03 do Mini pronto Socorro da Chã da Jaqueira, 02 do Hospital Regional de Rio Largo Dr. IbGatto Falcão, e 11 de um surto de doença febril respiratória ocorrido em Coruripe, sendo que três destes estavam internos no Hospital Regional de Coruripe e os demais tiveram a coleta realizada em seu domicílio (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Unidades de saúde onde foram recrutados os 75 participantes do estudo.

Procedência do paciente	Número de participantes	Observações
Surto de doença respiratória de Coruripe	11 (14,66%)	03 coleta no Hospital Regional de Coruripe 08 coleta domiciliar
Pacientes hospitalares	48 (64,00%)	43 HEHA 03 Santa Casa 02 Hospital IbGatto
Pacientes ambulatoriais	16 (21,34%)	13 MPS Jacintinho 03 MPS Chã da Jaqueira
TOTAL	75 (100%)	

Fonte: Autora, 2012.

Não foram encontrados casos agudos de SCPH nos participantes da pesquisa (pois, não se detectou presença de IgM anti hantavírus nas amostras de soro coletadas, que seriam anticorpos indicadores de infecção aguda). No entanto, nas amostras testadas, encontraram-se cinco casos reagentes (6,67 %) para presença de anticorpos IgG anti hantavírus em títulos ≥ 200 , que são indicadores de infecção com o vírus no passado. Destes indivíduos foram realizadas novas coletas sanguíneas para a confirmação dos títulos de anticorpos nas amostras séricas. Outras três amostras foram reagentes para IgG no teste ELISA, mas em títulos inferiores ao mínimo padronizado para se considerar uma amostra positiva (títulos de 100) (**Tabela 3**).

Tabela 3—Idade, gênero, e dados sorológicos dos pacientes IgG positivos incluídos no estudo.

N° de registro do LAPEVI	Idade	Sexo	Pesquisa de IgG	Título [§]
27 H	20	M	+	200, 400, 400
77 H	79	F	+	100 [#]
78 H	24	F	+	100, 100 [#]
79 H	46	M	+	100 [#]
92 H	48	F	+	200, 200
93 H	24	F	+	200
97 H	53	F	+	200
100 H	26	M	+	200

Fonte: Autora, 2012.

Notas: [§]Os pacientes que possuem mais de um valor no título indicam que mais de uma amostra foi coletada para pesquisa de anticorpos - com finalidade de confirmação dos resultados, e obtiveram os títulos indicados; [#]Algumas amostras de soro foram reagentes para IgG no teste de ELISA, mas em títulos inferiores ao mínimo padronizado para se considerar uma amostra positiva (títulos de 100).

Dentre os indivíduos, em relação ao gênero, havia maior proporção de homens (62,7%) do que de mulheres (37,3%) incluídos no estudo. Houve um predomínio de indivíduos com faixa etária entre 20 e 29 anos (25,3 % do total), decrescendo numericamente a participação de pessoas com menos de 10 anos e acima dos 60 (**Tabela 4**).

Tabela 4 - Distribuição dos participantes por faixa etária e sexo.

Faixa Etária	Masculino		Feminino		Total por faixa etária	
	n	%	N	%	n	%
0 10	0	0	2	2,6	2	2,6
10 20	10	13,3	3	4	13	17,3
20 30	12	16	7	9,4	19	25,4
30 40	5	6,7	4	5,4	9	12,1
40 50	10	13,3	4	5,4	14	18,7
50 60	7	9,4	2	2,6	9	12
60 ou +	2	2,6	6	8	8	10,6
Não declarado	1	1,3	0	0	1	1,3
TOTAL	47	62,6	28	37,4	75	100

Fonte: Autora, 2012.

Para confirmar ou descartar a hantavirose há a necessidade de se realizar um diagnóstico diferencial, que é uma hipótese formulada tendo como base a sintomatologia (sinais e sintomas) apresentada pelo paciente. Segundo essa hipótese, ocorre à restrição do diagnóstico a um grupo de possíveis enfermidades, as quais, dada as suas semelhanças com o quadro clínico em questão, não podem deixar de ser elencadas como caso provável. Os 75 participantes da pesquisa apresentaram como diagnóstico provável (suspeita para internamento) as enfermidades elencadas na **Tabela 5**. Nesta tabela observa-se que a maioria dos participantes teve como hipótese diagnóstica inicial leptospirose (22,6%), febre a esclarecer (21,3%), pneumonia (17,3%) e tuberculose (16,0%) (**Tabela 5**). Chama a atenção que como hipótese diagnóstica inicial de hantavirose, tiveram-se apenas: os 11 casos do surto de doença febril respiratória de Coruripe e, dentre os participantes hospitalares, apenas uma criança recém-nascida (16%) (**Tabela 5**).

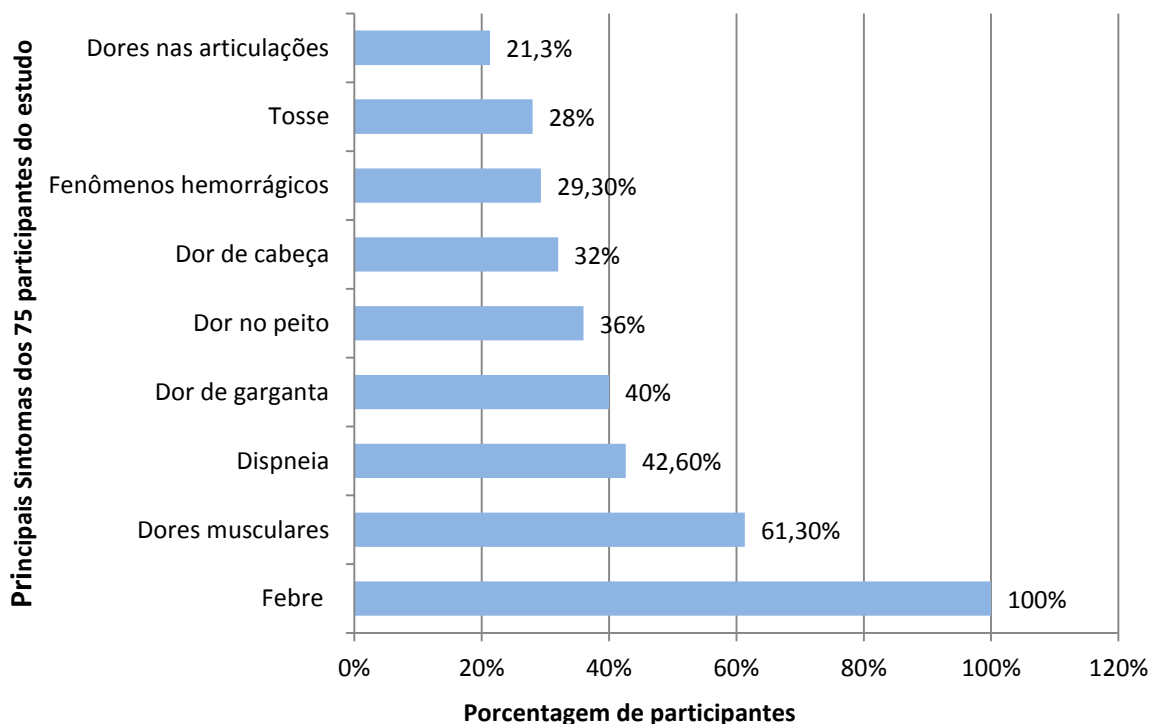
Tabela 5 - Hipótese diagnóstica dos 75 pacientes incluídos no estudo, que se encaixavam nos critérios de caso suspeito para hantavirose.

Hipótese diagnóstica	Nº de pacientes	%	Enfermidades comuns agrupadas (Nº pacientes)	%
Hantavirose	12	16,0	12	16,0
Leptospirose + pneumonia	1	1,3	17	22,7
Leptospirose	16	21,4		
Pneumonia	10	13,3	13	17,4
Varicela + pneumonia	1	1,3		
Pneumonia + cardiopatia	1	1,3		
Pneumonia + diabetes	1	1,3		
Tuberculose pulmonar	8	10,7	12	16,0
Tuberculose pulmonar + imunodepressão	2	2,6		
Tuberculose + derrame pleural	1	1,3		
AIDS + Tuberculose pulmonar	1	1,3		
AIDS + ITU + IRA	1	1,3	1	1,3
Pielonefrite	1	1,3	1	1,3
Dengue + hematêmese	1	1,3	4	5,3
Dengue	3	4		
Febre a esclarecer	15	20,0	15	20,0
Total	75	100%	75	100%

Fonte: Autora, 2012.

Dos 75 pacientes incluídos no estudo 100% (75/75) apresentaram febre como sintoma principal, seguidos de dores musculares 61,30% (46/75); dispneia 42,6% (32/75); dor de garganta 40% (30/75); dor no peito 36% (27/75); dor de cabeça 32% (24/75); fenômenos hemorrágicos 29,3% (22/75); tosse 28% (21/75) e dores nas articulações 21,3% (16/75). O perfil de sintomas encontrados nos 75 participantes do estudo está mostrado na **Figura 7**.

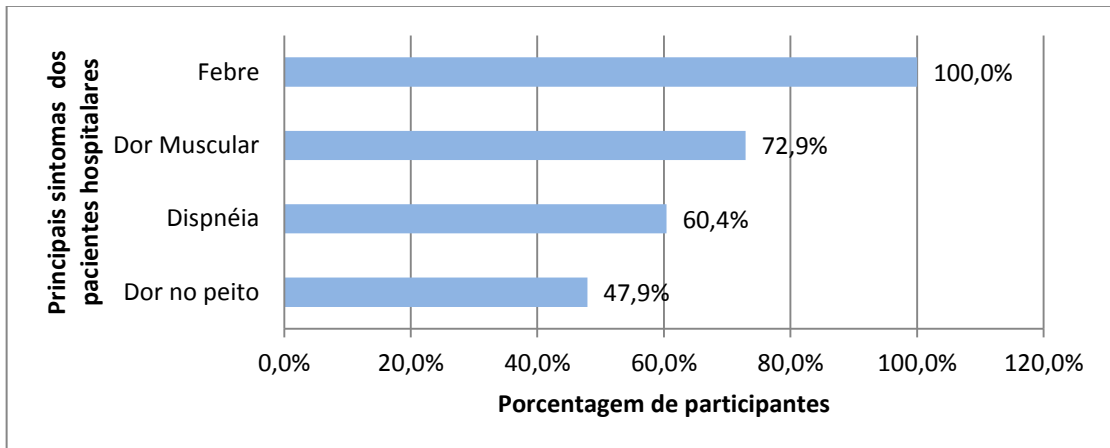
Figura 7 - Sintomas apresentados pelos 75 participantes do estudo.



Fonte: Autora, 2013.

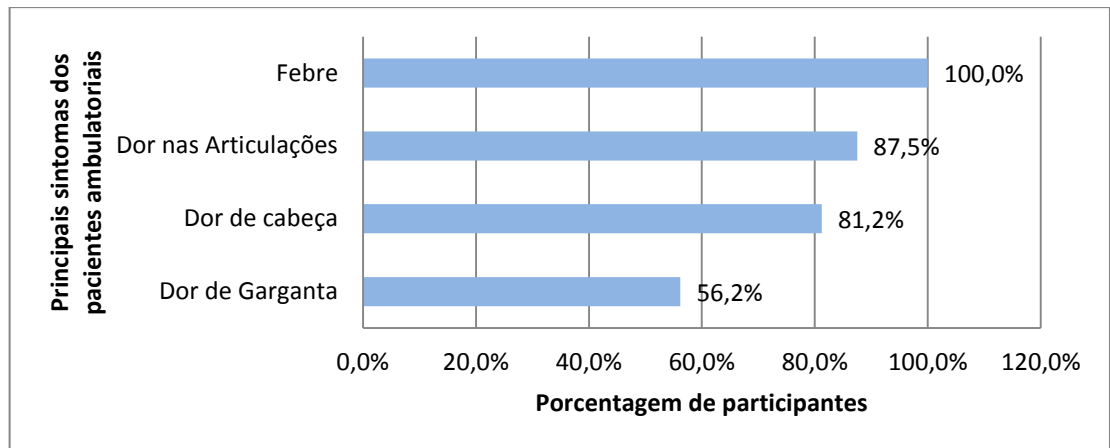
Observou-se que na dependência do local de procedência para inclusão do participante no estudo, o perfil dos pacientes foi distinto, por isso, os mesmos foram analisados segundo os três grupos em estudo (hospitalares, ambulatoriais e Coruripe) e são mostrados nas Figuras 7, 8 e 9. Os pacientes hospitalares (n=48) possuíam como principais sintomas febre (100%), dores musculares (72,9%), dispneia (60,4%) e dor no peito (47,9%) (**Figura 8**). Os pacientes ambulatoriais (atendidos nos Mini Prontos – Socorros; n=16) apresentaram febre (100%), dor nas articulações (87,5%), dor de cabeça (81,2%) e dor de garganta (56,2%) (**Figura 9**). Já os pacientes procedentes de Coruripe (n=11) apresentaram entre os principais sintomas: febre (100%), dor de garganta (81,8%), tosse (72,7%), dor nas costas (45,4%) (**Figura 10**).

Figura 8 - Principais sintomas relatados pelos pacientes hospitalares, n=48



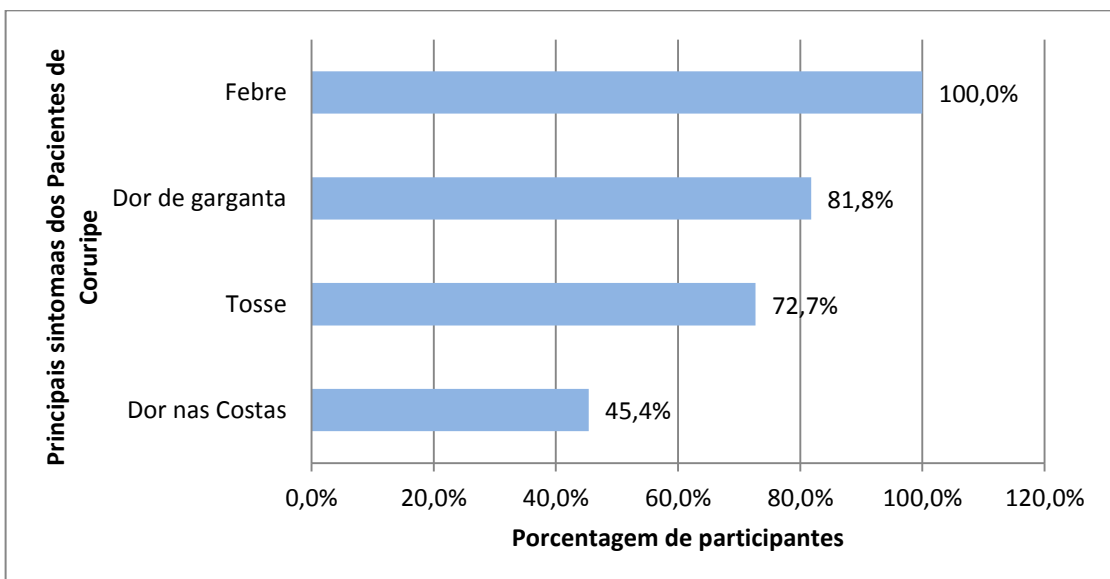
Fonte: Autora, 2013.

Figura 9 - Principais sintomas relatados pelos pacientes ambulatoriais, n=16



Fonte: Autora, 2013.

Figura 10 - Principais sintomas relatados pelos pacientes de Coruripe, n=11



Fonte: Autora, 2013.

O perfil demográfico de cada grupo de pacientes também foi distinto, os pacientes hospitalares possuiu um perfil heterogêneo, com idades que variaram entre 4 dias e 73 anos, com predominância da faixa etária entre 20 e 30 anos, e profissões que variaram desde estudantes a trabalhadores rurais, incluindo moradores de rua. Este grupo variou também em relação aos locais de procedência (diversos municípios; **Tabela 6**) e teve predominância do sexo masculino 30 (62,5 %) (**Tabela 6**).

Tabela 6 - Características demográficas dos pacientes hospitalares participantes do estudo.

Nº LAPEVI	Naturalidade	Procedência	Profissão/ocupação	Sexo	Idade
1 H	Quipapá/PE	Joaquim Gomes/AL	Aposentada	F	62
21 H	Maceió/AL	Maceió/AL	Estudante	M	15
23 H	Coruripe/AL	Maceió/AL	Estudante	M	19
24 H	Maceió/AL	Maceió/AL	Do lar	F	26
25 H	Maceió/AL	Maceió/AL	Do lar	F	46
26 H	Maceió/AL	Maceió/AL	Vendedora de peixes	F	41
27 H	Arapiraca/AL	Girau do Ponciano/AL	Trabalhador rural	M	20
28 H	Aracaju/SE	Penedo/AL	Garçon	M	34
29 H	Delmiro Gouveia/AL	Capela/AL	Trabalha com cerâmica	M	69
30 H	Maceió/AL	Maceió/AL	Do lar	F	39
	União dos				
31 H	Palmares/AL	Maceió/AL	Piscineiro	M	49
32 H	Pão de Açúcar/AL	Maceió/AL	Do lar	F	36
33 H	Novo Lino/AL	Maceió/AL	Estudante	F	13
	Santana do				
34 H	Mundaú/AL	Maceió/AL	Do lar	F	39
35 H	Queimados/PE	Maceió/AL	Trabalha com reciclagem	M	46
36 H	Matriz do	Matriz do	Do lar	F	58
	Camaragibe/AL	Camaragibe/AL			
37 H	Pernambuco	Marechal Deodoro/AL	Desempregado/ajudante de pedreiro	M	42
38 H	Não soube informar	Paripueira/AL	Do lar	F	38
39 H	Rio de Janeiro/RJ	Maceió/AL	Auxiliar administrativo	M	44
40 H	Paraná	Maceió-AL	Soldador	M	43
42 H	São Luiz do	São Luiz do	Trabalhador rural	M	23
	Quitunde/AL	Quitunde/AL			
43 H	Garanhuns/PE	Marechal Deodoro / AL	Pescador	M	33
44 H	Maceió/AL	Maceió/AL	Trabalha com reciclagem	M	17
45 H	Maceió/AL	Maceió/AL	Servente de pedreiro	M	47

46 H	São Paulo	Rio Largo/ AL	Estudante e trabalha em abatedouro	M	17
47 H	Matriz do Camaragibe/AL	Matriz do Camaragibe/AL	Carpinteiro	M	26
48 H	Maceió/AL	Maceió /AL	Morador de rua	M	16
49 H	Maceió/AL	Maceió /AL	Comerciária	F	33
50 H	Arapiraca/AL	Arapiraca/AL	Trabalhador rural	M	29
51 H	Joaquim Gomes/AL	Maceió/AL	Guardador de carros	M	29
52 H	Viçosa/AL	Maceió/AL	Pintor de móveis	M	58
53 H	Maceió/AL	Maceió/AL	Trabalha em armazém de bebidas	M	17
54 H	Pilar/AL	Chã do Pilar /AL	Agricultor	M	35
55 H	São Bento do Una/PE	Matriz do Camaragibe/AL	Do lar	F	27
56 H	Maceió/AL	Maceió/AL	Pintor/borracheiro	M	40
57 H	Capela/AL	Rio Largo/AL	Ajudante de pedreiro	M	39
58 H	Maceió/AL	Maceió/AL	Entregador de bebidas	M	20
59 H	Marechal Deodoro/AL	Maceió/AL	Trabalha com reciclagem	M	44
60 H	São José da Laje/AL	Maceió/AL	Aposentado	M	52
61 H	Maceió/AL	Maceió/AL	Motorista de caminhão	M	50
62 H	Garanhuns /PE	Marechal Deodoro/ AL	Jardineiro	M	33
63 H	Maceió / AL	Maceió / AL	Servente	M	63
64 H	Porto Calvo / AL	Porto Calvo/ AL	Estudante	F	12
65 H	Maceió / AL	Maceió / AL	Aposentada	F	73
66 H	Maceió/AL	Maceió/AL	Do lar	F	29
67 H	Maceió/AL	Maceió/AL	-	F	4 dias
78 H	Maceió/AL	Maceió/AL	Estudante	F	24
80 H	Belém - AL	Porto Calvo / AL	Doméstica	F	53
89 H	Passo de Camaragibe/AL	Rio Largo/ AL	Maqueiro	M	54
90 H	Rio Largo/ AL	Rio Largo/ AL	Vendedor	M	23

Fonte: Autora, 2013.

Os pacientes ambulatoriais tiveram a faixa etária adulta como majoritária, entre 40 e 50 anos, e procedência homogênea (todos de Maceió; **Tabela 7**). Este grupo também apresentou atividades laborais variadas, mas que expõem menos o indivíduo ao contato com roedores (**Tabela 7**). Neste grupo, a predominância foi do sexo feminino 11 (68,7 %) (**Tabela 7**).

Tabela 7 - Características demográficas dos pacientes ambulatoriais participantes do estudo.

Nº LAPEVI	Naturalidade	Procedência	Profissão/ocupação	Sexo	Idade
70 H	Maceió/AL	Maceió/AL	Vendedora	F	40
75 H	Maceió/AL	Maceió/AL	Pedreiro	M	42
77 H	Passo do Camaragibe/AL	Maceió/AL	Aposentada	F	79
79 H	Maceió/AL	Maceió/AL	Mecânico de motocicleta	M	43
84 H	Maceió/AL	Maceió/AL	Militar	M	19
85 H	Maceió/AL	Maceió/AL	Estudante	F	14
86 H	Itabaiana/PB	Maceió/AL	Doméstica	F	43
87 H	Porto Calvo/AL	Maceió/AL	Aposentada	F	79
88 H	Itatuba/PB	Maceió/AL	Aposentada	F	71
92 H	Messias/AL	Maceió/AL	Do lar	F	48
93 H	Maceió/AL	Maceió/AL	Estudante	F	23
96 H	Quipapá/PE	Maceió/AL	Do lar	F	22
97 H	São José da Lage/AL	Maceió/AL	Agente de endemias	F	53
98 H	Olho D'Água das Flores	Maceió/AL	Estudante	F	27
99 H	São José da Lage/AL	Maceió/AL	Porteiro	M	52
100 H	Maceió/AL	Maceió/AL	Estudante/Comerciário	M	42

Fonte: Autora, 2013.

Os pacientes procedentes de Coruripe tiveram a faixa etária semelhante a dos pacientes hospitalares, entre 20 e 30 anos, procedência homogênea, predominância do sexo masculino 8 (72,7 %), e a maioria era composta de trabalhadores rurais (72,7 %) (Tabela 8).

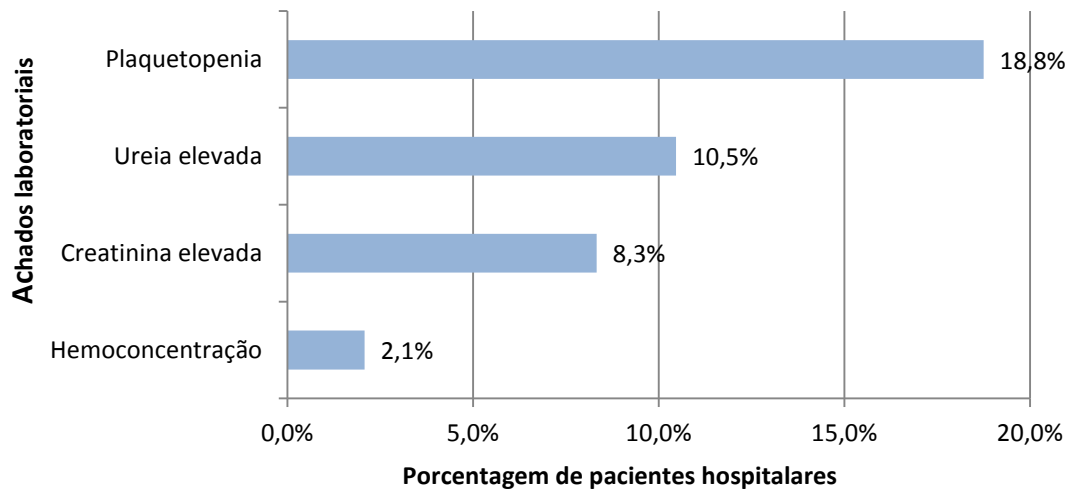
Tabela 8 - Características demográficas dos pacientes de Coruripe participantes do estudo.

Nº LAPEVI	Naturalidade	Procedência	Profissão/ocupação	Sexo	Idade
2 H	São José da Tapera/AL	Coruripe/AL	Cultivador de cana-de-açúcar	M	19
3 H	Serra Talhada/PE	Coruripe/AL	Cultivador de cana-de-açúcar	M	19
4 H	São José da Tapera/AL	Coruripe/AL	Cultivador de cana-de-açúcar	M	20
5 H	São José da Tapera/AL	Coruripe/AL	Cultivador de cana-de-açúcar	M	18
6 H	Coruripe/AL	Coruripe/AL	Agricultor	M	-
7 H	Maceió/AL	Coruripe/AL	Motorista da prefeitura	M	21
8 H	Coruripe/AL	Coruripe/AL	Professora aposentada	F	70
9 H	Coruripe/AL	Coruripe/AL	-	F	2
10 H	Coruripe/AL	Coruripe/AL	Do lar	F	24
11 H	Chã do Pilar/AL	Coruripe/AL	Trabalha com bombas d`água	M	56
12 H	Coruripe - AL	Coruripe/AL	Marceneiro	M	25

Fonte: Autora, 2013.

Dos 48 pacientes hospitalares 9 (18,75%) apresentaram plaquetopenia (plaquetas <150 000/ mm), 5 (10,47%) apresentaram ureia elevada (> 45 mg/dl), 4 (8,33 %) apresentaram creatinina elevada (> 1,3 md/dl) e 1 (2,08 %) teve hemoconcentração (hematócrito > 45%) (**Figura 11**). Os pacientes ambulatoriais não realizaram exames complementares para fins de diagnóstico e os de Coruripe tinham apenas comoexames complementares disponíveis os testes para dengue (NS1) e H1N1 (*Influenzavirus* tipo A).

Figura11 - Achados laboratoriais sugestivos de hantavirose dos pacientes hospitalares



Fonte: Autora, 2013.

Em 20 casos hospitalares com radiografia de tórax solicitada como exame diagnóstico, 100% apresentaram alterações, sendo que apenas um apresentou infiltrado bilateral difuso (em destaque no **Quadro 2**). Os aspectos radiológicos de cada um dos 20 casos são mostrados no **Quadro 2**. Os pacientes provenientes do ambulatório e de Coruripe não possuíram esses dados.

Quadro 2 - Principais alterações radiológicas encontrados nos pacientes suspeitos de hantavirose.

RESULTADOS DOS LAUDOS DOS Rx
1H: Condensações em bases pulmonares com áreas de cavitações mais acentuadas. Tomografia: Sugestivo de sarcoidose.
26H: Condensações de padrão alveolares nos lobos médio e língula e nos lobos inferiores. Hilos anatômicos. Volume cardíaco normal.
27H: Densidade heterogênea em todo hemi tórax direito, com irregularidades sugestivas de broncograma aéreo. Obliteração do seio costofrênico direito, com densidade se estendendo até lobo inferior direito, sugerindo derrame pleural. Pulmão esquerdo com densidade em terço inferior. Área cardíaca aumentada. Desvio mediastino para lado esquerdo. Velamento hemi tórax direito - área de difícil avaliação. Velamento do hemi tórax direito. Pulmão esquerdo transparência normal. Tomografia Tórax: conclusão: empiema pleural no hemi tórax direito.

28H: Obliteração do seio costofrênico. Área cardíaca aumentada. Aorta discretamente alongada. Pulmões de transparência normal.

29H: Condensação dispersa do pulmão direito. Imagem hipertransparente. Área cardíaca normal. Condensação e áreas de cavitação no 1/3 superior pulmão direito.

30H: Aumento área cardíaca. Borramento dos seios costofrênicos. Imagem ovalada hipercaptante em nível hidroaéreo (abcesso). Infiltrado em 1/3 hemi tórax esquerdo (inferior). Obliteração dos seios costofrênicos, aumento do coração e condensação em ambos hemi tórax.

31H: Hipoinflação pulmonar. Opacidade heterogênea pulmão esquerdo e direito. Hilos anatômicos. Aorta alongada- atropenia. Avaliação prejudicada do volume cardíaco.

32H: Opacidades mal definidas para hilos esquerdo e na lúgula. Hilos proeminentes. Seios costofrênicos livres. Volume cardíaco normal.

34H: Infiltrado alveolar difuso.

38H: Pulmão esquerdo transparente. Área cardíaca sem alteração. Pulmões hipoinflados. Condensações nos 2/3 superiores e base da região pericárdica e mais discreta na região península esquerda. Avaliação cardíaca prejudicada. Após Raio X de tórax mantém opacidade hemi tórax direito e sinais de derrame bilateral.

43H: Pulmões transparentes. Seios costofrênicos leves. Volume cardíaco normal. Formação com densidade de partes moles à direita.

45H: Campo pulmonar esquerdo com sinais de destruição difuso e pequeno derrame pleural. Campo pulmonar direito com infiltrado alveolar com distribuição micro nodular difuso.

46H: Pulmões pouco infiltrados. Seios costofrênicos leves. Discreto infiltrado no lobo médio. Volume cardíaco normal.

50H: Com cavitação em base pulmonar direito com reação pleural + infiltrado ventrolateral em lobo inferior esquerdo. Cavitação com líquido em base, infiltrado.

52H: Não possível a análise a esquerda. Padrão pulmonar interstício-alveolar difuso no pulmão direito. Derrame pleural geral à direita. Condensações 1/3 inferior do hemi tórax direito.

56H: Aumento da área cardíaca mais acentuada no ventrículo esquerdo. Consolidação pulmonar no lobo direito (enfisema). Espaçamento pleural latero marginal bilateral.

57H: Extensas condensações alveolares em ambos os pulmões. Opacidade de base pleural em cunha no lobo inferior direito, sugestiva de infarto embólico. Aumento global da área cardíaca. Infiltrado micro nodular difuso compatível com tuberculose.

64H: Pulmões hipoinflados. Condensações alveolares notadamente à esquerda. Seios costofrênicos pouco agudos espontaneamente livres à esquerda. Hilos acianóticos/anatômicos. Aorta sem alteração. Área cardíaca de avaliação prejudicada. Opacidades heterogêneas que sugerem condensações alveolares nas bases pulmonares notadamente à esquerda. Seio costofrênico direito pouco agudo, E obliterado. Hilos anatômicos. Volume cardíaco normal.

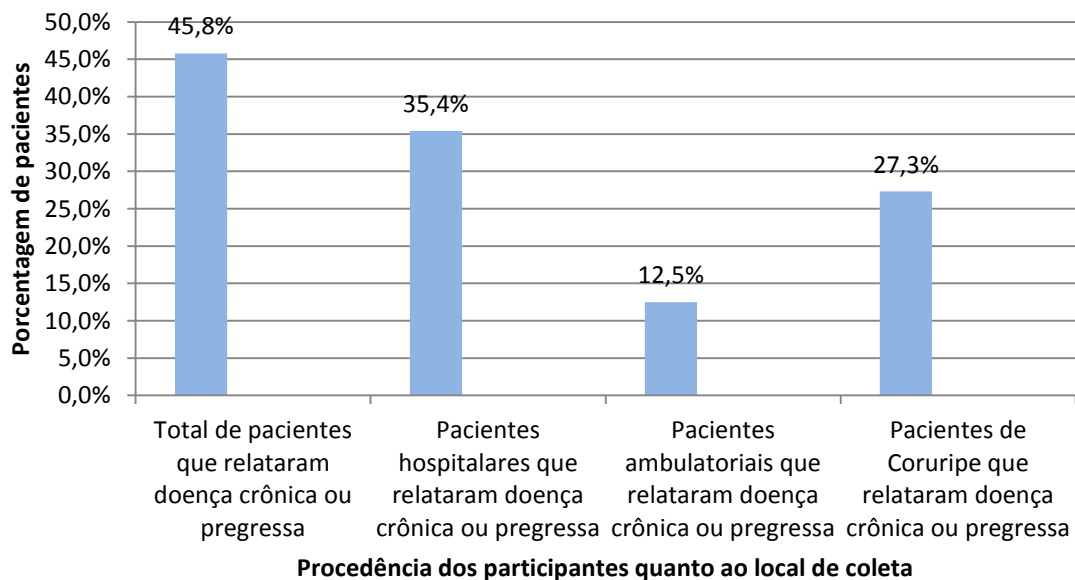
65H: Pulmões hipoinflados. Condensação alveolar notadamente no terço superior do hemi tórax direito. Seios costofrênicos pouco agudos. Aorta alongada. Avaliação prejudicada da área/volume cardíaco. Condensação em 1/3 superior e médio do hemi tórax direito e base esquerda.

67H: Infiltrado bilateral difuso.

Nos pacientes ambulatoriais, devido à escassez de exames complementares e de diagnósticos, foram realizadas a verificação de temperatura, ausculta pulmonar e ausculta cardíaca para associar sinais e sintomas. Todos os 16 pacientes ambulatoriais estavam com febre acima de 38° C e apresentaram AC = RCR em 2T com BNF (ausculta cardíaca ritmo cardíaco regular em 2 tempos com bulhas normofonéticas) e AP = MVU (+) SRA (ausculta pulmonar, murmúrios vesiculares universalmente distribuídos sem ruídos adventícios).

Em relação ao relato de ocorrência de doenças crônicas ou doenças graves no passado dos participantes, do total de indivíduos, 45,8 % (22/75) afirmam ter alguma doença crônica ou ter possuído alguma doença grave no passado (**Figura 12**). Destes, 35,4 % (17/75) são participantes hospitalares que afirmaram ter alguma doença e destes 23,5 % (4/17) afirmaram ter tido doença respiratória grave no passado e 11,7 % (2/17) doença renal grave no passado. Dentre os pacientes ambulatoriais 12,5 % (2/16) afirmaram ter doença crônica, porém não estava associada à doença respiratória ou renal. E por sua vez dentre os pacientes de Coruripe 27,3 % (3/11) afirmaram ter tido doença grave ou ter alguma enfermidade crônica, mas em ambos aspectos não havia associação pulmonar ou renal.

Figura 12 - Informações sobre doenças crônicas e progressas dos pacientes



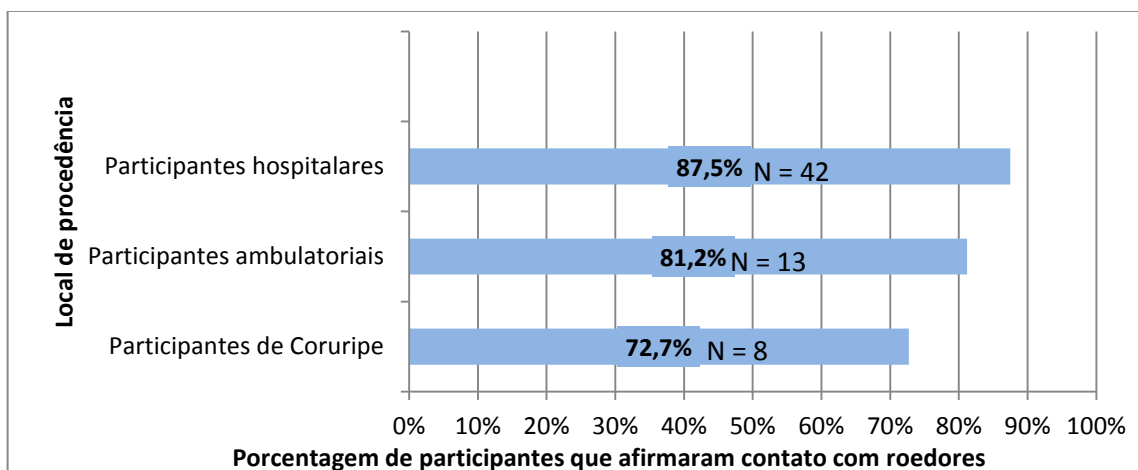
Fonte: Autora, 2013.

Sobre as atividades de risco para contato com roedor, 72,9 % (35/48) dos participantes hospitalares já realizaram pelo menos uma das seguintes atividades que o expõem a contato com roedores: limpeza de sótão, celeiro, telhado, galpão, casa abandonada

ou depósitos; aragem da terra; arrumação de fardos de lã, lenha e capim; moagem ou armazenamento de grãos; desmatamento; colheita e plantio de grãos; restos de colheitas ou lixo caseiro e corte da cana-de-açúcar. Destaca-se que dos pacientes hospitalares 8,3% (4/48) trabalham com a agricultura e 8,3% (4/48) com a reciclagem. Dentre os pacientes ambulatoriais 43,7% (7/16) afirmam ter realizado alguma atividade que os expusessem a roedores, e 6,2% (1/16) trabalha como agente de endemias. Por sua vez dentre os pacientes de Coruripe 90,9% (10/11) afirmam já ter realizado alguma atividade de maior exposição 45,4% (5/11) têm como atividade laboral a agricultura.

Em relação a histórico de contato com roedores, seja o contato na forma de visualização de fezes ou urina, ou na forma de ter matado o roedor ou até mesmo ter sido mordido ou se alimentado, todos os três grupos apresentaram um elevado índice de contato com roedores. Dentre os participantes hospitalares 87,5 % (42/48) afirmaram ter tido contato com roedores, sendo que dois foram mordidos e um se alimentou (**Figura 13**). Ainda neste mesmo grupo. Dentre os que afirmaram não possuírem contato com roedor, havia uma recém-nascida (paciente 67H) cuja investigação estava baseada na possibilidade de transmissão vertical, uma vez que a mãe da mesma (paciente 66H; que também teve seu material sanguíneo coletado) teve contato com roedores durante o período gestacional (**Tabela 6 e Quadro 2**). Dos pacientes ambulatoriais 81,2% (13/16) afirmam ter contato com roedores (**Figura 13**). Por sua vez dos pacientes de Coruripe 72,7% (8/11) afirmaram ter tido contato com roedores (**Figura 13**). Daqueles que afirmaram ter matado roedores (n=18 do grupo hospitalar; n=5 do grupo ambulatorial; n=2 do grupo de Coruripe), as formas utilizadas para matar os animais foram: à pauladas, chinelada, uso de veneno, uso de ratoeiras, à pedradas, pisada e esmagado com a mão.

Figura 13 -Contato com roedores dos participantes do estudo.



Durante a entrevista padrão foram mostradas aos participantes fotografias de espécies de roedores conhecidas de transmitirem a hantavirose (roedores silvestres), assim como de outras espécies não transmissoras do vírus (roedores urbanos). A espécie *Mus musculus* (camundongo doméstico) foi reconhecida por 17 (35,4%) dos pacientes hospitalares, 1 (6,2%) paciente ambulatorial e por 1 (9,1%) do paciente de Coruripe. O *Rattus norvegicus* (rato marrom) foi identificado por 5 (10,4%) dos pacientes hospitalares e o *Rattus rattus* (rato de telhado) por 1 (2,1%) paciente hospitalar, sendo todas essas espécies não transmissoras do hantavírus no Brasil. Espécies sabidamente transmissoras do vírus foram identificadas pelos participantes, em menor número, tais como: *Akodon cursor* (ratinho-da-mata) por 4 (8,3%) dos pacientes hospitalares e 1 (9,1%) paciente de Coruripe; *Necomys lasiurus* (rato do rabo peludo) por 4 (8,3%) pacientes hospitalares; e *Oligoryzomys negripes* (ratinho-do-arroz) por 2 (4,2%) pacientes hospitalares.

Quando questionados sobre viagens para outros estados, 33,3% (16/48) dos pacientes hospitalares afirmaram ter ido para outros locais fora de Alagoas, sendo os estados de Pernambuco, São Paulo, Sergipe e Bahia os mais citados. Dentre os pacientes ambulatoriais 4,2% (2/16) afirmam ter saído do estado e 9,1% (1/11) dentre os pacientes de Coruripe.

6.1 Análise isolada dos participantes que foram sororreagentes para Ig anti hantavírus

Dos 75 sujeitos participantes do estudo 5 (6,67%) foram reagentes para anticorpos IgG anti hantavírus, sendo que destes, 4 (80%) foram provenientes de unidades de atendimento ambulatorial e 1 (20%) de internamento hospitalar. Em relação à idade dos 5 pacientes IgG positivos, os participantes tinham entre 20 e 53 anos, sendo 3 do sexo feminino e 2 do sexo masculino (os dados estão resumidos na **Tabela 9**).

A análise semiquantitativa (titulação dos soros) dos anticorpos IgG anti hantavírus nas amostras séricas reagentes variou de 200 a 400. Dois destes pacientes tiveram mais de uma amostra de soro coletadas, com intervalo de 7 dias entre a primeira e a segunda amostra, e de 60 dias entre a segunda e a terceira (somente para o paciente 27H). Os demais recusaram-se a doar a segunda amostra de sangue.

Quando questionados sobre contato com roedores 80% (4/5) referiram ter tido algum contato com roedores. E no que se refere ao histórico de viagens para outros estados, 2 sujeitos, ambos do sexo feminino, afirmaram já ter viajado para fora de Alagoas, tendo sido para Paraíba e para Pernambuco.

Todos os 5 pacientes IgG positivos nasceram em Alagoas, 2 (40%), nasceram na capital Maceió, 1 (10%) nasceu em Arapiraca, 1 em Messias(10%) e 1 (10%) em São José da Lage .

Em relação às atividades laborais dos indivíduos que foram sororreagentes, apenas 1 (20%) trabalhava na agricultura, os demais trabalhavam no comércio, em casa, estudavam, possuindo um estilo de vida urbano.

Os cinco pacientes sororreagentes para IgGanti -hantavírus tiveram seus perfissuscintamente descritos na tabela 9, assim como o relato de doenças pregressas, seja em passado recente ou tardio e o seus contatos com roedores (**Tabela 9**).

Tabela 9 -Resumo dos dados dos cinco pacientes do estudo que foramIgG positivos para hantavírus.

Nº paciente	Local de internação	Número de amostras	Titulação	Idade	Sexo	Contato com roedores	Ocupação profissional	Viagens para outros estados	Doenças pregressas
27 H	H.E.H.A.	3	200,200,400	20	M	Não	Trabalhador rural	Não	Não
92 H	M.P.S. Jacintinho	1	200,200	48	F	Sim	Do lar	Sim	Sim Psoríase
93 H	M.P.S. Jacintinho	1	200	24	F	Sim	Estudante	Não	Não
97 H	M.P.S. Jaqueira	1	200	53	F	Sim	Agente de endemias	Sim	Não
100 H	M.P.S. Jaqueira	1	200	26	M	Sim	Estudante/ comerciário	Não	Não

Fonte: Autora, 2013.

7 DISCUSSÃO

A detecção de casos de infecção aguda por hantavirose na Região Nordeste acontece desde 1996, com 14 casos confirmados até o ano de 2012 que correspondem a 0.89% dos casos ocorridos até hoje no Brasil. Contudo, alguns estados dessa Região não possuem registro de ocorrência da síndrome cardiopulmonar por hantavírus (SCPH), incluindo Alagoas, e por isso, este trabalho buscou investigar se tal enfermidade poderia também estar ocorrendo no estado e, a partir do diagnóstico laboratorial da mesma, intentava-se descrever o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes acometidos.

A hantavirose vem recebendo notoriedade em todo o mundo vista o aumento o número de casos e de notificações de casos confirmados e suspeitos dessa enfermidade. Em geral, os estudos sobre hantavírus são realizados em localidades onde já ocorreu a notificação de casos, sendo escasso o estudo em locais onde a SCPH não foi registrada (CHIORATTO et al., 2010). Assim, neste estudo foram realizadas buscas ativas em indivíduos hospitalizados e ambulatoriais que, a despeito da suspeita clínica inicial para outras enfermidades, possuíam critérios clínicos que se enquadravam nos critérios de caso suspeitos de hantavirose (**Tabela 2 e 5**), segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2010) e segundo CAMPOS e cols. (2009). Apesar disso, nos 75 indivíduos incluídos neste estudo, nenhuma amostra apresentou anticorpos da classe IgM específicos, o que fecharia diagnóstico de uma infecção aguda por hantavírus (FIGUEIREDO e FOSTER, 2000).

Salientando que em nosso estado há muitas causas morte, que segundo os últimos dados fornecidos pelo ministério da saúde pela plataforma do DATA SUS, no ano de 2012 foram registradas 2.082 mortes devido a doenças do aparelho circulatório, aparelho respiratório com causas indeterminadas, e com achados laboratoriais anormais. Vale lembrar aqui, que a hantavirose é uma doença aguda grave associada a um rápido início de insuficiência respiratória aguda e choque cardiogênico, levando o indivíduo a óbito (JONSSON et al., 2010).

A procedência dos participantes do estudo foi de acordo com o atendimento que receberam (**Tabela 2**), onde se distribuiu em pacientes hospitalares, aqueles que tiveram a necessidade de internamento; pacientes ambulatoriais, aqueles que realizaram apenas consultas em mini prontos socorros e retornaram ao seu domicílio e os pacientes de um surto de doença respiratória de Coruripe.

Apenas uma paciente (RN 67H, filha da paciente 66H cuja hipótese estava baseada em uma possível transmissão vertical), dentre os pacientes hospitalares ou ambulatoriais deste

estudo e de 11 pacientes de um surto de doença respiratória de Coruripe (**Tabela 5**) tiveram a hantavirose como suspeita inicial. Sabe-se, contudo, que podem ocorrer casos de hantavirose sem o diagnóstico inicial ser a hantavirose (SCHMIDT et al., 2005).

Desde 2004 o Ministério da Saúde lançou cartilhas e materiais de apoio para os profissionais realizarem diagnóstico diferencial e atentarem para hantavirose quando a suspeita clínica forem outras doenças de origem infecciosa como leptospirose, influenza, dengue e febre amarela, doenças por Adenovírus, malária, pneumonias (virais, bacterianas, fúngicas e atípicas), septicemias, doenças não infecciosas – abdômen agudo de etiologia variada, síndrome da angústia respiratória (SARA), edema agudo de pulmão (cardiogênico), pneumonia intersticial por collagenopatias (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide); doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a fim de que a partir do diagnóstico diferencial, poder selecionar testes terapêuticos, ou ainda, exames complementares específicos a fim de se obter um diagnóstico final ou de certeza.

A paciente 67H era uma RN que foi considerada com sintomatologia suspeita para hantavirose, devido após seu nascimento em menos de 72 horas ter apresentado infiltrado bilateral difuso e choque não cardiogênico de início abrupto e vindo a óbito após 144 horas após seu nascimento. Ao ser questionada a mãe (paciente 66H), que também teve seu material sanguíneo coletado, relatou ter tido contato com excretas de roedores durante o período gestacional ao varrer sua casa e que no 7º mês de gestação teve uma gripe muito forte, cujos sintomas desapareceram após 20 dias. O binômio mãe/filha tiveram seus materiais coletados, porém ambas foram IgM e IgG negativas para hantavírus.

A sintomatologia apresentada pela criança e o relato da mãe incitou esse raro, porém possível modo de transmissão, a transmissão vertical ou transplacentária. Um estudo francês relatou quem em 2005, uma mulher grávida que apresentava sintomas de gripe teve um filho com angústia respiratória neonatal, trombocitopenia e elevação níveis das enzimas hepáticas, o que sugeriu uma transmissão de hantavírus transplacentária (SCHNEIDER et al., 2009). Digno de nota, outro relato de transmissão vertical já foi descrito na literatura (LEE, 1989).

Dentro destes três grupos foram encontradas diferenças nas variáveis demográficas, sintomática e social. Como esperado, os pacientes hospitalares tiveram os sintomas mais graves (**Figura 8**), enquanto que os pacientes ambulatoriais apresentaram sintomas mais brandos (**Figura 9**) e por sua vez, os pacientes oriundos de Coruripe que apresentaram sintomas semelhantes ao da influenza (**Figura 10**).

Com relação às variáveis demográficas e sociais os três grupos apresentaram particularidades distintas. Nos pacientes hospitalares houve a predominância dos pacientes jovens e homens (**Tabela 6**), ressaltando os achados descritos na literatura que o maior acometimento da doença é no sexo masculino, em idade produtiva, devendo-se a maior exposição desse grupo aos fatores de risco para a doença tais como a atividade laboral, pesca, caça, acampamento ou outras atividades que estreitam o contato do homem com roedores silvestres (FERREIRA, 2003).

Os pacientes ambulatoriais tiveram a faixa adulta como majoritária, talvez pela dificuldade de acesso das demais faixas etárias, crianças e adultos, aos serviços de saúde em nosso estado, atividades laborais variadas e que expõe menos esses indivíduos ao contato com roedores, com predominância do sexo feminino, e locais de procedência homogêneo (**Tabela 7**). Na amostra do grupo ambulatorial estudada observou-se que a proporção de mulheres em relação aos homens incluídas no estudo é maior. Isso poderia ser explicado, levando-se em conta que as mulheres possuem um maior conhecimento sobre as doenças e, desta maneira, são mais atentas ao aparecimento de sinais e sintomas, além de procurarem mais os serviços de saúde do que os homens (PEREIRA et al., 2011).

Na população de Coruripe a faixa etária também foi de adultos jovens, do sexo masculino e com ocupações favoráveis ao contato com roedores silvestres (**Tabela 8**). Estudos sul-americanos relatam que a população masculina com menos de 30 anos tem maior risco para infecção por hantavírus (MÁTTAR e PARRA, 2004; FERRER, 1998).

Na população entre 10 – 19 anos dos participantes hospitalares, podemos verificar que alguns já exercem algum tipo de atividade remunerada, o que aumenta a exposição às doenças e o contato com roedores. Dados do IBGE mostram que no Estado, o número de crianças e adolescentes em situação de trabalho infantil em 2010 era de 63.704, ou seja, menores de 18 anos, lembrando que de acordo com o Estatuto da Criança e do Adolescente, (BRASIL, 1990) até os 13 anos de idade, o trabalho é totalmente proibido no Brasil. Exceto após os 14 anos na condição de aprendiz e após os 16 que não seja em atividade insalubre, perigosa, penosa ou em horário noturno a partir das 22h. É sabido também a existência do trabalho precocemente forçado em Alagoas.

Apesar dos sintomas compatíveis com a SPCH, os pacientes hospitalares, para os quais havia dados de achados laboratoriais disponíveis, não apresentaram um perfil típico daquele esperado na hantavirose, tais como hemoconcentração, trombocitopenia, leucocitose e presença de linfócitos atípicos (CAMPOS et al., 2003). Contudo, parte das alterações laboratoriais encontradas poderia ser vistas também em um paciente com SPCH, tais como

aumento dos níveis de creatinina, plaquetas com taxas menores de 150.000 plaquetas/mm³, hemoconcentração e ureia elevada (**Figura 11**).

Os achados radiográficos disponíveis em 20 casos (**Quadro 2**) fez incitar a suspeita de hantavirose devido ao comprometimento pulmonar causado pela síndrome pulmonar e cardiovascular pelo hantavírus, embora em apenas um paciente (**Quadro 2, em destaque**) havia o padrão radiológico encontrado na SCPH, que é infiltrado bilateral difuso (FIGUEIREDO e FOSTER, 2000; CAMPOS, 2009; SALIL e PRAKASH, 2007).

Os achados radiográficos típicos da SCPH são devido à infiltração no tecido pulmonar e cardíaco por linfócitos T e macrófagos, que levam ao aumento da permeabilidade dos vasos e extravasamento plasmático para os interstícios alveolares (MORI et al., 1999; SAGGIORO et al., 2007). Estas células ativadas produzem citocinas que atuarão diretamente sobre o endotélio vascular e estimulam macrófagos a produzirem mais citocinas como, o fator de necrose tumoral, interleucina-1 e interferon-gama (BORGES et al., 2006). O aumento da permeabilidade vascular com maciça transudação de líquidos para o espaço alveolar, desencadeia edema pulmonar e insuficiência respiratória aguda (FERREIRA, 2003). O choque que ocorre na SCPH é decorrente da hipovolemia grave e depressão miocárdica (FERREIRA, 2003; SAGGIORO et al., 2007). Segundo BOROJA (2002) a caracterização e o reconhecimento das alterações radiológicas da SCPH são importantes na identificação e auxiliam, ainda, na determinação do prognóstico da síndrome.

Referente a doenças crônicas e progressas dos pacientes (**Figura 12**), nenhum paciente se referiu a uma doença respiratória ou renal. Dentre os pacientes IgG positivos apenas um possui doença crônica (**Tabela 9**) e que não tem nenhuma característica respiratória ou renal, o que pode ajudar a reforçar a hipótese de que um hantavírus não patogênico, já identificado em outros locais no Brasil (ROSA et al., 2005) possa estar circulando em Alagoas.

Outros estudos também fazem referência a pacientes oligoassintomáticos (que apresentaram sintomas brandos ou nenhum sintoma), como o de ZAVASKY (1999) que demonstrou em dois estudos de caso realizados nos estados de Utah e Califórnia nos Estados Unidos que em comparação com surtos anteriores, o surto de 1998-1999 mostrou uma maior proporção de pacientes que não apresentaram a manifestação de edema pulmonar e, portanto, não atende à definição de caso para SCPH. Um estudo recente realizado no Panamá demonstrou que indivíduos tiveram febre por hantavírus, sem terem evoluído para insuficiência respiratória, e sem evidência de edema pulmonar (ARMIEN, 2013).

FERREIRA (2003) em seu artigo de revisão corrobora com os casos oligoassintomáticos quando relata que infecções subclínicas ou oligoassintomáticas não se mostram incomuns, apesar de, classicamente, a evolução clínica dividir-se em cinco fases (febril, hipotensiva, oligúrica, diurética e convalescença) esses períodos podem superpor-se e, nos casos leves, nem mesmo ocorrer. Assim, nossos achados de indivíduos sororeagentes para IgG anti-hantavírus e sem histórico de doença respiratória grave podem sugerir que casos de infecção oligoassintomática ou assintomática estão ocorrendo em Alagoas. Porém é sabido que a infecção por hantavírus deixa memória imunológica humoral prolongada (BHARADWAJ et al., 2000; YE et al., 2004).

O questionamento sobre se o indivíduo pesquisado tem ou teve patologias graves no passado é importante pelo fato de já ter sido descrito que ocorre uma ativação policlonal do sistema imune em doenças crônicas, como a doença de Chagas e leishmaniose conforme estudos de MINOPRIO (2001), o que pode levar à produção de anticorpos de reatividade cruzada, gerando falsos positivos no teste de ELISA para pesquisa de anticorpos. Levando também em consideração que Alagoas é uma região endêmica tanto para Chagas quanto para leishmaniose (PEDROSA e ROCHA, 2004), testes para reatividade cruzada entre a proteína recombinante do hantavírus utilizada nos testes de ELISA desta pesquisa foram realizados em amostras séricas de pacientes com Chagas e leishmaniose e tiveram alguns resultados positivos. (SANTOS-JÚNIOR et al., 2011; SANTOS et al., 2012).

Essas constatações são importantes porque, embora não se tenha encontrado casos de SCPH, 87,5 % 81,2%, dos participantes hospitalares e ambulatoriais, respectivamente, afirmaram ter tido contato com roedores, o que sugere uma população com risco potencial para a infecção por hantavírus. Além disso, os sintomas apresentados pelos indivíduos estudados, os quais levaram a considerá-los como casos suspeitos de hantavirose, corroboram o que a literatura descreve como sintomatologia sugestiva para hantavirose (TAPIA et al., 1997; FERREIRA, 2003; FIGUEIREDO et al., 2001). Nota-se, portanto, que devido à ausência de notificação prévia para SCPH em Alagoas, esta doença não é considerada na suspeita inicial de internamento dos pacientes, a despeito do perfil epidemiológico compatível.

A respeito das atividades de risco descritas pelos participantes do estudo, corroboram com as descritas na literatura e que expõe o indivíduo ao contato com os roedores e suas excretas. De acordo com BRASIL(2010) são consideradas situações de risco para a hantavirose locais quando frequentados pelo paciente o exponha ao contato direto e/ou presença de roedores silvestres vivos/mortos ou suas excretas/vestígios (fezes, urina e/ou

cheiro de urina), como locais abandonados, plantio, desmatamento e locais onde se manuseiam grãos.

NUNES et al. (2011) sustentam que a hantavirose é considerada uma doença relacionada ao trabalho e os grupos de risco são constituídos por trabalhadores expostos ao contato com roedores e suas excretas. MORALES (2008), por sua vez, diz que a transmissão da hantavirose para o homem acontece por exposição direta, indireta ou acidental às secreções ou excretas desses animais, entre outros mecanismos infrequentes. Assim, consideram-se sob risco os trabalhadores rurais, encanadores, garis de limpeza pública, trabalhadores portuários, estivadores, pescadores, militares, escoteiros e indivíduos com atividades recreacionais no campo.

O perfil dos pacientes de hantavirose tem se mantido nos últimos anos, assim como os antecedentes epidemiológicos e as condições de exposição. Além da pesquisa para anticorpos de infecção aguda (IgM) foi realizada pesquisa para anticorpos de memória (IgG). Estudos de prevalência de anticorpos IgG são úteis para identificar populações e locais em risco, monitorar as mudanças na incidência, e centrar os limitados recursos da saúde pública (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Pesquisas sorológicas que visem determinar se ocorre o aumento na soroprevalência de anticorpos para hantavírus nas populações humanas poderiam trazer informações úteis, visto que, a agroeconomia tem enfatizado cada vez mais a monocultura de arroz e cana de açúcar, que são favoráveis aos roedores (ARMIEN et al., 2011). Um estudo que exemplifica tal situação foi realizado no Panamá, no qual inquéritos repetidos para pesquisa de IgG anti-hantavírus foram realizados nos mesmos indivíduos com intervalo de seis anos, e encontrou-se que a maioria dos indivíduos que soroconverteram tiveram infecções por hantavírus leves ou totalmente assintomáticas (que não progrediram para SCPH), revelando uma maior extensão desta zoonose do que demonstram apenas os casos de SCPH naquela região (ARMIEN et al., 2011).

O achado dos anticorpos de memória imunológica (classe IgG) em cinco indivíduos dos 75 que foram incluídos na pesquisa (Tabela 3) embora nenhum tenha tido caso de SCPH nem de HFRS, a pesquisa reforçou as evidências da circulação do hantavírus em Alagoas, relatadas em um estudo anterior de nosso grupo (SANTOS JÚNIOR, 2012). Esses dados são de fundamental importância para que o corpo médico realize diagnóstico diferencial e suspeitem da hantavirose durante suas consultas. Já foi demonstrado em estudo realizado na região de Ribeirão Preto (onde a SCPH é bem conhecida e prevalente) que o fato de o médico

não suspeitar da doença é associado de modo significativo a um mau prognóstico para o paciente (CAMPOS et al., 2008).

A maioria dos pacientes IgG positivos eram de procedência ambulatorial (**Tabela 9**) e ao contrário do esperado a grande maioria da positividade das infecções progressiva por hantavírus foram nos indivíduos com residência urbana e que não exerciam nenhuma atividade rural, sugerindo que em Alagoas, tanto na cidade como no campo, podem ter o vírus circulando. As atividades laborais dos pacientes IgG positivos não é ratificada pelos achados mais comuns descritos na literatura. SOUZA e cols. em 2011 descreveu uma maior prevalência em trabalhadores agrícolas provavelmente pelo contato com roedores infectados por hantavírus durante as suas tarefas diárias e se tornar infectado.

Sobre o histórico de viagens para outros estados dos participantes IgG positivos do estudo (**Tabela 9**), apenas dois indivíduos relataram ter viajado para outros estados, porém os estados descritos também não possuem casos registrados para infecção aguda por hantavírus, sendo que este dado é importante porque através deste relato podemos afirmar que em pelo menos três dos indivíduos sororreagentes para IgG, a infecção com hantavírus no passado foi autóctone.

O fato de ser uma população com atividade íntima com o ambiente rural pelo perfil econômico da cidade poderia sugerir o contato destes moradores com roedor silvestre sem que o indivíduo tomasse consciência do mesmo bem como, da transmissão do hantavírus. Portanto, é provável que a exposição desta população ao fator de risco para infecção por hantavírus tenha ocorrido de maneira fortuita e despercebida.

O ministério da saúde (2012) afirma que a prevenção das hantaviroses baseia-se na utilização de medidas que impeçam o contato do homem com os roedores silvestres e suas excretas. As medidas de controle devem conter ações de combate aos reservatórios para manter a área livre da presença desses animais, como, por exemplo, roçar o terreno em volta da casa, dar destino adequado aos entulhos existentes, manter alimentos estocados em recipientes fechados e à prova de roedores, além de outras medidas que impeçam a interação entre o homem e roedores silvestres, nos locais onde é conhecida a presença desses animais. Além disso, a urbanização de áreas rurais faz com que bairros que estejam localizados próximos a matas ou áreas de várzea sejam invadidos por ratos fugitivos de regiões inundadas de várzea durante o período de chuvas torrenciais.

FIGUEIREDO e FOSTER (2000) afirma que é importante ressaltar que a compreensão do problema das hantaviroses e da SCPH envolve diferentes áreas do conhecimento, relaciona-se com a meteorologia, a modificação do meio ambiente e o cultivo

agrícola que determinam o aumento das populações de roedores silvestres. A expansão desta zoonose passa pela forma como os lavradores e agricultores trabalham e entram em contato com as excretas de roedores para se infectarem, até o modo como esses pacientes são atendidos nos postos de saúde e hospitais. Além disso, fatores ambientais que aumentam o deslocamento de roedores para as residências ou arredores como queimadas, enchentes, alagamentos, entre outros, causam alterações climáticas e fenômenos naturais periódicos com reflexos diretos na população de roedores aumentando o risco de infecção do ser humano.

Neste estudo foi observado que diante da falta de história clínica e de um exame físico bem executado, além de uma admissão mal registrada, podem não ter sido anotados sinais e sintomas primordiais para se suspeitar da doença. Isto, principalmente nos pacientes ambulatoriais, que em sua grande maioria, após o atendimento, fica sem um diagnóstico definitivo e não dispõem de exames laboratoriais e radiográficos para fins de descarte ou comprovação de doenças.

Os achados do presente estudo são importantes porque nos levam a concluir que há a circulação do hantavírus no estado, já corroborado com outros dois trabalhos realizados pelo nosso laboratório (SANTOS-JÚNIOR, 2012; MEDEIROS, 2013) em diferentes populações, e que este pode estar causando doenças oligoassintomáticas em nosso estado.

8 CONCLUSÕES

- ✦ Diante da escassez de história médica e de uma admissão bem registrada, sinais e sintomas primordiais para se suspeitar da doença, como dispneia e febre, estão sendo deixados de ser anotados, principalmente de pacientes ambulatoriais.

- ✦ Casos agudos de hantavirose não foram encontrados durante o período de dois anos do estudo dos pacientes que possuíam quadro clínico sugestivo de hantavirose;

- ✦ Casos reagentes para anticorpos IgG anti hantavírus em pacientes alagoanos, que relataram nunca ter viajado para fora do estado, sugerem que há a circulação de hantavírus autóctone em Alagoas.

- ✦ Não foi possível associar as doenças prévias relatadas pelos cinco participantes soropositivos com infecção por hantavírus e / ou doença.

- ✦ A infecção por hantavírus é muitas vezes sub diagnosticada devido à sua rápida progressão, sendo fundamental divulgar a hantavirose entre os profissionais da saúde, a fim de suspeitarem clinicamente de casos pulmonares, cardíacos e renais de evolução abrupta sem diagnóstico causal definido.

- ✦ Como perspectiva futura, realizar divulgação entre profissionais de saúde e continuar o estudo para consolidação da pesquisa, tanto em âmbito hospitalar, quanto na captura de roedores, para pesquisa e identificação do genoma de hantavírus no estado.

REFERÊNCIAS

- ARMIEN, B.; PASCALE, J.M.; MUÑOZ, C.; LEE, S.J.; CHOI, K.L.; AVILA, M.; CANDIDA, B.; ANIBAL, G.; ARMIEN, F. G.; HJELLE, B.; KOSTER, F. Incidence Rate for Hantavirus Infections Without Pulmonary Syndrome Panama. **Emerg Infect Dis.** 17 out, p. 1936-9. 2011.
- ARMIEN, B.; PASCALE, J.M.; MUÑOZ, C.; MARINÉS, J.; NUÑES, M.; HERRERA, M.; TRUJILLO, J.; SÁNDREZ, D.; MENDOZA, Y.; HJELLE, B.; KOSTER, F. Hantavirus fever without pulmonary syndrome in Panamá. **Am J. Trop. Med.** 2013.
- BHARADWAJ, M.; NOFCHISSEY, R.; GOADE, D.; KOSTER, F.; HJELLE, B. Humoral immune responses in the Hantavirus cardiopulmonary syndrome. **J Infect Dis.** p. 182:43-8. 2000.
- BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO. Boletim 2/2012. Letalidade por hantavirose. Disponível em http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/index.cfm?portal=pagina.visualizarTexto&codConteudo=7646&codModuloArea=783&chamada=boletim-2/2012-_-letalidade-por-hantavirose-_-df. Acesso em: 20 de dez. 2012.
- BORGES, A.A.; CAMPOS, G.M.; MORELI, M.L.; SOUZA, R.L.; AQUINO, V.H.; SAGGIORO, F.P.; FIGUEIREDO, L.T. Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome: immune response and pathogenesis. **Microbes and Infection.** p. 2324 – 2330. 2006.
- BOROJA, M.; BARRIE, J.R.; RAYMOND, G.S. Radiographic findings in 20 patients with hantavirus pulmonary syndrome correlated with clinical outcome. **AJR Am J Roentgenol.** p.178:159-63. 2002.
- BRANDÃO, B.R.; LAZAR, C.A.E.L.; VALLILO, N.G.; GAZOLA, A.C. Hantavirus pulmonary syndrome. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba.** ISSN (impresso) 1517-8242; (eletrônico) 1984-4840. v. 14, n. 4. 2012.
- BRASIL. Lei federal nº 8069, de 13 de julho de 1990. Estatuto da criança e do adolescente. Rio de Janeiro: Imprensa Oficial. 2002.
- BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde – Informes técnicos - Ministério da Saúde. Brasília, 2010. Disponível em www.saude.gov.br. Acesso em: 12 de ago. 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Hantavírus. Brasília, 2012. Disponível em www.saude.gov.br. Acesso em: 20 de mai. 2012.
- BUTLER, J.C.; PETERS, C.J. Hantavírus e síndrome pulmonar por hantavírus. **Clin. Infect. Dis.** 19:387-395. 1994.
- CALDAS, E.P. Hantavírus. Portal da saúde – SUS. 2012. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1558. Acesso em: 12 de dez. 2012.

CAMPOS, G.M.; MORO DE SOUSA, R.L.; BADRA, S.J.; PANE, C.; GOMES, U.A.; FIGUEIREDO, L.T. Serological survey of hantavirus in Jardimópolis county, Brazil. **J Med Virol.** v. 71, p. 417-422. 2003.

CAMPOS, G.M.; BORGES, A.A.; MORELI, M.L.; BADRA, S.J.; SOUZA, R.L.M.; FIGUEIREDO, G.G.; FIGUEIREDO, L.T.M. Fatores prognósticos na síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus na região de Ribeirão Preto/SP, Brasil. [Abstract]. **Anais Livro de Resumos do II Workshop Nacional sobre Pesquisas Aplicadas em Hantavírus.** Cuiabá, p. 31. 2008.

CAMPOS, G.M.; BORGES, A.A.; BADRA, S.J.; FIGUEIREDO, G.G.; SOUZA, R.L.; MORELI, M.L.; FIGUEIREDO, L.T. Pulmonary and cardiovascular syndrome due to hantavirus: clinical aspects of an emerging disease in southeastern Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop.** 42:282-289 p. 2009.

CASALS, J.; HENDERSON, B. E.; HOOGSTRAAL, H.; JOHNSON, K. M.; SHELOKOV, A.A. A review of Soviet viral hemorrhagic fevers, 1969. **J Infect Dis.** 122, 437–453. 1970.

CHAPMAN, L.E.; ELLIS, B.A.; KOSTER, F.T.; SOTIR, M.; KSUAZEK, T.G.; MERTZ, G.J. et al. Discriminators between hantavirus-infected and -uninfected persons enrolled in a trial of intravenous ribavirin for presumptive hantavirus pulmonary syndrome. **J. Infect. Dis., Chicago.** v.34, n.1, p.293-304.2002.

CHIORATTO, G.T.S.; COSTA, E.C.V.; SOBREIRA, M.; ALMEIDA, A.M.P. Soroprevalência da infecção por hantavírus em roedores do Estado do Ceará, Brasil. **Rev Patol Trop.** p. 39:1-6. 2010.

CHU, Y. K.; MILLIGAN, B.; OWEN, R. D.; GOODIN, D. G.; JONSSON, C. B. Phylogenetic and geographical relationships of hantavirus strains in eastern and western Paraguay. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.** v. 75, n. 6, p. 1127-1134, Dec. 2006.

CLEMENT J.; MAES, P.; LAGROU, K.; VAN RANST, M.; LAMEIRE, N. A unifying hypothesis and a single name for a complex globally emerging infection: hantavirus disease. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis.** p. 31:1–5. 2012.

DA SILVA, M. V.; VASCONCELOS, M. J.; HIDALGO, N. T. R.; VEIGA, A. P. R.; CANZIAN, M.; MAROTTO, P. C. F.; LIMA, V. C. P. Hantavírus Pulmonary Syndrome. Report of the first three cases in São Paulo, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.** p. 39(4): 231-4. 1997.

DATA SUS, 2012. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sih/cnv/nral.def> . Acesso em: 20 de dez. 2012.

EARLE, D. P. Symposium on epidemic hemorrhagic fever. **American Journal of Medicine.** p.16:617- 709.1954.

ENRIA, D.; PADULA, P.; SEGURA, E.L.; PINI, N.; EDELSTEIN, A.; POSSE, C.R.; WEISSENBACHER, M.C. Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. Possibility of person to person transmission. **Medicina (B Aires).** Buenos Aires, v.56, p.709-711. 1996.

FERREIRA, M.S. Hantavíruses. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. jan-fev, p 36(1): 81-96. 2003.

FERRER, J.F.; JONSSON, C.B.; ESTEBAN, E.; GALLIGAN, D.; BASOMBRIÓ, M.A.; PERALTA-RAMOS, M. et al. High prevalence of hantavirus infection in Indian communities of the Paraguayan and Argentinean Gran Chaco. **Am J Trop Med Hyg**. p.59:438-44. 1998.

FERRÉS, M.; VIAL, P.; MARCO, C.; YANEZ, L.; GODOY, P.; CASTILLO, C.; HJELLE, B.; DELGADO, I.; LEE, S. J.; MERTZ, G. J. Andes Virus Household Contacts Study Group. Prospective evaluation of household contacts of persons with hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile. **Journal of Infectious Diseases**. v. 195, n. 11, p. 1563-1571, Jun. 2007.

FIGUEIREDO, L.T.M. ; FOSTER, A. Contribuição ao conhecimento sobre a hantavirose no Brasil. **Informe Epidemiológico do SUS**. 9: 167-178. 2000.

FIGUEIREDO, L. T.; CAMPOS, G. M.; RODRIGUES, F. B. Síndrome pulmonar e cardiovascular por Hantavirus: aspectos epidemiológicos, clínicos, do diagnóstico laboratorial e tratamento. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Brasília, DF.v. 34, n. 1, p. 13-23, jan./fev. 2001.

FIGUEIREDO, L.T.M.; MORELI, M.L.; BORGES, A.A.; FIGUEIREDO, G.G.; BADRA, S.J.; BISORDI, I.; SUZUKI, A.; CAPRIA, S.; PADULA, P. Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay based on Araraquara virus recombinant nucleocapsid protein. **Am J Trop Med Hyg**. v. 81(2), 273-6. 2009.

FISHER-HOCH S.P.; MCCORMICK J.B. Haemorrhagic fever with renal syndrome: a review. **Abstracts on Hygiene and Communicable Diseases**. 60:R1-20. 1985.

FREY, M.T.; VIAL, P.C.; FERRÉS, M. G. Hantavirus prevalence in the IX region of Chile. **Emerg. Infect. Dis.**, Atlanta, v.9, n.7, p.827-832. 2003.

FUNASA. Fundação Nacional de Saúde. **Manual de controle de roedores**. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, 132p.: il. 2002.

GALENO, H.; MORA, J.; VILLARGAR, E.; FERNANDEZ, J.; HERNANDEZ, J.; MERTZ, J.; RAMIREZ, E. First Human Isolate of Hantavirus (Andes virus) in the Americas. **Emerg Infect Dis**. 2002.

GLASS, G.E.; LIVINGSTONE, W.; MILLS, J. N.; HLADY, W. G.; FINE, J. B.; BIGGLER, W.; COKE, T.; FRAZIER, D.; ATHERLEY, S.; ROLLIN, P.E.; KSIAZEK, T. G.; PETERS, C. J.; CHILDS, J. E. Black Creek Canal virus infection in *Sigmodon hispidus* in southern Florida. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, Baltimore, v.59, p.699-703. 1998.

HART, C.A.; BENNETT, M. Hantavirus infections: epidemiology and pathogenesis. **Microbes Infect.**, Paris, v.1, n.14, 1229-1237. 1999.

HINRICHSEN, S.; MEDEIROS DE ANDRADE, A.; CLEMENT, J.; LEIRS, H.M.C.; KENNA, P.; MATTHYS, P. Hantavirus infection in Brazilian patients from Recife with suspected leptospirosis. **Lancet**. p.341:50. 1993.

HOFMANN, J.; FÜHRER, A.; BOLZ, M.; WALDSCHLÄGER-TERPE, J.; MEIER, M.; LÜDDERS, D.; ENDERS, M.; OLTMANN, A.; MEISEL, H.; KRÜGER, D.H. Hantavirus infections by Puumala or Dobrava-Belgrade virus in pregnant women. **J Clin Virol.** Nov;55(3):266-9. doi: 10.1016/j.jcv.2012.07.011. Epub 2012 Aug 9. 2012.

HOWARD, M. J.; DOYLE, T. J.; KOSTER, F. T.; ZAKI, S. R.; KHAN, A. S.; PETERSEN, E. A.; PETERS, C. J.; BRYAN, R. T. Hantavirus pulmonary syndrome in pregnancy. **Clinical Infectious Diseases.** v. 29, p. 1538-1544, Dec. 1999.

ICTV. "Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. 2012.**Ed: King.**ADAMS, A.M.Q.;CARSTENS, M.J.; LEFKOWITZ, E.J. San Diego: Elsevier Academic Press", disponível em: <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?version=2011>. Acesso em: 08 de fev. 2013.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico - Alagoas. Brasília (Recenseamento Geral do Brasil). 2010.

IVERSSON, L.B.; TRAVASSOS DA ROSA, A.P.A.; ROSA, M.D.B. Infecção humana por hantavirus nas regiões sul e sudeste do Brasil. **Revista da Associação Médica Brasileira.** V. 40, p. 85-92. 1994.

IVERSSON, L. **Doença humana por hantavirus.** In R Veronesi, R Focaccia (eds), Tratado de Infectologia, Atheneu, São Paulo, p. 219-228. 1996.

JENISON, S.;HJELLE, B.; SIMPSON, S.; HALLIN, G.; FEDDERSEN, R.; KOSTER, F. Hantavirus pulmonary syndrome: clinical, diagnostic and virologic aspects. **Semin. Resp. Infect.,** Philadelphia, v.10, p.259-269. 1995.

JONES, F. Agência de notícias da Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo, 2013. **Grupo de Ribeirão Preto quer desenvolver vacina contra hantavírus.** Disponível em <http://agencia.fapesp.br/16750>. Acesso em 05/02/2013.

JOHNSON, A.M.; DE SOUZA, L.T.; FERREIRA, I.B.; PEREIRA, L.E.; KSIAZEK, T.G.; ROLLIN, P.E.; PETERS, C.J.; NICHOL, S.T. Genetic investigation of novel hantaviruses causing fatal HPS in Brazil. **J. Med. Virol.** New York, v.59, p.527-535. 1999.

JONSSON, C.B.; FIGUEIREDO, L.T.M.; VAPALAHTI, O. A.A global perspective on Hantavirus ecology, epidemiology and disease. **Clin Microbiol Rev.** V. 23 (2), 412-441. 2010.

KETAI, L.H.; WILLIAMSON, M.R.; TELEPAK, R.J.; LEVY, H.; KOSTER, F.T.; NOLTE, K.B.; ALLEN, S.E. Hantavirus pulmonary syndrome: radiographic findings in 16 patients. **Radiology,** Easton, v.191, p.665-668. 1994.

KRÜGER, D.H.; SCHÖNRICH, G.; KLEMPA, B. Human pathogenic hantaviruses and prevention of infection. **Hum Vaccin.** 2011 June; 7(6): 685–693. Published online June 1. doi: 10.4161/hv.7.6.15197. 2011.

LÁZARO, M. E.; CANTONI, G. E.; CALANNI, L. M.; RESA, A. J.; HERRERO, E. R.; IACONO, M. A.; ENRIA, D. A.; CAPPA, S. M. G. Clusters of Hantavirus Infection, Southern Argentina. **Emerg Infect Dis.** January; 13(1): 104–110. 2007.

LEDNICKY, J.A. Hantaviruses: a short review. **Arch. Pathol. Lab. Med.** Chicago, v.127,p.30-35. 2003.

LeDUC, J. W.; SMITH, G. A.; PINHEIRO, F. P.; VASCONCELOS, P.F.C.; ROSA, E. S. T. Isolation of a virus related to Hantaan Brazilian rats and serologic evidence of its wide distribution in South America. **Amer. J. trop. Med. Hyg**, 34.p. 810-815. 1985.

LeDUC, J.W. Epidemiology of hantaan and related viruses. **Lab. Anim. Sci.**, Joliet, v.37, n.4, p.413-418. 1987.

LEE, H.W.; FRANCÊS, G. R.; LEE, P. W.; BAEK, L. J.; TSUCHIYA, K.; FOULKE, R. S. Observations on natural and laboratory infection of rodents with the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** Baltimore, v.30, p.477-482. 1982.

LEE, H.W.; VAN DER GROEN, G. Hemorrhagic fever with renal syndrome. **Prog. Med. Virol.** Basel, v. 36; 62-102. 1989.

LEE, H. W. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. **Rev Infectious Diseases.** v. 11, p. 864-876. 1989.

LEE, J.S. Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. **Kidney Int.** New York, v.40, Suppl. 35, p.S88-S93. 1991.

LIMONGI, J.E.; COSTA, F.C.; PAULA, M.B.C.; PINTO, R.M.C.; OLIVEIRA, M.L.A.; PAJUABANETO, A.A.; BORGES, A.S.; FERREIRA, M.S. Síndrome cardiopulmonar por hantavírus no Triângulo Mineiro e alto Paraíba, MG 1998-2005; aspectos clínico-epidemiológicos de 23 casos. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** p. 40 (3) 295-299. 2007.

MACNEIL, A.; KSIAZEK, T. G.; ROLLIN, P. E. Hantavirus Pulmonary Syndrome, United States, 1993–2009. **Emerg Infect Dis.** July. 17(7): 1195–1201.doi: 10.3201/eid1707.101306. 2011.

MÁTTAR, S.; PARRA, M. Serologic evidence of hantavirus infection in humans, Colombia. **Emerg.Infect.Dis.**p.10:2263–4. 2004.

MEDEIROS, N. P.T. **Inquéritos sorológicos para hantavírus em Alagoas.** 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Alagoas, Maceió, AL. 2013.

MENDES, W.S.; DA SILVA, A.A.M.; ARAGÃO, L. F.C.; ARAGÃO, N.J.L.; RAPOSO, M.L.; ELKHOURY, M.R.; SUZUKY, A.; FERREIRA, I.B.; SOUSA, L.T.; PANNUTI, C.S. Hantavirusinfection in Anajatuba, Maranhão, Brazil. **Emerg. Infect. Dis.** Atlanta, v.10, n.8, p.1496-1498. 2004.

MEYER, B.J.; SCHMALJOHN, C.S. Persistent hantavirus infections: characteristics and mechanisms. **Trends microbial.**Cambridge, v.8, n.2, p.61-67. 2000.

MILLS, J. N.; KSIAZEK, T. G.; ELLIS, B. A.; ROLLIN, P. E.; NICHOL, S. T.; YATES, T. L.; GANNON, W. L.; CRAIG, E. L.; ENGELTHALER, D. M.; DAVIS, T.; TANDA, D. T.; WYATT-FRAMPTON, J.; NICHOLS, C. R.; PETERS, C. J.; CHILDS, J. E. Patterns of association with host and habitat: Antibody reactive with Sin Nombre virus in small mammals in the major biotic communities of the southwestern United States. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v. 56, n. 3, p. 273-284.1997.

MILLS, J.N. Biodiversity loss and emerging infectious disease: an example from the rodent-borne hemorrhagic fevers. **Biodiversity**. p.7:9–17. 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Doenças Infecciosas e Parasitárias: Guia de Bolso**. Volume 1, 3ª edição, pág. 201 - Ministério da Saúde Brasília/DF. 2012.

MINOPRIO, P. Parasite polyclonal activators: new targets for vaccination approaches? **International Journal for Parasitology**. v. 31, 588-591. 2001.

MOOLENAAR, R.L.; DALTON, C.; LIPMAN, H.B.; UMLAND, E.T.; GALLAHER, M.; DUCHIN, J.S.; CHAPMAN, L.; ZAKI, S.R.; KSIAZEK, T.G.; ROLLIN, P.E. Clinical features that differentiated hantavirus pulmonary syndrome from three other acute respiratory illness. **Clin. Infect. Dis**. Chicago, v.21, p.643-649. 1995.

MORALES, A.E.T. **Soro-epidemiologia da hantavirose em homens de Salvador-Bahia, Brasil**. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP. 2008.

MORI, M. ROTHMAN, A.L.; KURANE, I.; MONTOYA, J.M.; NOLTE, K.B.; NORMAN, J.E.; WAITE, D.C.; KOSTER, F.T.; ENNIS, F.A. High levels of cytokine-producing cells in the lung tissues of patients with fatal hantavirus pulmonary syndrome. **J Infect Dis**. 179: 295-302. 1999.

MURANYI, W.; BAHR, U.; ZEIER, M. Hantavirus infection. **J. Am. Soc. Nephrol**. 16:3669-3679. 2005.

NICHOL, S.T.; SPIROPOULOU, C.F.; MORZUNOV, S.; ROLLIN, P.E.; KSIAZEK, T.G.; FELDMANN, H.; SANCHEZ, A.; CHILDS, J.E.; ZAKI, S.; PETERS, C.J. Genetic identification of a novel Hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness in the southwestern United States. **Science** 262:914-917. 1993.

NICHOL, S.T. Bunyaviruses. In: KNIPE, A.M.; HOWLEY, P.M. **Field's Virology**. 4.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. v.2. p.1603-1633. 1. CD ROOM. 2001.

NOLTE, K.B.; FEDDERSEN, R.M.; FOUCAR, K.; ZAKI, S.R.; KOSTER, F.T.; MADAR, D.; MERLIN, T.L.; MCFEELEY, P.J.; UMLAND, E.T.; ZUMWALT, R.E. Hantavirus pulmonary syndrome in the United States: a pathological description of a disease caused by a new agent. **Hum. Pathol**. Philadelphia, v.26, n.1, p.110-120. 1995.

NUNES-ARAÚJO, F.R.; NISHIOKA, S.D.; FERREIRA, I.B.; SUZUKI, A.; BONITO, F.F.; FERREIRA, M.S. Absence of interhuman transmission of hantavirus pulmonary syndrome in Minas Gerais, Brazil: evidence from a serological survey. **Clin. Infect**. 1999.

NUNES, M. L.; ELKHOORY, A. N. S. M.; PELISSARI, D. M.; ELKHOORY, M. R. Caracterização clínica e epidemiológica dos casos confirmados de hantavirose com local provável de infecção no bioma Cerrado Brasileiro, 1996 a 2008. **Epidemiol. Serv. Saúde**.vol.20 n.4 Brasília. Dec. 2011.

PADULA, P.J.; EDELSTEIN, A.; MIGUEL, S.D.; LÓPEZ, N.M.; ROSSI, C.M.; RABINOVICH, R.D. Hantaviruspulmonarysyndromeoutbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-persontransmissionof Andes virus. **Virology**.New York, v.241, p.323-330. 1998.

PADULA, P.; FIGUEROA, R.; NAVARRETE, M.; PIZARRO, E.; CADIZ, R.; BELLOMO, C.; JOFRE, C.; ZAROR, L.; RODRIGUEZ, E.; MURÚA, R. Transmission study of Andes hantavirus infection in wild sigmodontine rodents. **J. Virol**.Washington, v.78, n.21, p.11972-11979.2004.

PARTANEN, S.; KAHANPAA, K.; PELTOLA, J.; LAHDEVIRTA, J. Infection with the Puumalavírus in pregnancy: case report. **British JournalofObstetricsandGynaecology**.v. 97, p. 274-275. 1990.

PEDROSA, C.M.S.; ROCHA, E.M.M. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de c15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v.37 (4): 300-3004, 2004.

PEREIRA, T.S.S; FREIRE, A.T.; BRAGA, A.D.; PEREIRA, G.W.; BLATT, C.R. BORGES, A.A. Estudo dos efeitos adversos e do efeito protetor da vacina contra influenza em idosos vacinados pela rede pública no município de Tubarão, Estado de Santa Catarina. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**.p.44(1):48-52, jan-fev.2011.

PETERS, C.J.; KHAN, A.S. Hantavirus pulmonary syndrome: the new American hemorrhagic fever. **Clin. Infect. Dis**. Chicago, v.34, p.1224-1231. 2002.

PLYUSNIN, A. Genetics of hantaviruses: implications to taxonomy. **Arch.Virol**.p.147: 665-682. 2002.

RASMUSON, J.; ANDERSSON, C.; NORRMAN, E.; HANEY, M.; EVANDER, M.; AHLM, C. Time to revise the paradigm of hantavirus syndromes? Hantavirus pulmonary syndrome caused by European hantavírus.**Eur. J.Clin.Microbiol. Infect. Dis**. p. 30 (5): 685-690. 2011.

RAYMOND, T.; GORBUNOVA, E.; GAVRILOVSKAYA, I. N.; MACKOW, E. R. Pathogenic hantaviruses bind plexin-semaphorin-integrin domains present at the apex of inactive, bent alphabeta 3 integrin conformers. **Proc. Natl. Acad. SCI. USA**. January; 25, 102(4): 1163-8. 2005.

RIQUELME, R.;RIQUELME, M.; TORRES, A.; RIOSECO, M.L.; VERGARA, J.A.; SCHOLZ, L.; CARRIEL, A.Hantavirus pulmonary syndrome, southern Chile.**Emerg. Infect. Dis**. Atlanta, v.9, n.11, p.1438-1443. 2003.

RIZVANOV, A.A.; VAN GEELLEN, A.G.M.; MORZUNOV, S.; OTTESON, E.W.; BOHLMAN, C.; PARI, G.S.; JEOR, S.C.S. Generation of a recombinant cytomegalovirus for

expression of a hantavirus glycoprotein. **J. Virol.** Washington, v.77, n.22, p.12203-12210. 2003.

ROSA, E.S.; MILLS, J.M.; PADULA, P.J.; ELKHOORY, M.R.; KSIAZEK, T.G.; MENDES W.S. 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 Zoonotic Dis.** p. 5:11–9. doi: 10.1089/vbz.2005.5.11. 2005.

SAGGIORO, F.P.; ROSSI, M.A.; DUARTE, M.I. Hantavirus infection induces a typical myocarditis that may be responsible for myocardial depression and shock in hantavirus pulmonary syndrome. **J. Infect. Dis.** p. 195:1541-1549. 2007.

SALIL, M.; PRAKASH, J. Ocular features of hantavirus infection. **Indian J.Ophthalmol.**Sep-Oct; v. 55, n. 5, p.378–380.2007.

SANTOS, F. M.D.; SANTOS JÚNIOR, J.A.; BARROS, P. A.; FEITOSA, R.C.S.; SILVA, J.; LIMA, M. C.; SABINO, G.S.J.; FIGUEIREDO, L.T.M.; BORGES, A.A. Análise da ocorrência de reatividade cruzada entre anticorpos anti – *Leishmania sp.* e proteína N recombinante do hantavírus *Araraquara* em teste imunoenzimático. In: VII Reunião Regional da Federação de Sociedade de Biologia Experimental. Maceió. **Anais da FeSBE.** 2012.

SANTOS JÚNIOR, J.A. **Pesquisa de anticorpos anti-hantavírus na população do estado de Alagoas.** 2012. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Alagoas, Maceió, AL. 2013.

SANTOS JÚNIOR, J.A.; BARROS, P. A.; FEITOSA, R.C.S.; SILVA, J.; LIMA, M. C.; SABINO, G.S.J.; FIGUEIREDO, L.T.M.; BORGES, A.A. Avaliação da reatividade cruzada entre anticorpos anti - *Trypanosomacruzi* e proteína N recombinante do Hantavírus *Araraquara* em teste imunoenzimático. In: XLVII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2011, Natal. **Anais do Programa oficial do XLVII Congresso da Sociedade brasileira de Medicina Tropical.**P. 419-419. 2011.

SMELTZER, S.C.; BARE, B. G. Brunner&Suddarth: tratado de enfermagem médico-cirúrgica. Volume III. 12ª edição. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan.** 2011.

SONG, JW; GU, S.H.; BENNETT, S.N.; ARAI, S.; POURGER, M.; HILBE, M.; YANAGIHARA, R. Novel hantavirus detected in the Eurasian Common Shrew (*Sorexaraneus*). VII International Conference on HFRS, HPS and Hantaviruses, Buenos Aires, Argentina. **Abstract Book.**p. 35. 2007

SOUZA, W.; MACHADO, M.; MARTINS, A.; FIGUEIREDO, L. T. M.; BOFF, E. Serosurvey of hantavirus infection in humans in the border region between Brazil and Argentina. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** Uberaba, v. 44, n. 2, Apr. 2011 .

SCHMALJOHN, C. S.; NICHOL, S. T. Hantavírus. **Curr. Top. Microbiol. Immunol .** v. 256. 2001.

SCHMALJOHN, C. S.; HASTY, S. E.; DALRYMPLE, J. M.; LEDUC, J. W.; LEE, H. W.; VON BONSDORFF, C. H.; BRUMMER-KORVENKONTIO, M.; VAHERI, A.; TSAI, T. F.;

REGNERY H. L. et al. Antigenic and genetic properties of viruses linked to hemorrhagic fever with renal syndrome. **Science**.p. 227:1041-4. 1985.

SCHMALJOHN, C.S.; PATTERSON, J.L. Bunyaviridae and their replication. In: FIELDS, B.N.; KNIPE, D.M. *Fundamental Virology*. 2.ed. **New York: Raven Press**. p.545-566. 1991.

SCHMALJOHN, C.S.; HJELLE, B. Hantaviruses: a global disease problem. **Emerg. Infect. Dis.** Atlanta, v.3, n.2, p.95-104. 1997.

SCHMALJOHN, C. S.; NICHOL, S. T. Bunyaviridae. In: KNIPE, D. M.; GRIFFIN, D. E.; LAMB, R.A.; STRAUS, S. E.; HOWLEY, P. M.; MARTIN, M. A.; ROIZMAN, B. **Fields Virology**. 5ª ed. Philadelphia Lippincott, Williams & Wikins. p. 1741-1789. 2007.

SCHMIDT, J., B. JANDRIG, B. KLEMPA, K. YOSHIMATSU, J. ARIKAWA, H. MEISEL, M. NIEDRIG, C. PITRA, D. H. KRUGER, AND R. ULRICH. Nucleocapsid protein of cell culture-adapted Seoul virus strain 80-39: analysis of its encoding sequence, expression in yeast and immuno-reactivity. **Virus Genes**. p. 30:37-48. 2005.

SCHNEIDER, F.; VIDAL, F.; AUVRAY, C.; KHIDER, Y.; GRAESSLIN, O. Premier cas de fièvre hémorragique avec syndrome rénal au cours de la grossesse en France. **Elsevier**. vol 38 - N° 5 P. 440-442. 2009.

SUZUKI, A.; BISORDI, I.; LEVIS, S.; GARCIA, J.; PEREIRA, L.E.; SOUZA, R.P.; SUGAHARA, T.K.N.; PINI, N.; ENRIA, D.; SOUZA, L.T.M. Identifying rodent hantavirus reservoirs, Brazil. **Emerg. Infect. Dis.** Atlanta, v.10, n.12, p.2127-2134. 2004.

TAPIA, M.; MANSILLA C.; VERA, J.L. Síndrome pulmonar por hantavirus: Experiencia clínica en diagnóstico y tratamiento. Hospital Coyhaique-Chile. **Revista Chilena de Infectología**. 17(3): 258-269. 1997.

TISCHLER, N.D. FERNÁNDEZ, J.; MÜLLER, I.; MARTÍNEZ, R.; GALENO, H.; VILLAGRA, E.; MORA, J.; RAMÍREZ, E.; ROSEMBLATT, M.; VALENZUELA, P.D. Complete sequence of the genome of the human isolate of Andes virus CHI-7913: comparative sequence and protein structure analysis. **Biol. Res.** Santiago.v.36, p.201-210, 2003.

TORO, J., VEGA JD, KHAN, A.S.; MILLS, J.N.; PADULA, P.; TERRY, W.; YADÓN, Z.; VALDERRAMA, R.; ELLIS, B.A.; PAVLETIC, C.; CERDA, R.; ZAKI, S.; SHIEH, W.J.; MEYER, R.; TAPIA, M.; MANSILLA, C.; BARO, M.; VERGARA, J.A.; CONCHA, M.; CALDERON, G.; ENRIA, D.; PETERS, C.J.; KSIAZEK, T.G. An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome, Chile, 1997. **Emerg. Infect. Dis.** Atlanta, v.4, n.4, p.687-694. 1998.

TRAVASSOS DA ROSA, E.S. **Associação vírus-hospedeiro e epidemiologia molecular de hantavírus em distintos ecossistemas amazônicos: Maranhão e Pará – Mato Grosso**. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ. 2008.

VASCONCELOS, P.F.C.; TRAVASSOS DA ROSA, .E.S.; TRAVASSOS DA ROSA, A.P.A.; TRAVASSOS DA, R.J.F.S. Evidence of circulating hantaviruses in Brazilian

Amazônia through high prevalence of antibodies in residents of Manaus, Brazil. **Ciênc. Cult.** São Paulo, v.44, p.162-163. 1992.

VASCONCELOS, M.I.; LIMA V.P.; IVERSSON, L.B.; ROSA, M.D.B.; TRAVASSOS DA ROSA, A.P.A., TRAVASSOS DA ROSA E.S.; PEREIRA, L.E.; NASSAR, E.; KATZ, G.; MATIDA, L.H.; ZAPAROLI, M.A.; FERREIRA, J.J.B.; PETERS, C.J. Hantavirus pulmonary syndrome in the rural area of Juquitiba, São Paulo metropolitan area, Brazil. **Revista Inst. Med. Trop.** São Paulo 39:237-238. 1997.

VERITY, R.; PRASAD, E.; GRIMSRUD, K.; ARTSOB, H.; DREBOT, M.; MIEDZINSKI, L.; PREIKSAITIS, J. Hantavirus pulmonary syndrome in northern Alberta, Canada: clinical and laboratory findings for 19 cases. **Clin. Infect. Dis.** Chicago, v.31, p.942-946. 2000.

VITEK, C.R.; KSIAZEK, T.G.; PETERS, C.J.; BREIMAN, R.F. Evidence against infection with hantaviruses among forest and park workers in the southwestern United States. **Clin. Infect. Dis.** Chicago, v.23, p.283-285. 1996.

WEISS, S.; WITKOWSKI, P. T.; AUSTE, B.; NOWAK, K.; WEBER, N.; FAHR, J.; MOMBOULI, J.; WOLFE, N. D.; DREXLER, J. F.; DROSTEN, C.; KLEMPA, B.; LEENDERTZ, F. H.; KRUGER, D. H. Hantavirus in Bat, Sierra Leone. **Emerging Infectious Diseases.** v. 18 (1), p. 159-161. 2012.

WELLS, R. M.; ESTANI, S. S.; YADON, Z. E.; ENRIA, D.; PADULA, P. N.; MILLS, J. N.; PETERS, C. J.; SEGURA, P. E. L. An unusual outbreak in southern Argentina: person-to-person transmission? Hantavirus pulmonary syndrome study group for Patagonia. **Emerg. Infect. Dis.** Atlanta, v.3, n.2, p.171-174. 1997.

YE, C.; PRESCOTT, J.; NOFCHISSEY, R.; GOADE, D.; HJELLE, B. Neutralizing antibodies and Sin Nombre virus RNA after recovery from Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome. **Emerg Infect Dis.** v. 10:478-81. 2004.

YOUNG, J.C. Young JC, Hansen GR, Graves TK, Deasy MP, Humphreys JG, Fritz CL, Gorham KL, Khan AS, Ksiazek TG, Metzger KB, Peters CJ. The incubation period of hantavirus pulmonary syndrome. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, Baltimore, v.62, p.714-717. 2000.

YU, S.; LIANG, M.; FAN, B.; XU, H.; LI, C.; ZHANG, Q.; LI, D.; TANG, B.; LI, S.; DAI, Y.; WANG, M.; ZHENG, M.; YAN, B.; ZHU, Q.; LI, N. Maternally derived recombinant human anti-hantavirus monoclonal antibodies are transferred to mouse offspring during lactation and neutralize virus in vitro. **J. Virol., Washington.** v.80, n.8, p.4183-4186. 2006.

ZAKI, SR; GREER, PW; COFFIELD, LM; GOLDSMITH, CS; NOLTE, KB; FOUCAR, K; FEDDERSEN, RM; ZUMWALT, RE; MILLER, GL; KHAN, AS. Hantavirus pulmonary syndrome: Pathogenesis of an emerging infectious disease. **American Journal of Pathology.** 146:552-79.1995.

ZAVASKY, D.M.; HJELLE B, PETERSON MC, DENTON RW, REIMER L. Acute infection with Sin Nombre hantavirus without pulmonary edema. **Clin Infect Dis.** p.29:664-666 p. 1999.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (adulto)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E.)

(Em 2 vias, firmado por cada participante-voluntári(o,a) da pesquisa e pelo responsável)

“O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência à participação na pesquisa.” (Resolução. nº 196/96-IV, do Conselho Nacional de Saúde)

Eu,, tendo sido convidado(o,a) a participar como voluntári(o,a) da pesquisa “Pesquisa Diagnóstica de Casos de Hantavirose em Alagoas e Estudo da Resposta Imune dos Indivíduos com a Síndrome Pulmonar e Cardiovascular por Hantavirus”, recebi da Sr(a). Profa Dra Alessandra Abel Borges, do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Alagoas, responsável por sua execução, as seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas os seguintes aspectos:

- Que o estudo se destina a realizar o diagnóstico do micróbio (vírus) causador da doença pesquisada (Hantavirose).
- Que a importância deste estudo é a de saber se existe a presença desse micróbio causando doença em Alagoas.
- Que os resultados que se desejam alcançar são os seguintes: levar ao conhecimento dos profissionais de saúde e pesquisadores sobre a existência desse micróbio em Alagoas e ao melhor tratamento dos pacientes.
- Que esse estudo começará em julho de 2010 e terminará em julho de 2014.
- Que o estudo será feito da seguinte maneira: amostra de sangue será coletada pelos integrantes da pesquisa e será analisada no laboratório LAPEVI, no ICBS/UFAL e os dados do prontuário médico serão analisados pelos pesquisadores.
- Que eu participarei das seguintes etapas: na autorização aos pesquisadores em coletar e analisar o meu sangue, além de autorizar a análise dos meus dados pessoais e clínicos.
- Que os outros meios conhecidos para se obter os mesmos resultados são as seguintes: Atualmente não existem os outros meios conhecidos para se obter os mesmos resultados em Alagoas.
- Que os incômodos que poderei sentir com a minha participação são os seguintes: pequena dor ou incômodo no local onde o sangue será coletado.
- Que os possíveis riscos à minha saúde física e mental são: a participação no estudo não trará nenhum risco à minha saúde física ou mental.
- Que deverei contar com a seguinte assistência: Na ocasião da minha internação, receberei atendimento rotineiro realizado por médicos e enfermeiros do hospital Dr. Hêlvio Auto, e com o resultado do exame diagnóstico que esta pesquisa fará o meu tratamento será mais adequado ainda; além disso, serão fornecidas informações sobre o resultado do exame e sobre maneiras de prevenir a doença do estudo ao paciente, sendo responsável(is) por essa pesquisa: Dra. Alessandra Abel Borges, do ICBS-UFAL.
- Que os benefícios que deverei esperar com a minha participação, mesmo que não diretamente são: conhecer se essa doença pesquisada existe em Alagoas e se esse micróbio (vírus) é o causador da minha doença.
- Que a minha participação será acompanhada do seguinte modo: a minha participação na pesquisa será acompanhada durante a internação no hospital e poderá ser acompanhada após a minha alta hospitalar.
- Que, sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo.
- Que, a qualquer momento, eu poderei recusar a continuar participando do estudo e, também, que eu poderei retirar este meu consentimento, sem que isso me traga qualquer penalidade ou prejuízo.

- Que as informações conseguidas através da minha participação não permitirão a identificação da minha pessoa, exceto aos responsáveis pelo estudo, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto.
- Finalmente, tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dele participar e para isso eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Endereço d(o,a) participante-voluntári(o,a)

Domicílio: (rua, praça, conjunto):

Bloco: /Nº: /Complemento:

Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone:

Ponto de referência:

Endereço d(os,as) responsável(eis) pela pesquisa (OBRIGATÓRIO):

Instituição: Universidade Federal de Alagoas – Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde

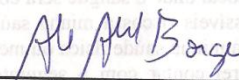
Endereço Praça Afrânio Jorges s/n

Bloco: /Nº: /Complemento: Laboratório de Pesquisas em Virologia e Imunologia - LAPEVI

Bairro: /CEP/Cidade: Prado / 57010-020 / Maceió

Telefones p/contato: 3336-3444 ramal 223; 9973-7981

Maceió,

	
(Assinatura ou impressão datiloscópica d(o,a) voluntári(o,a) ou responsável legal - Rubricar as demais folhas)	Nome e Assinatura do(s) responsável(eis) pelo estudo (Rubricar as demais páginas)

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (menor de idade)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E.)

(Em 2 vias, firmado por cada participante-voluntári(o,a) da pesquisa e pelo responsável)

“O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência à participação na pesquisa.” (Resolução. n° 196/96-IV, do Conselho Nacional de Saúde)

Eu,....., responsável por....., tendo sido convidad(o,a) a participar como voluntári(o,a) do estudo “Pesquisa Diagnóstica de Casos de Hantavirose em Alagoas e Estudo da Resposta Imune dos Indivíduos com a Síndrome Pulmonar e Cardiovascular por Hantavirus”, recebi da Sr(a). Profa Dra Alessandra Abel Borges, do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Alagoas, responsável por sua execução, as seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas os seguintes aspectos:

- Que o estudo se destina a realizar o diagnóstico do micróbio (vírus) causador da doença que estar sendo pesquisada em meu filh(o,a).
- Que a importância deste estudo é a de saber se existe a presença desse micróbio causando doença em Alagoas.
- Que os resultados que se desejam alcançar são os seguintes: levar ao conhecimento dos profissionais de saúde e pesquisadores sobre a existência desse micróbio em Alagoas e ao melhor tratamento dos pacientes.
- Que esse estudo começará em julho de 2010 e terminará em julho de 2014.
- Que o estudo será feito da seguinte maneira: amostra de sangue do meu filh(o,a) será coletada pelos integrantes da pesquisa e será analisada no laboratório LAPEVI, no ICBS/UFAL e os dados do prontuário médico serão analisados pela pesquisadora.
- Que eu participarei das seguintes etapas: na autorização à pesquisadora em coletar e analisar o sangue do meu filh(o,a), além de autorizar a análise dos dados pessoais e clínicos do meu filh(o,a).
- Que os outros meios conhecidos para se obter os mesmos resultados são as seguintes: Atualmente não existem os outros meios conhecidos para se obter os mesmos resultados em Alagoas.
- Que os incômodos que poderei sentir com a minha participação são os seguintes: meu filh(o,a) poderá sentir pequena dor ou incômodo no local onde o sangue será coletado.
- Que os possíveis riscos à minha saúde física e mental são: a participação do meu filh(o,a) no estudo não trará nenhum risco à saúde física ou mental dele(a).
- Que deverei contar com a seguinte assistência: na ocasião da internação de meu filh(o,a), ele (a) receberá atendimento rotineiro realizado por médicos e enfermeiros do hospital Dr. Hélivio Auto, e com o resultado do exame diagnóstico que esta pesquisa fará, o tratamento do meu filh(o,a) será mais adequado ainda; além disso, serão fornecidas informações sobre o resultado do exame e sobre maneiras de prevenir a doença do estudo ao paciente, sendo responsável(is) por essa pesquisa: Dra. Alessandra Abel Borges, do ICBS-UFAL.
- Que os benefícios que deverei esperar com a minha participação, mesmo que não diretamente são: conhecer se essa doença pesquisada existe em Alagoas e se esse micróbio (vírus) é o causador da doença do meu filh(o,a).
- Que a minha participação será acompanhada do seguinte modo: a participação de meu filh(o,a) na pesquisa será acompanhada durante a internação no hospital.
- Que, sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo.
- Que, a qualquer momento, eu poderei recusar que meu filh(o,a) continue participando do estudo e, também, pode ser retirado este meu consentimento, sem que isso leve a mim ou a meu filh(o,a) qualquer penalidade ou prejuízo.

- Que as informações conseguidas através da participação de meu filh(o,a) não permitirão a identificação dele, exceto aos responsáveis pelo estudo, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto.
- Finalmente, tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dele participar e para isso eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Endereço d(o,a) participante-voluntári(o,a)

Domicílio: (rua, praça, conjunto):

Bloco: /Nº: /Complemento:

Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone:

Ponto de referência:

Endereço d(os,as) responsável(is) pela pesquisa (OBRIGATÓRIO):

Instituição: Universidade Federal de Alagoas – Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde

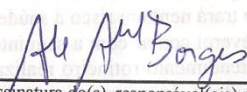
Endereço Praça Afrânio Jorge s/n

Bloco: /Nº: /Complemento: Laboratório de Pesquisas em Virologia e Imunologia - LAPEVI

Bairro: /CEP/Cidade: Prado / 57010-020 / Maceió

Telefones p/contato: 3336-3444 ramal 223; 9973-7981

Maceió,

	
<p>(Assinatura ou impressão datiloscópica d(o,a) voluntári(o,a) ou responsável legal - Rubricar as demais folhas)</p>	<p>Nome e Assinatura do(s) responsável(is) pelo estudo (Rubricar as demais páginas)</p>

APÊNDICE C – Ficha de busca dos casos clínicos sugestivos de Hantavirose

FICHA DE BUSCA DE CASOS DE HANTAVIROSE EM ALAGOAS

Nome: _____ Paciente nº _____

Data da coleta _____ / _____ / _____

Nome da Unidade: _____ Nº do registro na Unidade: _____

Idade: _____

Sexo: _____ D.N. _____ / _____ / _____ Profissão/ocupação: _____ Proc
edência/naturalidade: _____

Endereço: _____

_____ Telef

one: _____ Escolaridade _____

Tipo de amostra coletada: soro () _____ alíquotas / sangue () _____ alíquotas

Evolução: cura () / transferência para hospital _____ () / óbito ()

1) Como foi o início da doença? (assinalar os sintomas abaixo e anotar observações)

Sintoma	Início	Duração		Início	Duração
Febre			Dor de Garganta		
Dores musculares			Falta de ar (aos esforços)		
Manchas na pele			Tosse (caracterizar)		
Dor de cabeça			Diarréia		
Coriza			Sangramento em alguma parte do corpo		
Dor nas articulações			Dor na panturrilha		
Icterícia			Olhos vermelhos e/ou amarelos		
Oligúria (pouca urina)			Dor nas costas		
Outros:			Dor no peito (ao respirar)		

OBS: _____ 2)

Viajou para outro Estado ou município recentemente?

SIM () NÃO ()

Onde? _____

3) Tem alguma doença crônica?

SIM () NÃO () Qual? _____

4) Teve alguma doença grave no passado?

SIM () NÃO () Qual? _____

Toma algum medicamento diariamente?

SIM () NÃO () Qual? _____

6) Exerce alguma profissão?

SIM () NÃO () Qual? _____

Quanto tempo? _____ anos () meses ()

7) Já exerceu alguma uma destas atividades?

- () Limpeza de sótão, celeiro, telhado, galpão, casa abandonada, depósitos
- () Aragem de terra
- () Arrumação de fardos de lã, lenha e capim
- () Moagem ou armazenamento de grãos
- () Desmatamento
- () Colheita e plantio de grãos.
- () Restos de colheitas ou lixo caseiro
- () Corte da cana-de-açúcar

8) Teve contato com pequenos roedores nos últimos anos?

SIM () NÃO () Onde? _____

9) Já viu ou teve contato com algum desses roedores (mostrar fotos) e como foi esse contato:

1. () *Oligoryzomyss*

2. () *Akodon*

3. () *Necomys lasiurus*

4. () *Rattus rattus*

5. () *Rattus norvegicus*

6. () *Mus musculus*

1. () contato visual:

viu o roedor ou suas fezes ou urina

2. () matou. Como? _____



3. () foi mordido

10) Outro membro da família está ou esteve recentemente com sintomas semelhantes?

SIM () NÃO () Quem? _____ Idade: _____

11) Já teve alguma doença respiratória, cardíaca ou renal confirmada por especialista? SIM () NÃO () Qual? _____

ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFAL

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Maceió – AL, 17/06/2010

Senhor (a) Pesquisador (a), Alessandra Abel Borges
Luiz Tadeu Moraes Figueiredo
Luciana Alves Pacheco
Patrícia Alves Barros
José Alfredo dos Santos Junior

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), em 14/06/2010 e com base no parecer emitido pelo (a) relator (a) do processo nº 009350/2010-62 sob o título **Pesquisa diagnóstica de casos de Hantavirose em Alagoas e estudo de resposta Imune dos indivíduos com a Síndrome Pulmonar e Cardiovascular por Hantavírus**, vem por meio deste instrumento comunicar a aprovação do processo supra citado, com base no item VIII.13, b, da Resolução nº 196/96.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 196/96, item V.4).

É papel do(a) pesquisador(a) assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento 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.

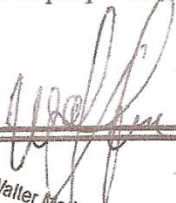
Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e sua justificativa. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o(a) pesquisador(a) ou patrocinador(a) deve enviá-los à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem incluídas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item IV. 2.e).

Relatórios parciais e finais devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos no Cronograma do Protocolo e na Res. CNS, 196/96.

Na eventualidade de esclarecimentos adicionais, este Comitê coloca-se a disposição dos interessados para o acompanhamento da pesquisa em seus dilemas éticos e exigências contidas nas Resoluções supra - referidas.

Esta aprovação não é válida para subprojetos oriundos do protocolo de pesquisa acima referido.

(*) Áreas temáticas especiais



Prof. Dr. Waller Matias Lima
ordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa

ANEXO B - Autorização do Hospital Escola Dr. HÉlvio Auto

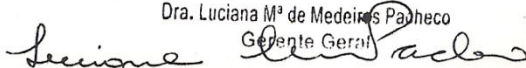
HOSPITAL ESCOLA Dr. HÉLVIO AUTO - UNCISAL
Rua Cônego Lira, S/N – Trapiche da Barra – CEP 57017-420
Maceió – Alagoas
Telefone: (82) 3315-3200 / Fax: (82) 3315-3207

DECLARAÇÃO

Autorizo a realização do trabalho intitulado “Pesquisa diagnóstica de casos de hantavirose em alagoas e estudo da resposta imune dos indivíduos com a síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavirus”, de autoria do mestrando José Alfredo dos Santos Júnior e sub orientação da Prof^a. Dra. Alessandra Abel Borges, a ser realizada nesta Instituição hospitalar.

Maceió, 20 de maio de 2010

Dra. Luciana M^ª de Medeiros Pacheco
Gerente Geral


Dra. LUCIANA MARIA DE MEDEIROS PACHECO
Gerente Geral/HEHA

ANEXO C - Autorização do Hospital Memorial Arthur Ramos**AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL PARA PESQUISA NO HMAR**

Venho através desta, solicitar a autorização para realizar a pesquisa do Curso de pós-graduação, nível Mestrado, do Instituto de Ciências Biológicas/ICBS-UFAL, onde teremos acesso ao Setor de Arquivo Médico e Estatísticas (SAME) do Hospital Memorial Arthur Ramos e aos setores de internamento, visando à realização de coleta de dados através de seus prontuários, objetivando trabalho de pesquisa, com título Pesquisa diagnóstica de casos de hantavirose em Alagoas e estudo da resposta imune dos indivíduos com a síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus, para fins de Conclusão de Curso (TCC), onde o aluno(a) se compromete a seguir as normas e rotinas do Serviço. Será mantido sigilo da identificação do (a) paciente, e só serão divulgados os resultados obtidos, em reuniões e publicações científicas e/ou junto ao grupo de estudo relacionado à pesquisa.

Maceió, 14 de janeiro de 2011.

Autorizo,

Marcelo de A. Barbosa
CRM 20025

Laboratório de Pesquisas em Virologia e Imunologia - LAPEVI
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde - ICBS
Universidade Federal de Alagoas - UFAL
Praça Afrânio Jorge s/n - Prado
Maceió - AL
57010-020
Fone: (82) 3336-3444 ramal 223

ANEXO D- Autorização do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Maceió

**AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL PARA PESQUISA NA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE MACEIÓ**

Autorizamos os (as) alunos (as) **JOSÉ ALFREDO DOS SANTOS JUNIOR, JAMERSON PEDRO DAVID OLIVEIRA, MARCELO JOSÉ CAVALCANTI DE MACEDO, PATRICIA ALVES BARROS, NEDJA POLIANE TORRES MEDEIROS, JULIANA DE MELO E SILVA, JAQUELINE GOMES E LIMA, AMANDA CAVALCANTE DE MACEDO** da Universidade Federal de Alagoas - UFAL ter acesso as atividades dos serviços da SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE MACEIÓ, visando analisar o objetivo: Realizar diagnóstico laboratorial, análise filogenética clínico-epidemiológica de infecção por hantavírus em pacientes apresentem doença febril aguda e quadro clínico compatível com SPCVH e/ou HFRS, atendidos em Hospitais de Maceió ou em outros municípios e avaliar a resposta imune dos mesmos, sob supervisão da Gerência de Unidades Internas e Gerência de Risco e Assistência Hospitalar, para permitir elaboração do projeto de pesquisa com o título: **“PESQUISA DIAGNÓSTICA DE CASOS DE HANTAVIROSE EM ALAGOAS E ESTUDO DA RESPOSTA IMUNE DOS INDIVÍDUOS COM A SÍNDROME PULMONAR E CARDIOVASCULAR POR HANTAVÍRUS”**.

A necessidade de acesso a este setor servirá como fonte de aplicação da técnica e coleta de dados para serem utilizados na elaboração de trabalho, sob orientação Prof^ª. Alessandra Abel Borges.

O (a) aluno (a) deverá comprometer-se em seguir as normas e rotinas do Serviço desta entidade de saúde, zelar e não alterar a organização dos documentos anexados aos mesmos, sendo estritamente necessário proibido a sua retirada da Instituição. Além disso, deverá também manter sigilo da identificação dos pacientes, e divulgar os dados obtidos apenas em: reuniões e publicações científicas e/ ou junto ao grupo de estudo relacionado a pesquisa.

Maceió, 14 de outubro de 2010.

PROF. DR. MÁRIO JUCÁ

Gerente de Ensino e Pesquisa da SCMM

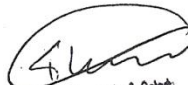
ANEXO E - Autorização do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde

Universidade Federal de Alagoas
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde

TERMO DE CIÊNCIA

Em nome do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde/ICBS, autorizo a realização do trabalho de pesquisa referente ao Projeto "Pesquisa Diagnóstica de Casos de Hantavirose em Alagoas e Estudo da Resposta Imune dos Indivíduos com a Síndrome Pulmonar e Cardiovascular por Hantavírus", coordenado pela Prof^a Dr^a ALESSANDRA ABEL BORGES. O referido projeto será realizado no Laboratório de Imunovirologia, Setor de Imunologia e Virologia do ICBS/UFAL.

Maceió, 21 de maio de 2010



Prof.^a Dr.^a Theresinha C. Calado
Diretora ICBS/UFAL
Mat. SIAP 1119439