



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
MESTRADO PROFISSIONALIZANTE EM SAÚDE COLETIVA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA EM SERVIÇOS DE SAÚDE

**“Estudo da Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus:
epidemiologia e fatores prognósticos para óbito dos
casos notificados no Brasil”**

Mauro da Rosa Elkhoury

Brasília, DF – 2007

MAURO DA ROSA ELKHOURY

**“Estudo da Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus:
epidemiologia e fatores prognósticos para óbito dos
casos notificados no Brasil”**

Dissertação apresentada ao Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia para obtenção do Título de Mestre em Saúde Coletiva, com Área de Concentração em Epidemiologia em Serviços de Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Hage Carmo

Brasília, DF – 2007

Ficha Catalográfica

Elkhoury, Mauro da Rosa

Estudo da Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus: epidemiologia e fatores prognósticos para óbito dos casos notificados no Brasil / Mauro da Rosa Elkhoury – Brasília, 2007.

61 p.

Dissertação (Mestrado) Instituto de Saúde Coletiva
Universidade Federal da Bahia.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Hage Carmo

1. Hantavírus 2. Síndrome cardiopulmonar por hantavírus 3. Epidemiologia 4. Fatores prognósticos 5. Brasil



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
MESTRADO PROFISSIONALIZANTE EM SAÚDE COLETIVA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA EM SERVIÇOS DE SAÚDE

MAURO DA ROSA ELKHOURY

**“Estudo da Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus:
epidemiologia e fatores prognósticos para óbito dos casos
notificados no Brasil”**

Data de defesa: 27 de fevereiro de 2008

Banca Examinadora

Prof. Dr. Juarez Dias/ISC - UFBA

Prof. Dr. Eliseu Waldman - USP

Prof. Dr. Eduardo Hage Carmo / ISC – UFBA - Orientador

Salvador, BA
2008

Ao meu pai, Abdallah Elkhoury (*in memorium*), amigo e
conselheiro, por tudo que foi, por tudo que me ensinou, e
que apesar da sua ausência física, esteve sempre ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

Este é um momento de alívio, pois este meu último ano foi extremamente difícil em função de mudança de trabalho - novas atribuições e desafios, simultaneamente ao período do Mestrado, além da angústia e do desespero em não conseguir cumprir os prazos.

Agora é importante lembrar e dizer o quanto algumas pessoas me foram importantes....

À minha mulher, Ana Nilce, companheira, amiga e confidente. Minha maior incentivadora e colaboradora, pela compreensão, paciência e pelas ausências em determinados momentos em que poderia estar ao teu lado.

À minha mãe Jacy e meus filhos, guerreiros incansáveis, Max, Eduardo e Mauro, pela compreensão da ausência física, ainda maior neste último ano.

À amiga Marília Lavocat que insistentemente se dispôs a contribuir com este estudo, sempre com profissionalismo e dedicação.

Aos amigos Waneska Alves, Márcia Sousa e Sueli Tuboi pelo apoio, disponibilidade, competência e amizade.

Ao Arthur e Michella que contribuíram de forma competente com os seus conhecimentos.

Ao Eduardo Hage, meu orientador, pela amizade e apoio recebidos.

Ao Exedito Luna, pela oportunidade e confiança quando de minha vinda para Brasília, e ao Juarez Dias que trouxeram valiosas contribuições na qualificação.

À Direção do ISC pela confiança e oportunidade que me foi oferecida em poder fazer este mestrado.

.

Ao Rubén Figueroa e à Cristina Junqueira, não só pelo incentivo, mas também pelo apoio ao me substituírem técnica e administrativamente, respectivamente, quando da minha ausência na OPAS.

Ao Albino Belotto, amigo desde os tempos da “raiva” e atualmente Chefe da Saúde Pública Veterinária da OPAS, pelo apoio e confiança.

À OPAS, por meio de seus Representantes no Brasil, inicialmente, Horácio Toro e, posteriormente, Diego Victória, que me permitiram participar das aulas às sextas-feiras.

Aos profissionais da saúde pública dos estados e municípios que investigaram os casos por hantavírus e que contribuíram para a realização deste estudo.

Aos colegas e professores do mestrado pela amizade e aprendizagem recebida.

RESUMO

A Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus (SCPH) é uma doença zoonótica emergente cuja importância para a saúde pública está associada ao pouco conhecimento sobre a sua história natural e à alta taxa de letalidade. **Objetivos:** Descrever as características epidemiológicas, clínicas e identificar os fatores associados à ocorrência de óbitos por SCPH. **Métodos:** A população do estudo foi constituída pela totalidade dos casos confirmados de SCPH no Brasil, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da saúde no período de 1993 a 2006. As variáveis estudadas foram referentes à pessoa, tempo, lugar, antecedentes epidemiológicos, clínica, achados laboratoriais e radiológicos e procedimentos terapêuticos. O trabalho foi desenvolvido em duas etapas. A primeira foi referente a um estudo de série de casos, do tipo descritivo, exploratório, com base em dados secundários utilizando-se nas análises média, mediana, proporção, letalidade e densidade de casos. Para estas análises foram utilizados os programas TABWIN, Microsoft Office Excel, Epi Info versão 3.2.2 e MapInfo versão 7.8. A segunda etapa foi de um estudo analítico, tipo coorte retrospectiva, para identificar os fatores prognósticos para óbito por SCPH. Para análise de associação entre a variável dependente (óbito) e as independentes foi utilizada como medida de associação o Risco Relativo, considerando o intervalo de confiança de 95%. As variáveis independentes associadas à ocorrência de óbito, identificadas na análise univariada, foram analisadas no modelo de análise de regressão múltipla com uso do programa SPSS 13.0, tendo como medida de associação a "Odds Ratios" (OR) com intervalo de confiança a 95%. **Resultados:** Foram reportados 855 casos de SCPH no período analisado. A doença foi registrada em todas as regiões do país e em 14 unidades federadas, com maior número de casos ocorrendo no final do inverno e na primavera. Atingiu, predominantemente, adultos jovens, do sexo masculino, residentes em área rural e mostrou-se relacionada às atividades agrícolas e ao ambiente ocupacional. A letalidade foi de 39,3% e cerca de 95% dos pacientes foram hospitalizados. A mediana de tempo transcorrido entre início de sintomas e internação foi de 4 dias e entre hospitalização e óbito, 1 dia. Os fatores associados com óbito na análise univariada foram: dispnéia, dor torácica, tosse, síndrome de angústia respiratória do adulto (SARA), manifestações hemorrágicas, insuficiência renal, hemoconcentração, leucocitose

com desvio à esquerda, aumento no nível sérico de uréia e creatinina e presença de infiltrado intersticial pulmonar. A associação de maior significância foi no grupo das variáveis de tratamento - necessidade de assistência respiratória mecânica. Na análise multivariada SARA e a variável necessidade de assistência respiratória mecânica permaneceram como fatores associados a óbito. Um segundo modelo de análise múltipla foi utilizado - sem essas duas variáveis típicas de evolução tardia - com o objetivo de identificar fatores precoces como indicadores de que o paciente poderia evoluir para óbito mostrou a dispnéia e a hemoconcentração como fatores associados à mortalidade. **Conclusão:** Esses achados poderão colaborar para aumentar a sensibilidade do sistema de vigilância epidemiológica da SCPH no Brasil e contribuir para o diagnóstico precoce e o manejo clínico mais adequado dos pacientes de SCPH, com a conseqüente redução da letalidade.

Palavras-chaves: Hantavírus - Síndrome cardiopulmonar por hantavírus – Epidemiologia - Fatores prognósticos – Brasil

ABSTRACT

Hantavirus pulmonary syndrome (HPS) is an emerging zoonotic disease whose importance for the public health is associated with the low knowledge of its natural history and to the high case-fatality rate. **Objectives:** Describe the epidemiological characteristics, clinical and to identify the factors related to the occurrence of deaths by HPS. **Methods:** The population of the study was constituted by the totality of the confirmed cases of HPS in Brazil, notified in the Information System of Affronts of Report of the Brazilian Ministry of Health from 1993 to 2006. The variables studied were referring to the person, time, place, epidemiological history, clinical, laboratorial and radiological findings and therapies. The study was developed in two stages. The first refers a study of series of cases, with exploratory descriptive design, based on secondary data being used for analyses average, medium, proportion, case-fatality and density. For these analyses they were used the softwares TABWIN, Microsoft Office Excel, Epi Info version 3.2.2 and MapInfo version 7.8. The second stage was an analytical study, retrospective cohort design, in order to identify the prognostic factors for death by HPS. For analysis of association between the variable dependent (death) and the independent was used as measure of association the Relative Risk (RR), considering 95% confidence interval. The independent variables associated with the death identified in the univariate analysis, were analyzed in the model of multiple regression using the software SPSS 13.0, which the measure of association was Odds Ratios (OR) with 95% confidence interval. **Results:** There were reported 855 cases of SCPH in the analyzed period. The disease was registered in all regions of the country and in 14 federated units, with greater number of cases occurring at the end of the winter and during the spring. It affected, predominantly, young adults, male, living in rural area and was shown related to the agricultural activities and occupational environment. The case-fatality was 39.3% and approximately 95% of the patients were hospitalized. The median time elapsed between symptoms onset and hospitalization were 4 days and between hospitalization and death was 1 day. The factors related with death in the univariate analysis were: dyspnea, pain thoracic, cough, syndrome of respiratory anguish of the adult, hemorrhagic phenomena, renal insufficiency, hemoconcentration, leukocytosis with bypass to the left, increase in the serum level of urea and creatinine and presence of interstitial infiltrate pulmonary. The greater significance association

was in the group of the treatment variables - need for mechanical respiratory assistance. In the multivariate analysis the variable syndrome of respiratory anguish of the adult and the variable need for mechanical respiratory assistance they remained as factors related to death. A model second of multiple analysis was used - without these two typical variables of late evolution - in order to identify earlier factors as indicators which the patient would be able to evaluate for death showed the dyspnea and the hemoconcentration as factors related to mortality. **Conclusion:** These findings will be able to collaborate in order to increase the sensitivity of the epidemiological surveillance system of HPS in Brazil and contribute to the earlier diagnosis and the most proper clinical management of the patients of HPS, with the consequent reduction of the case-fatality.

Keywords: Hantavirus - Hantavirus pulmonary syndrome – Epidemiology - Prognostic factors – Brazil

SUMÁRIO

1.	Introdução	6
2.	Revisão bibliográfica	8
2.1	Histórico	8
2.2	Os vírus	9
2.3	Ecologia e epizootia dos reservatórios	10
2.4	Epidemiologia	12
2.5	História natural da Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus	14
2.6	Medidas de redução de risco e de intervenção	16
3.	Objetivos	18
3.1	Geral	18
3.2	Específicos	18
4.	Materiais e métodos	18
5.	Considerações éticas	21
6.	Resultados	22
7.	Discussão	40
8.	Conclusões e recomendações	48
9.	Referências bibliográficas	50
10.	Anexos	57

1. INTRODUÇÃO

A presença de roedores nas Américas é datada de mais de 20 milhões de anos no hemisfério norte e de, pelo menos, três milhões e meio na América do Sul. Existem cerca de 2.000 espécies de roedores no mundo, sendo que, muitas delas, há muitos anos, estão relacionadas com a ocorrência de pessoas que adoecem e, até mesmo, evoluíam para óbito, após contato com esses animais (LAVOCAT, 2005, BRASIL, 2002).

Dentre os agravos transmitidos por roedores encontram-se as hantavirose, que são antropozoonoses causadas por vírus da família *Bunyaviridae*, gênero *Hantavírus*, cujos reservatórios são roedores silvestres da família *Muridae*, subfamílias *Murinae*, *Arvicolinae* e *Sigmodontinae*. O homem se infecta, principalmente, pela inalação de aerossóis do ambiente contaminado por meio de excretas e secreções. (BRASIL, 2005; OPAS, 2003; OPAS, 1999). As hantavirose apresentam-se sob a forma de duas grandes síndromes clínicas: Febre Hemorrágica com Síndrome Renal – FHSR, endêmica na Europa e na Ásia e com letalidade entre 0,1% a 15% e a Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus – SCPH, específica nas Américas e com letalidade de até 50% (LAVOCAT, 2005; ENRIA et al., 2004).

A SCPH foi detectada pela primeira vez nas Américas em maio de 1993, no sudoeste dos Estados Unidos, a partir de um surto em uma população indígena (CDC, 1993). Em novembro de 1993, no estado de São Paulo, município de Juquitiba, foi documentado, pela primeira vez, a ocorrência da SCPH no Brasil (SILVA et al., 1997). Desde então até dezembro de 2005, mais de oito centenas de casos confirmados de SCPH foram notificados ao Ministério da Saúde.

Apesar da notificação de centenas de casos confirmados de SChP, poucos têm sido publicados no Brasil (DOS SANTOS, 2006; CALDAS, 2003; CAMPOS, 2002; SILVA-VERGARA et al. 2002; MENDES et al., 2001; KATZ et al., 2001; FIGUEIREDO et al. 2001; FERREIRA et al., 2000; FIGUEIREDO et al., 1999; SILVA et al., 1997), sendo que essas análises foram realizadas de forma isolada, esporádica e muito específica quanto à sua distribuição geográfica, sempre se referiram a alguns casos e procedentes das áreas de atuação profissional dos seus respectivos autores, não

permitindo estabelecer um perfil para a SCPH no Brasil, quer nos seus aspectos epidemiológicos, quer clínicos. Publicações do Ministério da Saúde indicam que foram apenas duas as análises que incluíram casos de todo o Brasil, em 14 anos de história da SCPH. Mesmo assim, os estudos foram referentes somente aos casos notificados nos anos de 2004 e 2005. (BRASIL, 2006; BRASIL, 2005).

Apesar de sua baixa magnitude, a gravidade dessa doença, sua alta taxa de letalidade e os escassos conhecimentos sobre sua epidemiologia e aspectos clínicos causam preocupação às autoridades de saúde (OPAS, 1999). FERREIRA (2003) considera a SCPH como representante do protótipo das doenças emergentes, por ter sido recentemente reconhecida. Já PINCELLI et al. (2003), relatou que, por sua recente descrição, a SCPH ainda é objeto de investigação, o que somada à sua extensa distribuição geográfica e à crescente incidência, faz supor que essa doença seja pouco reconhecida e diagnosticada em nosso meio. CALDAS (2003) mostra que a SCPH é subnotificada no estado do Rio Grande do Sul, dado o recente conhecimento da enfermidade, enquanto que outros autores ressaltam sobre as necessidades de respostas e da realização de estudos e investigações, para que se possa conhecer mais a história natural da SCPH no Brasil (LUNA et al., 2005; BRASIL, 2005).

Essa situação evidenciada justificou pertinência de se realizar esse estudo, que representa o primeiro realizado no Brasil, abrangendo em uma única análise todos os casos registrados em todas as regiões do país e notificados ao Ministério da Saúde até 31 de dezembro de 2006. Face às necessidades e respostas, analisou-se os aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e evolutivos dos casos de SCPH, assim como, as situações de exposição/risco desses pacientes e buscou-se identificar os fatores prognósticos para óbito. Os resultados obtidos com esse estudo visam subsidiar a proposição de medidas de vigilância, prevenção e controle, bem como pela rede de atenção à saúde, para a identificação precoce de fatores para os quais a intervenção reduza a disseminação e letalidade pela doença. Poderão ainda contribuir para o conhecimento da história natural da hantavirose e da SCPH no Brasil e nas Américas

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Histórico

A síndrome cardiopulmonar por hantavírus (SCPH) foi reconhecida pela primeira vez em forma de surto, em maio de 1993, em uma região semi-árida do Sudoeste dos Estados Unidos da América (EUA), denominada como Four Corners, por estar situada na divisa entre os estados do Arizona, Novo México, Colorado e Utah. Esse surto, inicialmente restrito a uma comunidade de índios Navajos, despertou a atenção das autoridades sanitárias da região por apresentar características como de uma enfermidade respiratória grave, de alta letalidade (80%), atingindo pessoas jovens e previamente saudáveis (PINCELLI et al., 2003; ENRIA et al., 2004). A epidemia de Four Corners aconteceu decorrente da combinação de condições ambientais incomuns. O inverno entre 1991 e 1992, naquela área, não foi rigoroso, tendo por causa o fenômeno climático El Niño. Região habitualmente seca, a qual se associou chuvas intensas em 1991 e 1992, promoveu crescimento explosivo da vegetação, e conseqüentemente, provendo alimentação abundante para os roedores. Essa disponibilidade extra de alimento, associada à excepcional capacidade reprodutiva desses animais, provocou um incremento massivo no número desses roedores silvestres, exacerbando, dessa forma, o número de casos da doença e dos óbitos inexplicáveis, despertando a atenção dos serviços assistenciais (MERTZ et al., 1998).

Aproximadamente dois meses após as primeiras notificações determinou-se que o agente etiológico era um hantavírus, porém diferente dos hantavírus conhecidos e causadores de uma síndrome hemorrágica com comprometimento renal na Eurásia (PINCELLI et al., 2003). A doença humana inicialmente foi chamada de síndrome de hantavirose pulmonar (SHP) ou síndrome pulmonar por hantavírus (SPH) e, posteriormente, a partir da publicação dos primeiros casos da América do Sul, passou a ser denominada em nosso meio de síndrome cardiopulmonar por hantavírus (SCPH) (LAVOCAT, 2005). Alguns autores, dada a existência de colapso cardiocirculatório convencionaram a denominá-la de síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus (SPCVH) (PINCELLI et al., 2003).

A SCPH não é uma doença nova. Examinando-se amostras de tecidos de pessoas que foram a óbito por doença pulmonar inexplicada, detectou-se por imunohistoquímica, casos de SCPH do ano de 1978 nos EUA. Outros estudos retrospectivos, por meio de métodos indiretos sorológicos, identificaram também que hantavírus era o agente etiológico de enfermidades pulmonares de origem desconhecida, que ocorreram entre 1959 e 1993 nos EUA, Canadá, Argentina e Paraguai (MERTZ et al., 1998).

2.2 Os vírus

Os hantavírus são sorologicamente e geneticamente relacionados com o grupo de vírus da família *Bunyaviridae*, que possui mais de 350 espécies e cinco gêneros: *Hantavírus*, *Bunyavírus*, *Nairovírus*, *Phlebovírus* e *Tospovírus*. Todos os gêneros causam doença ao homem, exceto o *Tospovírus*, cujos vírus infectam plantas e não se sabe ainda se são patogênicos para animais. Todos, à exceção do *Hantavírus*, necessitam de um vetor para serem transmitidos e mantidos na natureza, ou seja, são arbovírus (CALDAS, 2003).

O primeiro protótipo do hantavírus foi isolado em 1976, de um roedor silvestre capturado às margens do Rio Han, Coréia do Sul, que originou o nome de vírus *Hantaan*. O hantavírus, de uma maneira geral, recebe o nome do local onde foi detectado pela primeira vez. O gênero *Hantavírus* possui mais de 30 espécies, a maioria das quais foi relatada há poucos anos. Segundo a OPAS (1999), análises filogenéticas dos genes de hantavírus permitem estabelecer três linhagens principais: uma linhagem do Velho Mundo com os hantavírus que estão associados à febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR); as mais de 15 espécies que causam a SCPH e pertencem a uma linhagem do Novo Mundo e os que, apesar de seqüenciados em roedores silvestres capturados, não tiveram até a presente data, determinada a sua patogenia para o homem (Anexos 1, 2 e 3). ENRIA et al., (2004) afirma que, cientificamente, se aceita que todos esses hantavírus são provenientes de um mesmo ancestral e que vêm co-evoluindo com as espécies de roedores as quais infectam. Cada um dos hantavírus atualmente reconhecidos com variantes virais está estreitamente associado com uma única espécie de roedor específico,

com raras exceções, com o qual estabelece uma convivência e infecção persistente, provavelmente por toda a vida.

No Brasil, até 2006, haviam sido detectados cinco variantes de hantavírus (Juquitiba, Araraquara, Castelo dos Sonhos, Anajatuba e Rio Mearim) as três primeiras identificadas como causadoras de SCPH, e identificados quatro prováveis reservatórios (TRAVASSOS DA ROSA et al., 2005; SUZUKI et al., 2004; JOHNSON, 1999) (Anexos 2 e 3). Outras variantes de hantavírus como Franca e Tupi Paulista, ambas seqüenciadas quando das primeiras ocorrências de casos no estado de São Paulo e, mais recentemente, Araucária (RABONI et al., 2005), detectada no estado do Paraná têm sido relatadas, mas análises posteriores e comparativas das seqüências de nucleotídeos permitiram definir que se tratavam de variantes já descritas como, Araraquara, Araraquara e Juquitiba, respectivamente.

2.3 Ecologia e epizootia dos reservatórios

Os roedores da família *Muridae* são os hóspedes e reservatórios naturais dos hantavírus (OPAS, 1999). Os hantavírus do Velho Mundo têm como reservatórios os roedores da subfamília *Murinae*, enquanto que os hantavírus das Américas são hospedados pelos roedores da subfamília *Sigmodontinae*. Os roedores da subfamília *Arvicolinae*, presentes somente no Hemisfério Norte, tanto no continente americano, quanto na Europa e na Ásia albergam uma linhagem diferente de hantavírus, os quais ainda não foram relacionados como patogênicos ao homem nas Américas e na Ásia e muito pouco associado no norte da Europa (ENRIA et al., 2004; PINCELLI et al., 2003; OPAS, 1999) (Anexos 1, 2 e 3).

A transmissão entre roedores é horizontal e o hospede natural, uma vez infectado, permanece portador crônico, aparentemente assintomático, eliminando o vírus de forma persistente, provavelmente, por toda a vida, na urina, saliva e fezes. Outras espécies de roedores pertencentes a outras subfamílias, podem se infectar com esses vírus (hóspedes secundários), sem, no entanto, se constituírem como importantes para a transmissão do hantavírus e para sua perpetuação na natureza (OPAS, 1999). Estudos longitudinais em populações de roedores reservatórios têm mostrado uma correlação positiva entre idade e prevalência de anticorpos, assim

como, alta prevalência em machos, principalmente os que possuem cicatrizes. Esse padrão tem se repetido em vários reservatórios, de diferentes áreas, sugerindo que a principal forma de transmissão entre eles é por meio de competições e agressões (ENRIA et al., 2004).

Para PINCELLI et al. (2003), uma das razões para a ocorrência de casos de hantavirose seria um aumento na densidade populacional dos roedores hospedeiros. De acordo com ENRIA et al. (2004), esse aumento pode se dar tanto por causa natural, como nos roedores arvicolineos do Hemisfério Norte, que apresentam ciclos regulares a cada três ou quatro anos ou, como no Hemisfério Sul, por eventos climáticos atípicos que causariam um incremento exacerbado na população de roedores por gerarem condições favoráveis para alimentação e reprodução. Outros fenômenos naturais, como a floração de taquara, denominação comum a várias espécies de [gramíneas](#) nativas da [América do Sul](#) ou desequilíbrios ecológicos pela atividade humana podem contribuir para o aumento populacional ou mudança comportamental dos roedores silvestres.

Há registro de detecção de anticorpos e achados ocasionais de infecção, sem manifestações clínicas, em outros animais, principalmente, nas espécies predadoras naturais de roedores, tais como cães e gatos. Em outros animais domésticos como suínos e frangos e espécies silvestres como o coiote e capivara, tem sido detectada a infecção, sem evidência, no entanto, de transmissão para o homem ou para outras espécies animais.

No Brasil, são conhecidos, até o momento, pelo menos, quatro possíveis roedores reservatórios de diferentes hantavírus. Os casos de SCPH ocorridos na região do Cerrado Brasileiro podem estar associados ao roedor *Bolomys lasiurus*, provável reservatório do hantavírus Araraquara, ao passo que o *Oligoryzomys nigripes*, reservatório do hantavírus Juquitiba é um típico representante da Mata Atlântica e um dos causadores de SCPH naquele bioma brasileiro (SUZUKI et al., 2004). Dos casos ocorridos no estado do Pará, pelo menos um, está associado a um hantavírus distinto dos demais encontrados no Brasil, denominado de Castelo dos Sonhos (JOHNSON et al., 1999), cujo reservatório ainda não foi identificado, uma vez que ocorreram em área da Floresta Amazônica, podendo estar vinculados a uma espécie

de roedor reservatório típico daquele ecossistema. Na região Nordeste, especificamente, no estado do Maranhão foram identificadas duas variantes de hantavírus (Anajatuba e Rio Mearim), associados com dois diferentes reservatórios: *Holochilus sciureus* e *Oligoryzomys fornesi* (TRAVASSOS DA ROSA et al, 2005). Os roedores considerados como reservatórios dos principais hantavírus detectados no mundo até o momento encontram-se listados nos Anexos 1, 2 e 3.

2.4 Epidemiologia

A distribuição geográfica da SCPH está diretamente associada com a distribuição dos hantavírus, que por sua vez estão relacionados com a distribuição dos respectivos roedores reservatórios (ENRIA et al., 2004).

Nas Américas os hantavírus encontram-se disseminados desde o Canadá até próximo à região sul da Argentina (FERREIRA, 2003). Os primeiros casos de SCPH nas Américas foram identificados nos EUA em 1993. Desde então, a maioria dos estados americanos teve transmissão da infecção por hantavírus, mas a maior parte dos casos ocorre nos estados do sudoeste americano. O Canadá identificou seus primeiros casos a partir de 1994, que estão limitados ao sul do país. Não há relato de casos humanos no México, América Central, exceto Panamá, que teve seus primeiros registros em 1999, e no Caribe, embora alguns hantavírus já tenham sido identificados em roedores capturados no México, Honduras e na Costa Rica (MILAZZO et al., 2006; FERREIRA, 2003; OPAS, 1999). Na América do Sul, além do Brasil, onde os seus três primeiros casos foram identificados seis meses após a detecção nos EUA, foram confirmados casos na Argentina (1995), que apresenta transmissão em três áreas do país (Nordeste, Central e Sul); Chile (1995), com a maior parte dos casos sendo registrada na região sul; Paraguai, onde a maioria dos casos ocorre na região do Chaco Paraguai, sendo que seu primeiro caso foi reconhecido em 1995; Uruguai (1997), onde a SCPH apresenta-se de forma esporádica e; Bolívia, que tem notificados registros desde 1997. Mais recentemente, em 2006, na Guiana Francesa, foram relatados os primeiros casos de infecção por hantavírus detectados na população local. Na Colômbia estudos sorológicos em humanos e em roedores têm apresentado sinais de infecção por estes vírus. No Peru e na Venezuela já foram identificados hantavírus em roedores silvestres e não

há evidências de circulação de hantavírus no Equador e na Guiana e Suriname. (ALEMÁN et al., 2006; MATHEUS et al., 2006; FERREIRA, 2003; OPAS, 1999).

No Brasil após a identificação dos primeiros registros em São Paulo (1993), foram detectados casos de SCPH, a seguir, em várias partes do país: Pará (1995), Bahia (1996), Rio Grande do Sul e Minas Gerais (1998), Mato Grosso, Paraná, Rio Grande do Norte e Santa Catarina (1999), Goiás e Maranhão (2000), Amazonas, Rondônia e Distrito Federal (2004). Ainda no Brasil, em áreas de não detecção de casos, evidências da circulação de hantavírus foram demonstradas, nos estados do Rio de Janeiro, Ceará, Mato Grosso do Sul e Espírito Santo por meio de pesquisa sorológica em roedores silvestres capturados nessas unidades federadas (LAVOCAT, 2007 - comunicação pessoal; BRASIL, 2006; BRASIL, 2005; SOBREIRA et al., 2005).

Na América do Norte, especificamente, nos EUA e Canadá, o perfil do paciente de SCPH apresenta-se como predominantemente do sexo masculino, idade média entre 35 - 40 anos e a SCPH, tem uma baixa prevalência em crianças. Na América Central, os primeiros casos do Panamá apresentaram um ligeiro predomínio do sexo feminino (58%) e uma idade média de 42 anos. Na América do Sul relatos têm mostrado um perfil de paciente similar ao norte-americano, mas com uma taxa de incidência maior em crianças (BAYARD et al., 2004; ENRIA et al., 2004; FERREIRA, 2003; OPAS, 1999).

Diversas são as circunstâncias e/ou fatores associados ou de risco à ocorrência da infecção humana pelos hantavírus nas Américas, dentre os quais já foram relatados: ocupação desordenada de áreas rurais periféricas às cidades; contatos com o meio rural ou silvestre; atividade de lazer, como acampamentos, caça, pescaria e ecoturismo; exposição a roedores durante atividade laboral ou doméstica; ocupação ou limpeza de locais previamente fechados; atividades em áreas de reflorestamento; conservação de roedores silvestres como animais de estimação ou objeto de pesquisa; manipulação de equipamentos e maquinários guardados em locais infestados; atividades agrícolas como aragem, plantio e colheita (CALDAS, 2003; FERREIRA, 2003; PINCELLI et al., 2003; CAMPOS, 2002; SANTOS et al., 2001).

Segundo FERREIRA (2003) o prognóstico nos casos de SCPH é ruim e a letalidade é alta em qualquer país das Américas, com taxas que alcançam até 50%. Esse percentual alto de casos com evolução para óbito é um fator que determina o interesse da hantavirose para a saúde pública. Ainda que a taxa de letalidade da SCPH, de uma forma geral, tenha apresentado nos últimos anos uma redução nos seus percentuais em relação aos primeiros anos de registro de casos, os valores médios encontrados no final de 2006 para cada país endêmico mostram essa particularidade da SCPH em relação à mortalidade: EUA (50,9%), Chile (37,3%), Canadá (26,7%), Uruguai (25,0%), Argentina (23,3%), Bolívia (19,0%), Panamá (17,7%) e Paraguai (14,9%) (OPAS, 2007 – comunicação pessoal).

Ainda que a letalidade da SCPH possa ser considerada como alta são poucos os trabalhos disponíveis na literatura que trazem informações ou referências sobre os fatores prognósticos para óbito por SCPH (CONSTANZA CASTILHO et al., 200; TAPIA et al., 2000; DUCHIN et al., 1994) ou para cura (SANTANA et al., 2006).

2.5 História natural da SCPH

Todos os hantavírus até então identificados são transmitidos para o homem por meio dos mesmos mecanismos. A infecção humana ocorre, geralmente, pela via aerógena com a inalação de poeiras e aerossóis contaminados com a urina ou saliva de roedores infectados, em ambientes artificiais ou naturais, fechados ou ao ar livre. Outras formas mais raras de transmissão foram descritas, tais como: a ingestão de água e alimentos contaminados; a forma percutânea, através de escoriações cutâneas ou mordeduras de roedores; contato do vírus com as mucosas, como a conjuntiva, ou boca ou nariz, por meio de mãos contaminadas com excretas dos roedores em indivíduos que trabalham ou visitam laboratórios e biotérios contaminados. (CALDAS, 2003; FERREIRA, 2003). Na Argentina, embora considerados como eventos raros, foi descrita a transmissão pessoa a pessoa, associada ao vírus *Andes*, em pelo menos duas situações, uma inclusive com transmissão hospitalar (PADULA et al., 1998) e, mais recentemente, uma nova evidência foi relatada por PINNA et al. (2004). No Chile, levantou-se a hipótese de transmissão direta entre um casal associado também ao vírus *Andes* (OPAS, 1999).

Ressalva-se, no entanto, que a transmissão de pessoa para pessoa, não foi registrada em qualquer outro lugar do mundo, nem por qualquer outro hantavírus, seja na Eurásia, seja nas Américas.

O período de incubação é em média de 2 a 3 semanas, mas pode variar de 4 a 55 dias e não se conhece o período de transmissibilidade. Supõe-se que o período de maior risco de transmissão da SCPH seja nos dias próximos ao início de sintomas, quando ocorrem altos níveis de viremia. Não há registros de reinfecção. (PINNA et al., 2004; BRASIL, 2005).

A patogenia da SCPH relaciona-se com uma anormalidade profunda da permeabilidade capilar, que se limita, praticamente aos pulmões e parece originar-se de uma exagerada resposta imune do hospedeiro à presença do vírus. Uma vez ativados, os linfócitos CD8 são capazes de produzir citocinas, que atuam diretamente no endotélio vascular e, em conjunto com outras substâncias, aumentam a permeabilidade vascular, que leva a uma transudação de líquidos para o espaço alveolar, desencadeando o edema pulmonar e a insuficiência respiratória aguda, cursando uma hemoconcentração. Os hantavírus possuem a capacidade de aderirem-se às plaquetas sangüíneas, através dos receptores B3 (integrina), desencadeando sua retirada de circulação, que se manifesta sob a forma de trombocitopenia (FERREIRA, 2003; PINCELLI, 2003; OPAS, 1999).

A SCPH apresenta quatro fases de manifestações clínicas. Na fase prodrômica, que dura de 3 a 6 dias os sinais/sintomas são inespecíficos, tais como febre, mialgia, cefaléia, náuseas/vômitos, podendo evoluir para a segunda fase, denominada de cardiopulmonar. Nesta fase, que tem uma duração de 7 a 10 dias e que apresenta uma elevada letalidade, o paciente evolui para insuficiência respiratória aguda e choque circulatório. Posteriormente, desencadeia-se a fase diurética, com a eliminação espontânea dos líquidos dos espaços extravasculares com uma duração em torno de 5 dias. A quarta e última fase, a de convalescença, é mais prolongada podendo durar semanas e até mesmo meses, quando ocorre melhora gradativa dos

sinais e sintomas, lenta recuperação das anormalidades hemodinâmicas e da função respiratória (CALDAS, 2003; FERREIRA, 2003).

As alterações laboratoriais decorrentes da SCPH ainda que não sejam típicas podem contribuir para o diagnóstico de um caso suspeito, que pode apresentar hemoconcentração, leucocitose com desvio à esquerda, presença de linfócitos atípicos e trombocitopenia (FERREIRA, 2003). O diagnóstico radiológico demonstra alterações bastante comuns na SCPH: infiltrado intersticial difuso, podendo ocorrer ou não, derrame pleural uni ou bilateral (FERREIRA, 2003; PINCELLI et al., 2003).

O diagnóstico específico para a SCPH pode ser feito por via indireta, através de soro sanguíneo (sorológico), por meios das técnicas de detecção de anticorpos (captura de IgM e pesquisa de IgG) e direta (viroológico), através de sangue e tecidos, por meio da detecção do genoma viral (RT-PCR) ou detecção do antígeno viral (Imunohistoquímica) ou isolamento viral (CALDAS, 2003).

Não há tratamento específico efetivo para a SCPH. Casos que evoluem para a segunda fase da doença necessitam de internação em unidades de terapia intensiva (UTI), sendo as medidas terapêuticas, fundamentalmente, de suporte. A eficácia da ribavirina na SCPH não está muito clara (ENRIA et al, 2004; FERREIRA, 2003).

As autópsias dos pacientes com SCPH mostram manifestações histopatológicas basicamente nos pulmões, podendo haver discretas lesões no baço e fígado. Nos pulmões o achado básico é uma pneumonite intersticial, com infiltrado de células mononucleares, congestão e edema intersticial e intra-alveolar (ENRIA, 2004; PINCELLI, 2003; FERREIRA, 2003).

2.6 Medidas de redução de risco e de intervenção

As medidas de prevenção ou para redução do risco, alicerçam-se na educação em saúde e ambiental e na informação e comunicação para leigos e profissionais da saúde. Podem ser aplicadas em relação aos reservatórios (anti-ratização); aos profissionais sob constante risco (mamologistas e de laboratórios, por exemplo); aos outros profissionais; aos ecoturistas, pescadores e caçadores, e à população em geral. As medidas de Intervenção ou de controle podem ser direcionadas ao agente, por meio de agentes físicos químicos, às fontes de infecção, roedores silvestres (desratização em ambiente intra e peridomicílio) e aos ambientes contaminados.

O desenvolvimento de vacinas contra os hantavírus vem apresentando um avanço notável com a produção de um modelo experimental para os hantavírus americanos. Mas, um dos problemas a ser resolvido é o fato de que a origem da doença é imunopatológica. A proximidade genética entre os hantavírus da Europa e da Ásia e das Américas permite sugerir que pode haver uma proteção cruzada entre esses vírus. Uma vez comprovada, esforços serão alcançados, pois na Ásia vários ensaios clínicos de vacinas estão na fase final e parecem ser efetivas (ENRIA et al., 2004).

Considerando-se que o controle químico dos roedores reservatórios da SCPH no seu hábitat não é uma medida recomendada em função de sua inviabilidade operacional, efetividade, o risco de morte para outros animais e, também, pela legislação ambiental, a vigilância epidemiológica das hantavirose do Ministério da Saúde determina entre seus objetivos identificar fatores (e grupos) de risco e recomendar as medidas de prevenção, com vistas a reduzir a morbidade e, conseqüentemente a mortalidade por esse agravo (BRASIL, 2005).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever as características epidemiológicas e clínicas dos casos de SCPH e identificar os fatores associados à ocorrência de óbito por esta Síndrome no Brasil entre 1993 e 2006.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever os aspectos epidemiológicos e clínicos dos pacientes de SCPH;
- Identificar as principais situações de exposições associadas aos casos de SCPH;
- Identificar fatores de risco para evolução para óbito por SCPH.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

A população do estudo foi constituída pela totalidade dos casos confirmados de SCPH e notificados ao Ministério da Saúde (MS) do Brasil no período de 1993 a 2006. O estudo foi desenvolvido em duas etapas. A primeira foi referente a um estudo de série de casos, do tipo descritivo, exploratório, com base em dados secundários. A segunda etapa foi de um estudo analítico, tipo coorte retrospectiva, para identificar os fatores prognósticos para óbito por SCPH. Utilizou-se um banco de dados, em arquivo tipo DBF, com todas as variáveis disponíveis no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) gerenciado pelo Ministério da Saúde – MS, nos anos de 1993 a 2006. As informações foram geradas e produzidas por um instrumento de coleta de dados, denominado de Ficha de Investigação Epidemiológica (FIE) de Hantavirose (Anexo 1). Os dados do SINAN são gerados pelas Secretarias Municipais de Saúde (SMS), seguindo para as Secretarias Estaduais de Saúde (SES) e, posteriormente, enviadas para o nível nacional, para a

área técnica das hantavirose, por meio eletrônico. Além do envio e processamento eletrônico das FIEs, são encaminhadas cópias impressas para cada caso confirmado, para a área técnica das hantavirose do Ministério da Saúde. Após a análise desta área, as FIE são digitadas em banco de dados específico de hantavirose, cujo acesso para introdução de dados e emissão de relatórios é permitido somente para o Ministério da Saúde.

A SCPH foi definida operacionalmente segundo os critérios adotados pelo Ministério da Saúde (critérios de confirmação para casos suspeitos de hantavirose, segundo normas de vigilância epidemiológica), sendo que não existe código correspondente na CID 10.

As variáveis descritoras foram divididas em seis grupos: variáveis relacionadas à distribuição dos casos em relação à pessoa, tempo e lugar; variáveis relacionadas com antecedentes epidemiológicos; variáveis relacionadas à clínica; variáveis relacionadas aos procedimentos terapêuticos; variáveis relacionadas à oportunidade; e variáveis relacionadas ao período de evolução.

As variáveis sócio-demográficas referentes à pessoa foram: sexo, idade em faixas (< 1 ano, de 1 – 4 anos, de 5 – 9 anos, de 10 – 19 anos, de 20 – 29 anos, de 30 – 39 anos, de 40 – 49 anos, 50 – 59 anos e igual e maior que 60 anos), raça/cor (branca, negra, parda e outras), anos de escolaridade (não aplicável, nenhuma, de 1 – 3 anos, de 4 – 7 anos e 8 ou mais anos), ocupação, que foram agrupadas segundo tabela do Código Brasileiro de Ocupações (CBO) do Ministério do Trabalho (relacionadas às atividades agropecuárias, à extração florestal, à construção civil, motorista ou condutores de veículos, do lar, estudantes, braçal e outras) e zona de residência (urbana, rural e urbana/rural). As variáveis relacionadas à distribuição geográfica foram a unidade federada e município provável de infecção, enquanto que as relacionadas à distribuição temporal foram o ano, o mês e a semana epidemiológica de início de sintomas. As variáveis relacionadas aos antecedentes epidemiológicos: situações e/ou exposições potencialmente de risco e zona e ambiente do local provável de infecção. As variáveis estudadas referentes à clínica foram: sinais e sintomas apresentados; achados laboratoriais e de imagem

(radiológicos); hospitalização e; tipo de suporte terapêutico. Foram, ainda, estudadas variáveis relacionadas à oportunidade (em dias) – tempo transcorrido entre data de início de sintomas (DIS) e primeiro atendimento, entre DIS e hospitalização e entre primeiro atendimento e hospitalização; variáveis relacionadas à evolução da doença até o desfecho (cura ou óbito), em dias: tempo transcorrido entre DIS e óbito, hospitalização e óbito, DIS e alta hospitalar e hospitalização e alta hospitalar.

Para o estudo de coorte retrospectiva a variável dependente foi óbito por SCPH e as variáveis independentes foram também classificadas em seis grupos: sócio-demográficas - sexo, faixa etária; raça/cor, escolaridade, ocupação e zona de residência; antecedentes epidemiológicos; aspectos clínicos - sinais e sintomas, achados laboratoriais e de imagem (radiológicos); procedimentos terapêuticos; oportunidade (analisados em número de dias e por intervalos de dias: 0 -2 dias; 3 -4 dias e 5 e mais dias); evolução.

As variáveis constantes na FIE foram avaliadas segundo sua completude onde se calculou para cada variável a proporção de campos sem registros (em branco) ou com registro de “ignorado” em relação total de casos. Ambas as situações foram classificadas com “sem informação”.

Para a análise das variáveis foram utilizados os programas TABWIN, Microsoft Office Excel, Epi Info e MapInfo. O programa TABWIN foi utilizado para realizar as tabulações dos dados com as informações da ficha de investigação do Sinan.

Para análise descritiva dos dados utilizou-se o programa Epi Info versão 3.2.2, a partir de um banco de dados construído com as variáveis da ficha de investigação do Sinan e preparadas em formato dbf pelo Microsoft Office Excel versão 2003. Esse mesmo banco de dados foi utilizado, para as análises de distribuição espacial dos casos, por meio do programa MapInfo versão 7.8. Para processamento do texto, construção de tabelas, quadros e gráficos foi utilizado o Microsoft Office Word versão 2003. As medidas que foram utilizadas para analisar as variáveis descritoras foram: Média, Mediana, Proporção, e Letalidade. Para a análise espacial dos casos utilizou-se, também, uma razão de densidade, dividindo-se o número de casos por km² e multiplicando-se o resultado por uma constante de valor = 1.000, cuja

finalidade foi tornar os resultados encontrados em números inteiros ou no máximo com duas decimais. Para se verificar o comportamento da SCPH ao longo do ano inseriu-se, na análise gráfica temporal dos casos, uma linha de tendência linear utilizando-se o Microsoft Office Word versão 2003.

Para análise de associação entre a variável dependente (óbito por SCPH) e as independentes, foi utilizada como medida de associação o Risco Relativo, considerando o intervalo de confiança de 95%, com uso do programa EPIINFO.

As variáveis independentes associadas à ocorrência de óbito, identificadas na análise univariada, foram analisadas no modelo de análise de regressão logística com uso do programa SPSS 13.0 for Windows, Release 13.0, para identificação de possíveis variáveis confundidoras. Para esta técnica foi calculado a “Odds Ratios” (OR) com intervalo de confiança a 95%.

5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo foi realizado com dados secundários coletados e utilizado somente para o que se refere aos seus objetivos com as informações apresentadas de forma coletiva, sem qualquer prejuízo para as pessoas envolvidas, principalmente no que diz respeito à menção de nomes constantes nas fichas de investigação.

O mesmo foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia, conforme as normas que regulamenta as atividades de pesquisas e estudos sobre seres humanos e foi aprovado sob o n.º 039/07 em 25 de outubro de 2007.

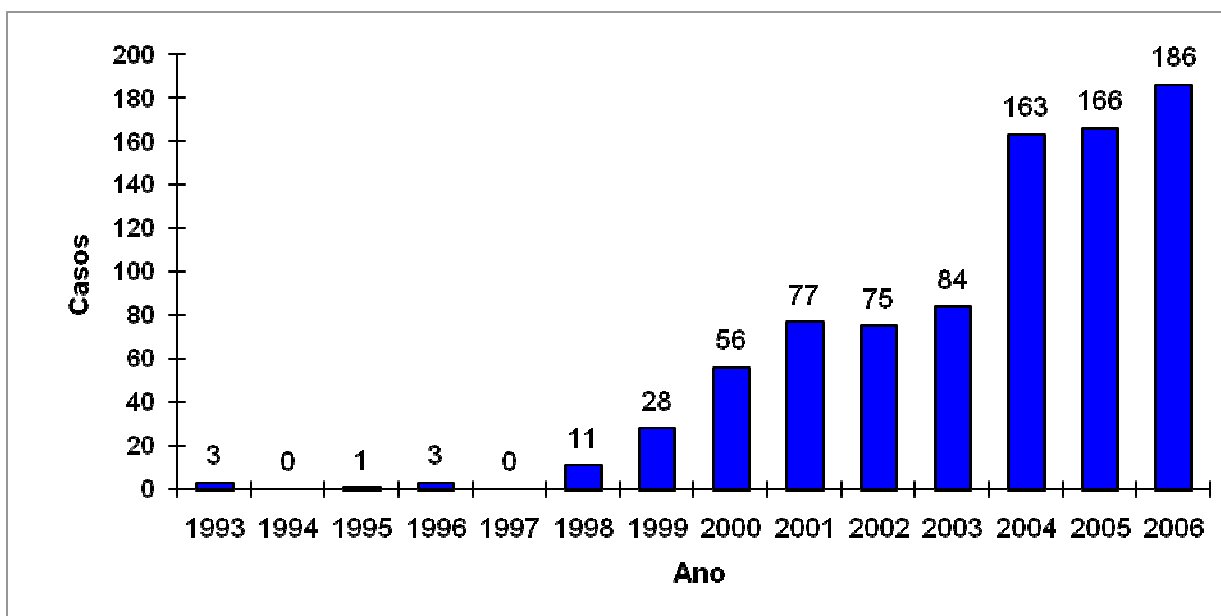
6. RESULTADOS

A população do estudo foi composta de 855 casos de SCPH que compreende a totalidade das fichas notificadas ao Ministério da Saúde. Embora todas as fichas tenham sido utilizadas algumas informações não estavam registradas.

A análise da completitude dos dados mostrou que, com exceção dos dados referentes a sexo, idade, distribuição espacial e temporal e as variáveis referentes ao desfecho, que apresentavam 100% dos campos preenchidos, as demais variáveis apresentaram diferentes percentuais de campos classificados como sem informação. As variáveis sócio-demográficas e aquelas referentes à residência dos pacientes apresentaram um percentual médio de preenchimento de campos classificados como sem informação de 19% (intervalo de 7,4% - 32,0%). O grupo das variáveis relacionadas aos sinais/sintomas apresentou um percentual de “sem informação” de 23,1% (intervalo de 3,8% - 25,7%), enquanto que o grupo de variáveis relacionadas aos achados laboratoriais e de imagem não tiveram suas informações registradas, em média, em 35% das situações analisadas (intervalo de 21,7% - 44,1%). Para as três variáveis relacionadas com a oportunidade em 10,5%, em média, não foi possível se determinar o período por falta de informação (intervalo de 7,8% - 13,8%). Para as variáveis relacionadas à evolução a falta de informação para os casos com evolução para óbito a falta de informação foi de 5,1% quando a análise considerava a informação sobre DIS e de 12,2% quando com data de internação. Para os casos com evolução para cura em 8,1% das fichas analisadas faltou pelo menos uma das informações necessárias para se calcular o intervalo.

A distribuição anual dos casos confirmados de SCPH detectados (figura 1) evidencia que entre 1993 e 1997 manteve-se um pequeno número médio de casos notificados. A partir de 1998, se eleva linearmente até 2001 quando novamente se estabiliza entre 2001 e 2003, passando para o dobro de casos em 2004, quando então, passa a ter elevação discreta até 2006.

Figura 1 – Número de casos de SCPH segundo o ano de ocorrência. Brasil, 1993 – 2006.



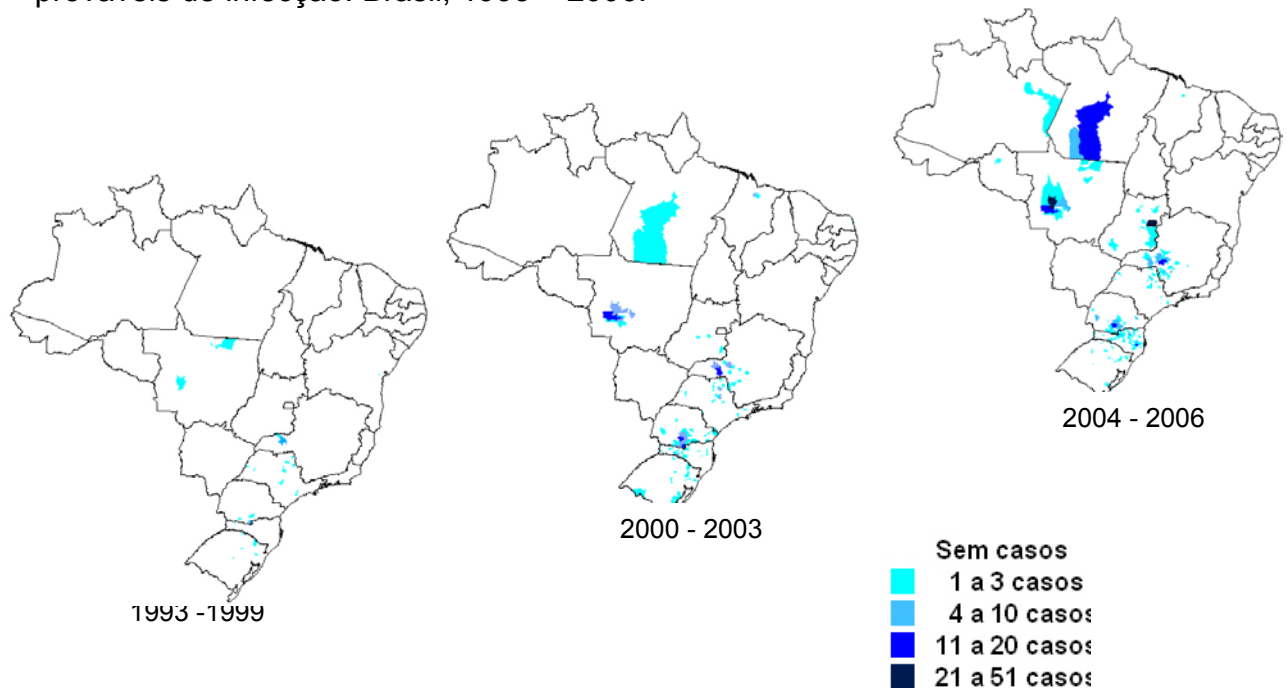
Na distribuição geográfica dos casos de SCPH por Região e por Unidade Federada do local provável de infecção (tabela 1) observa-se que a SCPH ocorreu em todas as regiões brasileiras e em 51,9% (14) das 27 Unidades Federadas. Em relação às regiões, a Região Sul foi a que detectou maior número de casos com 44,2% dos registros, seguida da Sudeste com cerca de 30% das ocorrências e Centro Oeste com 20,2%. Observou-se que as regiões Nordeste e Norte, em conjunto, detectaram menos de 6% dos casos no período estudado. Em relação às Unidades Federadas, os estados de Minas Gerais e Santa Catarina, apresentaram maior ocorrência de casos com 163 (19,2%) cada um deles, seguidos pelo Paraná com 158 notificações (18,6%). Na região Norte o estado do Pará foi o que mais notificou, com 31 registros, o equivalente a 3,7% do total de casos, enquanto que o estado do Maranhão destacou-se na região Nordeste com nove casos detectados em todo o período. O estado do Mato Grosso, na região Centro Oeste, reportou cerca de 12% dos casos de SCPH do Brasil. Em sete dos 855 casos (0,8%) não foi possível determinar a Unidade Federada provável de infecção.

Tabela 1 – Número e percentual de casos de SCPH por Região e por Unidade Federada do local provável de infecção. Brasil, 1993 – 2006

Unidade Federada / Região	Casos	%
Região Norte	36	4,3
Amazonas	04	0,5
Pará	31	3,7
Rondônia	01	0,1
Acre	-	-
Roraima	-	-
Amapá	-	-
Tocantins	-	-
Região Nordeste	12	1,4
Bahia	01	0,1
Maranhão	09	1,1
Rio Grande do Norte	02	0,2
Ceará	-	-
Sergipe	-	-
Piauí	-	-
Pernambuco	-	-
Alagoas	-	-
Paraíba	-	-
Região Sudeste	254	29,9
Minas Gerais	163	19,2
São Paulo	91	10,7
Rio de Janeiro	-	-
Espírito Santo	-	-
Região Sul	375	44,2
Paraná	158	18,6
Rio Grande do Sul	54	6,4
Santa Catarina	163	19,2
Região Centro Oeste	171	20,2
Distrito Federal	48	5,7
Goiás	22	2,6
Mato Grosso	101	11,9
Mato Grosso do Sul	-	-
Brasil	848	100,0

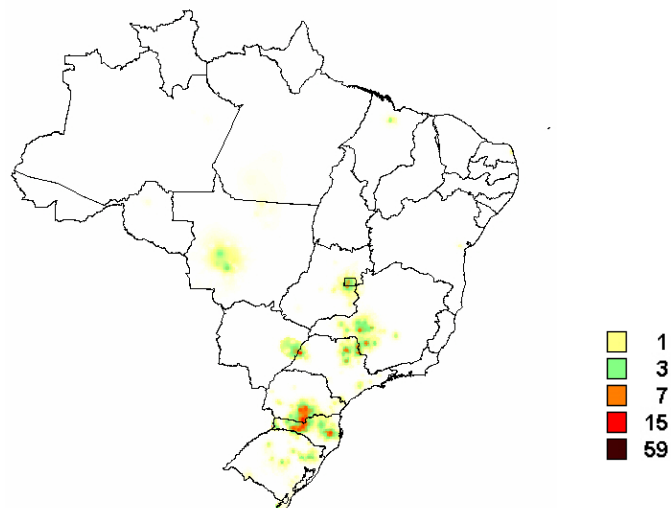
No período de estudo a SCPH foi detectada em 273 municípios, correspondendo a menos de 5% dos 5.564 existentes. Os três primeiros municípios com maior número de registros foram: Campo Novo do Parecis (MT), Pinhão (PR) e General Carneiro (PR), com 31 (3,6%), 26 (3,0%) e 24 (2,8%) casos, respectivamente. Apenas em 14 casos (1,6%) de SCPH não se determinou o município provável de infecção. Na distribuição geográfica dos municípios dos locais prováveis de infecção para SCPH (figura 2) verifica-se que ocorreu uma expansão geográfica gradativa da SCPH ao longo dos períodos de estudo.

Figura 2 – Distribuição dos casos de SCPH por período e municípios dos locais prováveis de infecção. Brasil, 1993 – 2006.



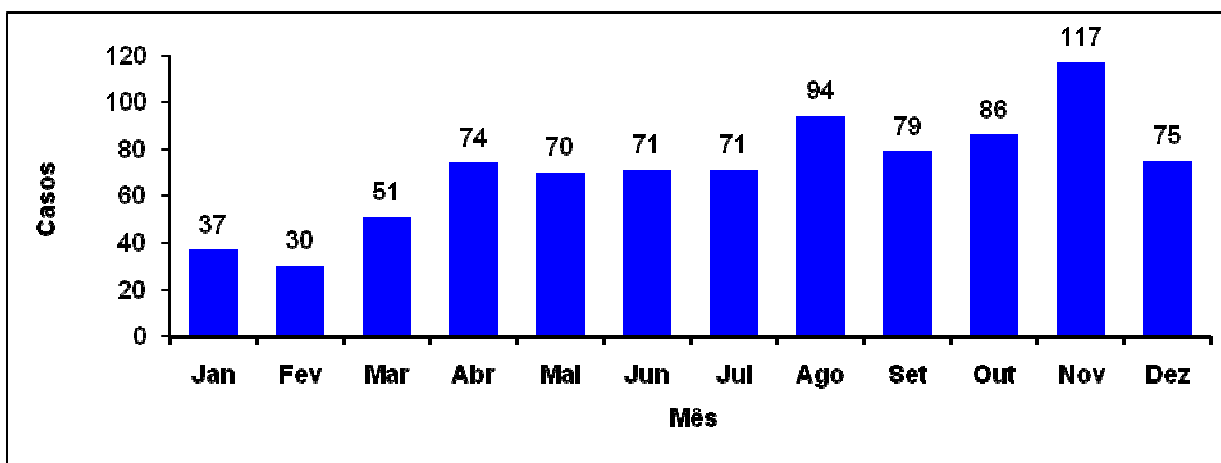
Na distribuição espacial segundo densidade dos casos por município (figura 3), observa-se que os três municípios com as maiores densidades foram Nova Guataporanga/SP (58,62), São Pedro da Serra/RS (56,52) e Presidente Castello Branco/SC (38,99). A menor taxa de densidade encontrada foi a do município de Maués/AM (0,03).

Figura 3 – Distribuição geográfica da densidade de casos de SCPH por município. Brasil, 1993 – 2006.



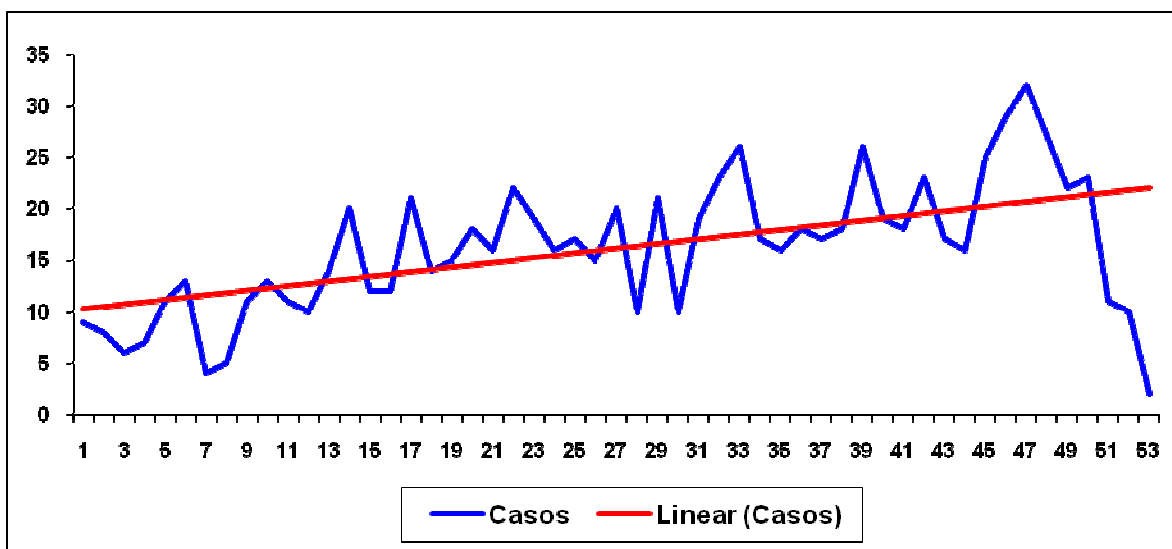
Na distribuição mensal dos casos (figura 4) observa-se que foram registrados casos em todos os meses do ano, sendo que o primeiro trimestre foi o que detectou um menor número de casos, com uma média de 40 registros por mês. No segundo trimestre a detecção de casos manteve-se estável com uma média mensal de 72 novos pacientes. O terceiro e quarto trimestres apresentam curvas similares, com média de 81 e 93 casos, respectivamente. Os meses de novembro e agosto foram os que registraram os maiores números de casos ao longo do ano.

Figura 4 – Distribuição mensal dos casos segundo data de início de sintomas dos casos de SCPH. Brasil, 1993 – 2006.



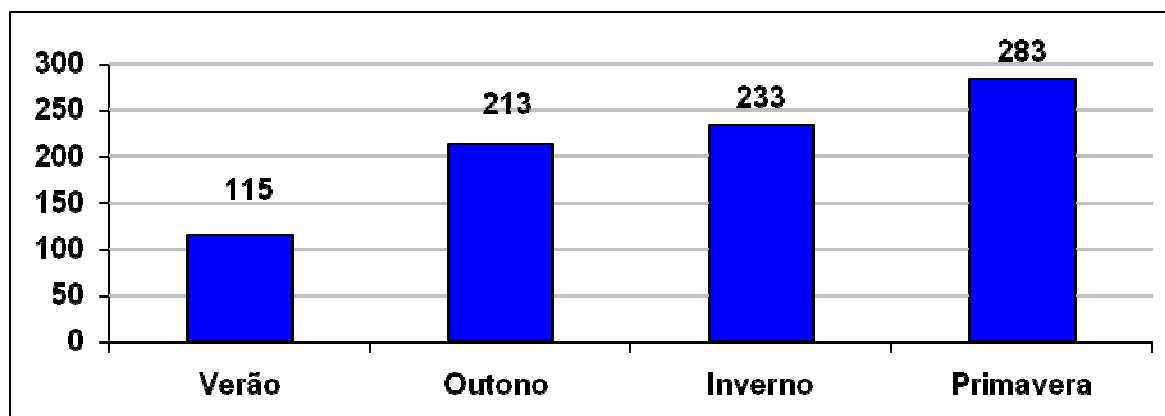
Na distribuição de casos de SCPH por semana epidemiológica (figura 5) observa-se uma tendência linear crescente na notificação de casos até a 47ª semana epidemiológica, quando apresenta uma queda brusca na detecção de casos.

Figura 5 – Média mensal de número de casos e tendência linear de SCPH por semana epidemiológica de início de sintomas. Brasil, 1993 – 2003



A distribuição dos casos de SCPH por estação do ano (figura 6) mostra que o maior número de notificações ocorreu durante a primavera (33,5%), seguido pelo inverno e outono com 27,6% e 25,2% das ocorrências, respectivamente. Apenas 13,6% dos casos ocorreram no verão e em 11 casos não foi possível determinar essa informação.

Figura 6 – Número de casos de SCPH segundo estação do ano. Brasil, 1993 – 2006.



No que se refere à distribuição dos casos por variáveis demográficas e socioeconômicas (tabelas 2 e 3), observou-se que o número de casos no sexo masculino (684) foi três vezes maior que no feminino (171), enquanto que a idade média dos casos foi de 33,2 anos (mediana de 33 anos). Para o sexo masculino a média de idade foi de 33,8 anos e mediana de 33 anos, enquanto que para o sexo

feminino a idade média foi 32,6 e mediana de 31 anos. Ainda em relação à distribuição dos casos por faixa etária, observa-se que 75,7% (647/855) tinham entre 20 e 39 anos e que as faixas etárias extremas, menores de 10 anos e acima de 60 anos, constituíram apenas 4% (35/855) do total de casos.

Houve um predomínio na ocorrência de casos em indivíduos da raça branca (74,3% - 506/681). A doença atingiu, predominantemente, pessoas com 4 a 7 anos de escolaridade, com somente 5% dos pacientes analfabetos. Para o local de residência observou-se uma similaridade entre as áreas urbana e rural, com um ligeiro predomínio para a área rural (50,4%).

As atividades ocupacionais dos pacientes mostraram uma grande diversidade. Essa informação foi obtida para 84,8% (725/855) dos pacientes, que foram classificados em 110 diferentes tipos de atividades, sendo as relacionadas à agropecuária e à extração florestal, responsáveis por pouco mais da metade dos casos, seguidas por atividades domésticas e estudantes, que juntas somaram 13,3% das ocorrências.

Tabela 2 – Número e percentual de casos segundo características demográficas e sócio-econômicas. Brasil, 1993 – 2006.

Característica	Freqüência e Total de casos	%
Sexo		
• Masculino	684/855	80,0
• Feminino	171/855	20,0
Idade		
• Mediana e intervalo (idade mínima e máxima)	855/855	33 ^(a) (09 meses - 72 anos)
• Média e Desvio Padrão	855/855	33,2 ^(a) (12,6)
Etnia		
• Branca	506/681	74,3
• Parda	113/681	16,6
• Negra	46/681	6,8
• Outras	16/681	2,4
Escolaridade		
• Não se aplica	12/581	2,1
• Nenhuma	29/581	5,0
• De 1 – 3 anos	154/581	26,5

• De 4 – 7 anos	243/581	41,8
• 8 ou + anos	143/581	24,6
Área de residência		
• Rural	399/792	50,4
• Urbana	372/792	47,0
• Urbana/rural	21/792	2,7
Ocupação		
• Relacionadas à agricultura/pecuária	296/725	40,8
• Trabalhador braçal	59/725	8,1
• Relacionadas à extração florestal	55/725	7,6
• Lides do lar	52/725	7,2
• Motoristas/condutores	46/725	6,4
• Estudantes	44/725	6,1
• Relacionadas à construção civil	18/725	2,5
• Outras	155/725	21,4

(a) Em anos

Tabela 3 – Número e percentual de casos de SCPH por faixa etária. Brasil, 1993 – 2006.

Faixa etária	Casos	%	% Acumulado
< 1 ano	01	0,1	0,1
1 – 4 anos	02	0,2	0,3
5 – 9 anos	12	1,4	1,7
10 – 19 anos	86	10,1	11,8
20 – 29 anos	242	28,3	40,1
30 – 39 anos	242	28,3	68,4
40 – 49 anos	163	19,1	87,5
50 – 59 anos	87	10,2	97,7
≥ 60 anos	20	2,3	100,0
Total	855	100,0	-

Em relação aos antecedentes epidemiológicos relatados ou determinados pelas investigações (tabela 4), o contato com roedores e/ou com suas excretas e limpeza de ambientes fechados foram os que apresentaram os maiores percentuais entre os pacientes em que foi possível obter as informações: 58,7% (418/712) e 49,3% (339/687), respectivamente, seguidos de relatos de contato com outros animais e/ou

suas instalações. Os antecedentes epidemiológicos relacionados com atividades agrícolas (7 atividades) apresentaram percentuais variando entre 18,5% e 49,3% e aqueles relacionados com atividades de lazer apresentaram percentual de 18,2% (127/699).

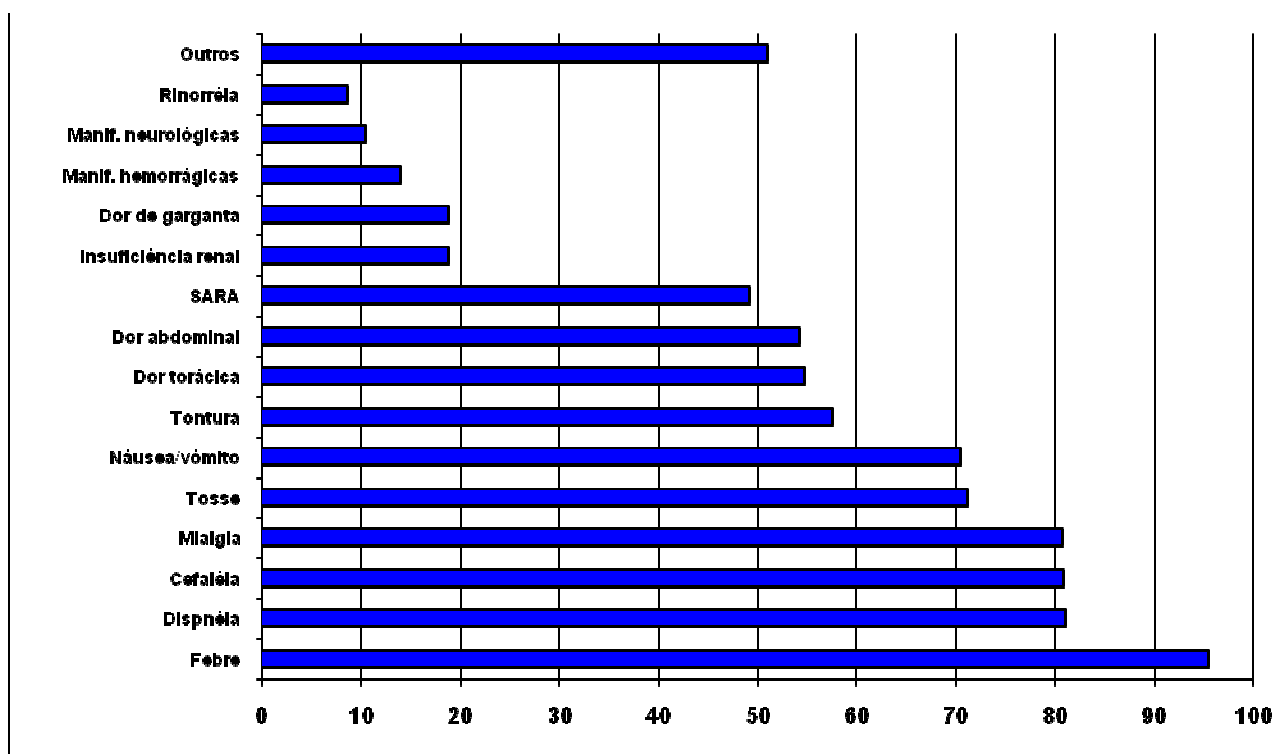
Pouco mais de 11% (73/656) citaram ou foi possível identificar como antecedente epidemiológico o contato com outros casos de hantavirose. Deve ser considerado que cada paciente pode ter sido exposto a um ou mais tipo de situação de antecedentes epidemiológicos. Quanto ao local provável e ambiente de infecção, a área rural e o ambiente de trabalho foram predominantes com 83,4% (578/693) e 61,1% (410/671), dos casos, respectivamente.

Tabela 4 – Número e percentual de casos de SCPH por antecedente epidemiológico e características do local provável de infecção. Brasil, 1999 – 2003.

Antecedente epidemiológico	Freqüência e total de casos	%
Contato com roedores e/ou suas excretas	418/712	58,7
Limpeza de ambientes fechados	339/687	49,3
Contato com outros animais e/ou suas instalações	297/681	43,6
Manipulação de fardos de capim, lenha ou lã	231/709	32,6
Moagem e/ou armazenamento de grãos	206/717	28,7
Plantio	192/714	26,9
Colheita	184/709	26,0
Corte de árvores	182/716	25,4
Desmatamento	149/718	20,8
Aragem	140/718	19,5
Lazer (caça, pesca, camping, outros)	127/699	18,2
Exposição a outros casos de hantavirose	73/656	11,1
Área de infecção		
• Rural	578/693	83,4
• Peri-urbana	50/693	7,2
• Outras	65/693	9,4
Ambiente de infecção		
• Trabalho	410/671	61,1
• Domiciliar	192/671	28,6
• Outros	69/671	10,3

Dentre os sinais e sintomas que foram mais freqüentemente observados nos pacientes de SCPH (figura 8), a febre foi observada em 95,3% (783/822) dos pacientes, seguida de dispnéia, cefaléia e mialgia, em torno de 80% dos casos em que foi possível obter essas informações. Cerca de 70% dos pacientes apresentaram náusea/vômito e tosse. Aproximadamente, em metade dos casos que tinham informações foi possível observar tontura (57,5%), dores localizadas como torácica (54,7%) e abdominal (54,2%) e Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto - SARA (49,1%). Outros sinais e sintomas como dor de garganta e insuficiência renal (18,9%), manifestações hemorrágicas (13,9%) e neurológicas (10,4%) e rinorréia também foram freqüentes.

Figura 8 – Percentual dos principais sinais e sintomas observados nos pacientes de SCPH. Brasil, 1999 – 2006.



Em 51,0% (436) dos pacientes observou-se ou foram relatados outros sinais e sintomas, pelos pacientes, familiares ou acompanhantes. Porém, a descrição desses achados clínicos só pode ser obtida em 282 (33,0%) das fichas de investigação analisadas, sendo que os outros sinais/sintomas mais freqüentes foram: astenia/fraqueza/prostração/inapetência em 76 pacientes (27,0%), diarréia (15,2%),

hipotensão (13,1%), cianose e sudorese, cada um em 9,2% dos pacientes, calafrios (3,6%) e artralgias (2,8%).

As manifestações hemorrágicas observadas em 13,9% (109/783) dos pacientes foram descritas em 64 desses pacientes, sendo que as mais anotadas foram: epistaxe e petéquias com 18,8% dos registros cada uma; hematemese (14,1%) e hemoptise (10,4%). Outros tipos de manifestações foram relatados nos demais 24 casos (37,5%).

As alterações hematológicas mais observadas entre os pacientes de SCPH incluíram a trombocitopenia com a contagem de plaquetas abaixo de 150.000 mm³ em 502/639 (78,6%); hemoconcentração com hematócrito acima de 50% em um percentual de 57,3% dos pacientes (384/670) e leucocitose com desvio à esquerda em metade dos casos com informação disponível (281/559). Foram observadas, também, porém em menor número, leucocitose sem desvio à esquerda (10,7%), e presença de linfócitos atípicos em 23,7% dos casos (119/503).

As alterações da função renal foram detectadas em 203 pacientes (42,5%; 203/478) através da observação do aumento dos níveis séricos de uréia e creatinina.

A avaliação radiológica de 620 pacientes submetidos ao RX de tórax mostrou que 78,9% (489) apresentaram infiltrado intersticial bilateral (tabela 5).

Tabela 5 – Número e percentual dos principais achados laboratoriais e radiológicos em pacientes de SCPH. Brasil, 1993 – 2006.

Achados laboratoriais e radiológicos	Freqüência e total de casos	%
Infiltrado intersticial bilateral	489/620	78,9
Trombocitopenia	502/639	78,6
Hemoconcentração	384/670	57,3
Leucócitos aumentados com desvio à esquerda	281/559	50,3
Aumento de uréia e creatinina	203/478	42,5
Linfócitos atípicos	119/503	23,7
Infiltrado micronodular	69/506	13,6

Leucócitos aumentados sem desvio à esquerda

57/534

10,7

As informações disponíveis sobre os procedimentos terapêuticos adotados para os pacientes de SCPH no período analisado (tabela 6) evidenciam que mais de 95,0% dos pacientes foram internados, no entanto, menos da metade (46,4%) utilizou de assistência respiratória mecânica.

Tabela 6 – Número e percentual de procedimentos terapêuticos adotados para os casos de SCPH. Brasil, 1993 – 2006.

Procedimento terapêutico	Freqüência e total de casos	%
Hospitalização	785/824	95,3
Assistência respiratória mecânica	277/597	46,4
Uso de antiviral	45/544	8,3

Quanto aos períodos relacionados à oportunidade (tabela 7), observa-se que, em média, os pacientes tiveram o primeiro atendimento, aproximadamente, no quarto dia após o início de sintomas (mediana de 3 dias), sendo que 82,7% até o quinto dia e 90,2% até o sétimo dia após os primeiros sintomas. A admissão hospitalar ocorreu quase que nos mesmos períodos (4,5 dias de evolução clínica, com mediana de 4 dias, 76,6% no quinto dia e 91,9% até o oitavo dia de doença).

Tabela 7 – Freqüência e medidas de tendência central dos períodos de oportunidade observados entre os casos de SCPH. Brasil, 1993 – 2006.

Período	Freqüência total	Mediana (em dias)	Média (em dias)	Desvio padrão	Intervalo (em dias)
DIS ^(a) – 1º atendimento	788	3,0	3,9	5,6	0 – 65
DIS – Hospitalização	771	4,0	4,5	4,5	0 – 65
1º atendimento – Hospitalização	737	0	1,2	4,0	0 – 92

(a) Data de início de Sintomas

Em relação à evolução clínica dos casos, 60,7% (519/855) evoluíram para cura, enquanto que 39,3% evoluíram para óbito. No que diz respeito aos períodos de evolução, observa-se que para os pacientes que evoluíram para a cura, em média, a alta hospitalar foi de 12,2 dias após o início de sintomas (mediana de 10 dias) e 7,7 dias após a hospitalização (mediana de 6 dias). Para os que evoluíram para óbito, esses períodos foram de 6 e 2,1 dias, com medianas de 4 e 1 dia, respectivamente (tabela 8). Dentre os pacientes que evoluíram para óbito, cerca de 80% faleceu até o sétimo dia de doença, 83,4% até o segundo dia de hospitalização e 91,4% até o quarto dia após a admissão hospitalar.

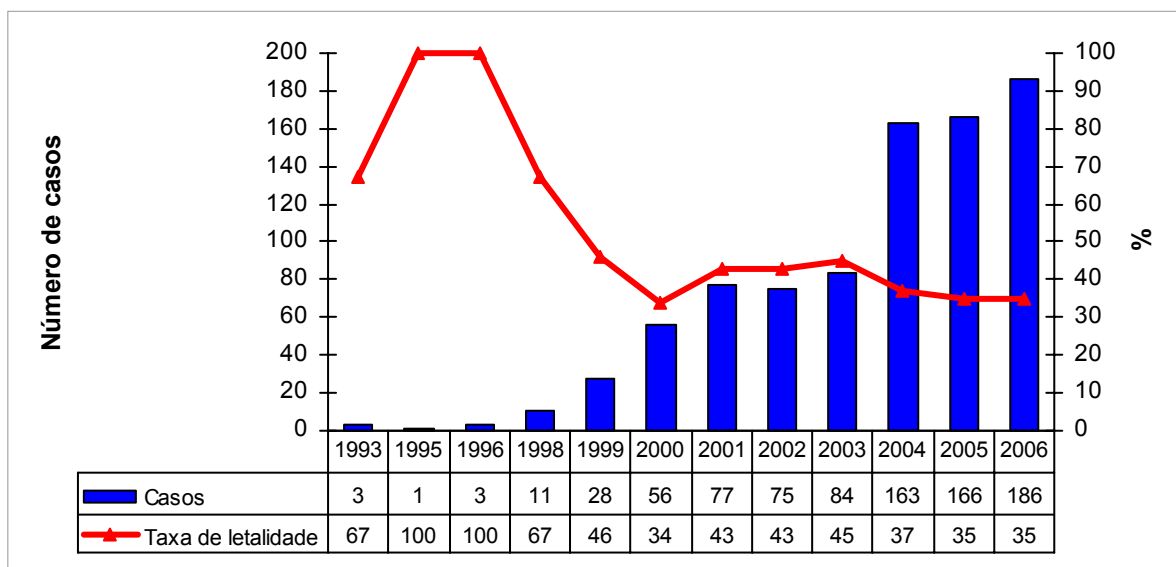
Tabela 8 – Frequência e medidas de tendência central dos períodos evolutivos observados entre os casos de SCPH. Brasil, 1993 – 2006.

Período	Frequência total	Mediana (em dias)	Média (em dias)	Desvio padrão	Intervalo (em dias)
DIS – Alta hospitalar	477	10,0	12,2	11,2	0 – 96
DIS – Óbito	319	4,0	6,0	6,2	0 - 44
Hospitalização – Alta hospitalar	477	6,0	7,7	9,8	0 – 80
Hospitalização – Óbito	295	1,0	2,1	4,9	0 - 36

(a) Data de início de Sintomas

De acordo com a série histórica da taxa de letalidade da SCPH no Brasil (figura 9), observa-se que a taxa média no período analisado foi de 39,3%. A letalidade mostrou-se muito alta no período 1993 -1996 (89% - 100%), mas a partir de 1998 até 2000 apresentou uma queda significativa de até 66%, porém aumentou no período 2001 – 2003, mantendo-se estável na faixa entre 43% – 45%. A partir de 2004 apresenta uma modesta redução, em média de 9,3%, permanecendo estável até 2006 na faixa de 35%.

Figura 9 – Número de casos e taxa de letalidade por SCPH por ano. Brasil, 1993 – 2006.



Na distribuição das taxas de letalidade específicas por sexo e por faixa etária (tabelas 9 e 10), observa-se que o sexo feminino, apesar de registrar apenas 20% dos casos e menos de 25% dos óbitos, apresentou uma taxa de letalidade 21% maior que a taxa do sexo masculino. A distribuição dos óbitos por faixa etária mostra que não houve óbito somente na faixa de menores de 1 ano. Nas demais faixas a taxa de letalidade variou de 16,7% a 50,5%, sendo que nas faixas mais acometidas, entre 20 e 49 anos, que registraram 75,7% dos casos, a letalidade média foi de 38,1%, com um intervalo de 35,0% - 40,9% e uma variação de 5,9%.

Tabela 9 – Número de casos, óbitos e letalidade por SCPH segundo sexo. Brasil, 1993 – 2006.

Sexo	Casos	%	Óbitos	%	Taxa de letalidade (%)
Masculino	684	80,0	258	76,8	37,7
Feminino	171	20,0	78	23,2	45,6
Total	855	100,0	336	100,0	39,3

Tabela 10 - Número de casos, óbitos e letalidade por SCPH segundo faixa etária. Brasil, 1993 – 2006.

Faixa etária	Casos	Óbitos	Taxa de letalidade (%)
< 1 ano	01	-	-
1 – 4 anos	02	01	50,0
5 – 9 anos	12	02	16,7
10 – 19 anos	86	34	39,5
20 – 29 anos	242	99	40,9
30 – 39 anos	242	93	38,4
40 – 49 anos	163	57	35,0
50 – 59 anos	87	44	50,5
> 60 anos	20	06	30,0
Total	855	336	39,3

Nos resultados da análise univariada todas as variáveis sócio-demográficas analisadas (sexo, idade em dias, faixa etária, raça/cor, escolaridade, ocupação e zona de residência) não mostraram associação com óbito por SCPH, assim como, os intervalos de tempo de oportunidade de tratamento (DIS e 1º atendimento, DIS e hospitalização e 1º atendimento e hospitalização) que também não se mostraram associados, seja quando analisados em dias, seja quando analisados em intervalos de tempo.

Quanto às demais variáveis que não se mostraram associadas com a ocorrência de óbito (tabela 11) dentre 12 atividades ou situação potencialmente de risco estudadas, apenas uma (contato com roedores e suas excretas) apresentou um nível de significância < 0,05 com RR de 1,24, mas mostrou um IC 95% de 1,00 - 1,54. Da mesma forma, a presença de 60% (9/15) dos sinais/sintomas levantados e 70% (7/10) dos achados laboratoriais e radiológicos inespecíficos também não se mostraram associados com a ocorrência do óbito. A necessidade de hospitalização do paciente também não se mostrou estatisticamente significativa como um fator de risco para óbito.

Tabela 11 – Medida de associação (RR) para variáveis que não foram identificadas como fator de risco para óbito por SCPH. Brasil, 1993 – 2006

Variável	RR	I C (95%)	P- valor
Antecedentes epidemiológicos			

Contato com roedores e/ou suas excretas	1,24	1,00 – 1,54	0, 048
Desmatamento	1,01	0,79 – 1,30	0, 943
Arrumação de fardos de capim, lenha ou lã	0,87	0,69 – 1,09	0, 223
Colheita	1,10	0,88 – 1,38	0,399
Corte de árvores	1,02	0,81 – 1,28	0,896
Armazenamento ou moagem de grãos	1,06	0,85 – 1,32	0,598
Plantio	1,04	0,83 – 1,30	0,718
Aragem	1,13	0,89 – 1,44	0,318
Lazer (caça, pesca, camping, outros)	0,90	0,68 – 1,20	0,465
Limpeza de edificações (sótão, porão, celeiro, galpão, casa abandonada, casa fechada, despensa, depósitos e outros)	1,03	0,83 – 1,27	0,808
Contato com outros animais e/ou suas instalações	1,03	0,83 – 1,27	0,798
Exposição a outros casos de SCPH	0,92	0,63 – 1,32	0,432
Clínicas – sinais e sintomas			
Rinorréia	1,19	0,86 – 1,66	0,313
Náusea/vômito	1,00	0,82 – 1,22	0,990
Dor abdominal	1,07	0,88 – 1,29	0,518
Cefaléia	0,82	0,66 – 1,01	0,077
Tontura	0,81	0,66 – 1,00	0, 047
Febre	0,79	0,56 – 1,10	0,193
Manifestações neurológicas	1,22	0,91 – 1,64	0,205
Dor de garganta	0,99	0,76 – 1,31	0,967
Mialgia	1,04	0,82 – 1,32	0,715
Clínicas – achados laboratoriais			

Infiltrado micronodular	1,20	0,88 – 1,64	0,277
Trombocitopenia	1,08	0,84 – 1,39	0,546
Leucócitos aumentados sem desvio à esquerda	1,29	0,95 – 1,75	0,131
Presença de linfócitos atípicos	0,91	0,68 – 1,22	0,518
Procedimento terapêutico			
Hospitalização	1,55	0,90 – 2,66	0,078

Dentre as variáveis que foram identificadas como fatores de risco para óbito por SCPH no Brasil no período de 1993 – 2006 na análise univariada, do grupo de variáveis dos sinais/sintomas foram identificados: dispnéia, tosse e dor torácica. Insuficiência renal, manifestações hemorrágicas e SARA também se mostraram associadas a óbito. Os achados laboratoriais e de imagem levantados que se mostraram associados para o desfecho óbito foram: hematócrito > 50%, leucocitose com desvio à esquerda, aumento no nível sérico de uréia e creatinina e presença de infiltrado intersticial pulmonar. As associações que apresentaram os maiores valores para Risco Relativo foram observadas para ocorrência de dispnéia e necessidade de assistência respiratória mecânica (tabela 12).

Tabela 12- Medida de associação (RR) para variáveis com risco para óbito por SCPH. Brasil, 1993 – 2006.

Variável	RR	I C (95%)	P- valor
Clínicas – sinais e sintomas			
Insuficiência renal	1,60	1,29 – 1,97	0,000
Dispnéia	3,54	2,31 – 5,44	0,000
Manifestações hemorrágicas	1,62	1,31 – 2,01	0,000
Tosse	1,28	1,03 – 1,59	0,023
Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto (SARA)	2,85	2,29 – 3,56	0,000
Dor torácica	1,23	1,01 – 1,51	0,042
Clínicas – achados laboratoriais			
Hematócrito > 50%	2,42	1,90 – 3,08	0,000
Leucócitos aumentados com	1,47	1,18 – 1,83	0,000

desvio à esquerda			
Aumento de uréia e creatinina	1,40	1,11 – 1,78	0,005
Clínicas – achados radiológicos			
Infiltrado intersticial bilateral	2,16	1,51 – 3,10	0,000
Procedimentos terapêuticos			
Assistência respiratória mecânica	3,36	2,61 – 4,34	0,000

Dos 855 casos de SCPH analisados, apenas 264 fichas traziam informações sobre todas as variáveis que se mostraram individualmente associadas ao óbito por SCPH e necessárias para a análise do modelo de regressão múltipla (tabela 13) identificando-se que somente as variáveis ocorrência de SARA e assistência respiratória mecânica estiveram associadas ao risco de óbito por SCPH.

Tabela 13- Medida de associação (OR) para risco para óbito por SCPH segundo análise de regressão múltipla. Brasil, 1993 – 2006.

Variável	OR	I C (95%)	P- valor
Clínicas – sinais e sintomas			
Insuficiência renal	0,76	0,33 – 1,75	0,526
Dispnéia	1,76	0,71 – 4,35	0,222
Manifestações hemorrágicas	1,13	0,46 – 2,79	0,791
Tosse	0,80	0,41 – 1,56	0,504
Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto (SARA)	3,74	1,94 – 7,20	0,000
Dor torácica	1,18	0,64 – 2,19	0,302
Clínicas – achados laboratoriais			
Hematócrito > 50%	1,75	0,91 – 3,38	0,095
Leucócitos aumentados com desvio à esquerda	1,08	0,58 – 2,04	0,805
Aumento de uréia e creatinina	0,66	0,33 - 1,33	0,245
Clínicas – achados radiológicos			
Infiltrado intersticial bilateral	1,46	0,61 – 3,51	0,395
Procedimentos terapêuticos			
Assistência respiratória mecânica	5,99	3,08 – 11,67	0,000

Um segundo modelo para a análise de regressão múltipla foi testado, onde as variáveis “assistência respiratória mecânica” e “síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA)” foram retiradas dessa segunda análise buscando-se identificar fatores com ocorrência mais precoce, que possam ser considerados indicadores de que o caso teria uma evolução grave. Esse outro modelo com dados de 328 casos mostrou como fatores associados com a ocorrência do óbito, a presença de dispnéia (OR = 2,75, IC 95% de 1,25 – 6,06 e valor de p = 0,012) e hematócrito > 50% (OR = 1,95, IC 95% de 1,15 – 3,31 e valor de p = 0,013).

7. DISCUSSÃO

A comparação dos resultados deste estudo com os de outras investigações de outros países das Américas fica limitada na maioria de seus aspectos em função da completude dos dados analisados.

Este estudo é o primeiro trabalho que utiliza as informações de todos os 855 casos de SCPH reportados no Brasil no período de 1993 a 2006 e mostra os principais achados relacionados ao perfil dos pacientes, à distribuição geográfica e temporal dos casos, os antecedentes epidemiológicos de exposição, os aspectos relacionados à clínica, aos exames auxiliares inespecíficos, permitindo a identificação dos fatores associados a óbito por SCPH.

Com a análise desses dados é possível verificar que a detecção de casos de SCPH no Brasil, historicamente, apresentou três períodos distintos, sendo que no último período, a partir de 2004, houve uma elevação exponencial no número de casos registrados. Esses achados ou parte deles podem ser explicados considerando-se que o Ministério da Saúde passou a organizar a vigilância epidemiológica das hantavíroses a partir do ano de 1999 e a implantação e implementação gradativa ao longo dos anos dessa atividade em estados e municípios, juntamente com ampliação da oferta de diagnóstico laboratorial e a disseminação regular e sistemática de dados e informações técnico-científicas levaram o país, em 2006, a ocupar o primeiro lugar nas Américas em número absoluto de casos.

A distribuição geográfica dos casos mostra que a SCPH entre 1993 e 2006 atingiu todas as regiões do Brasil, porém com diferentes e extremos graus de detecção, que se reflete dessa mesma forma por Unidade Federada, ainda que pouco mais da metade dos estados registrasse casos no período analisado. Segundo ENRIA (2004) essas diferenças regionais encontradas poderiam ser explicadas por uma ou mais das seguintes situações: baixa capacidade de detecção dos serviços locais de vigilância e de suspeita diagnóstica dos serviços assistenciais; baixa densidade populacional dos roedores reservatórios e/ou; diferenças na patogenicidade das variantes virais circulantes. Essas três hipóteses devem ser profundamente investigadas para que essas diferenças sejam esclarecidas.

A análise dos casos por municípios ao longo desses 14 anos de SCPH no Brasil mostra que a doença apresentou-se de uma forma geral de caráter focal e restrita a determinadas áreas do país, característica própria da SCPH, pois sua distribuição está diretamente relacionada com a distribuição dos vírus, que por sua vez está relacionada com a distribuição dos reservatórios, que vivem em habitats e biomas próprios para cada espécie de roedor (MICHEL BARÓ et al., 1999; ENRIA, 2004). Essa limitação da distribuição espacial da SCPH pode ser observada também em outros países das Américas, como no Canadá, onde a doença está limitada a cinco províncias; Panamá, que registra casos de SCPH desde 2000 e que tem sua endemicidade restrita a três províncias e na Argentina que apresenta três áreas distintas e circunscritas de transmissão (Norte, Central e Sul Andina) (ARTSOB et. al, 2007; ARMIÉN et al, 2007; SOSA-ESTANI et. al, 2001).

A distribuição temporal da SCPH no Brasil mostra que a doença registrou casos em todos os meses do ano e que esse registro aumenta gradativamente ao longo dos trimestres. A maior quantidade de casos foi registrada nos meses de agosto e novembro, que corresponde às estações do inverno e primavera. A queda acentuada que se verifica no número de casos detectados entre os meses de dezembro e fevereiro poderia ser explicada pelo fato de que essa época do ano é o período das chuvas nas regiões Sul, Sudeste e Centro Oeste que juntas notificaram 94,3% dos casos no período analisado. Pode-se afirmar que essa distribuição temporal dos casos, no entanto, não é similar para todas as regiões e áreas de transmissão de todo o país. Assim como existe diferente sazonalidade para a SCPH entre países – nos EUA, nos estados da região de Four Corners 70% dos casos

ocorreram na primavera e início do verão; na América Central, o primeiro surto registrado no Panamá (1999-2000) ocorreu entre os meses de dezembro e fevereiro e no sul da América do Sul ocorrem mais na primavera -, existe também uma sazonalidade entre as diferentes regiões de um mesmo país. CAMPOS et al. (2002) em um estudo realizado na região de Ribeirão Preto/SP mostra que 85,7% (12/14) ocorreram entre os meses de abril e junho e LIMONGI et al. (2007) detectou que 65% dos casos da região de Uberlândia/MG ocorreram entre maio e julho, enquanto que CALDAS (2003) em um estudo sobre a epidemiologia da infecção por hantavírus no Rio Grande do Sul refere que mais da metade dos casos ocorreram entre os meses de outubro e dezembro. No estado do Paraná, RABONI et al. (2005) observou que a maioria dos casos ocorreu entre setembro e março. Assim como a distribuição geográfica, essas diferenças sazonais na distribuição temporal poderiam ser explicadas em função de fatores biológicos e/ou comportamentais dos roedores reservatórios ou ainda estarem relacionadas às diferentes safras de produtos agrícolas nessas diferentes regiões (KHAN et al, 1996; BAYARD et al, 2004; ARMIÉN et al, 2007).

O perfil do paciente de SCPH no Brasil não difere ao de outros países das Américas: predominância do sexo masculino, em idade produtiva, morador em área rural e trabalhador em atividades agrícolas. O predomínio do sexo masculino e de idade considerada como produtiva é relatado desde o Canadá até a Argentina. A associação de casos com meio rural e atividades agrícolas é reconhecida na América Central e, principalmente, na América do Sul. Ainda que o paciente de SCPH no Brasil tenha esse perfil, chama a atenção de que apenas menos de 7% dos casos não tinham nenhuma escolaridade e que mais de 2/3 dos pacientes tinham 4 ou mais anos de frequência escolar, o que permite inferir que um trabalho de informação para esse grupo populacional mais acometido pudesse ter uma boa aceitação e receptividade. Cerca de 10% dos casos foram registrados em crianças e adolescentes (< 20 anos). Esse percentual encontrado no Brasil seria um dos menores encontrados na América do Sul, pois segundo ENRIA (2004) os percentuais encontrados para menores de 17 anos na Argentina e Chile variaram entre 12% - 15%. Esses percentuais de casos em crianças e adolescentes encontrados na América do Sul diferem dos valores relatados nos EUA, que têm variado entre 4,5% – 6,9%. Ainda nos EUA, uma revisão dos 100 primeiros casos de

SCPH identificou que 8% dos pacientes tinham menos de 16 anos de idade (KHAN et al, 1996). Uma provável causa para esse percentual de casos em crianças e adolescentes poderia ser explicada pela participação deles em atividades relacionadas com tarefas agrícolas.

Pini (2004) afirma que diferentes antecedentes epidemiológicos têm sido reportados em diferentes países da América Latina. Os antecedentes epidemiológicos da SCPH no Brasil que foram os mais identificados como situação ou atividade de exposição ao vírus encontram-se relacionados diretamente aos roedores reservatórios (e suas excretas) e à limpeza de ambientes potencialmente contaminados com excretas de roedores. A maioria dos casos teve a transmissão identificada como em área rural e durante as atividades ocupacionais, resultados que diferem dos encontrados no Panamá (BAYARD et al, 2004) e EUA (KHAN, 1996) onde a exposição peridoméstica foi a mais comum. Os relatos de exposição a outros animais e/ou suas instalações, terceiro de maior frequência relativa, não devem ser considerados na medida em que como a SCPH é um quadro predominantemente rural no Brasil, o contato dos moradores e trabalhadores rurais com esses animais é freqüente, o que não implica que, necessariamente, seja fonte de infecção. Existe uma extensa variedade de mamíferos e outros animais, nos quais têm sido encontrados anticorpos anti-hantavírus, como gatos domésticos e coiotes, que, no entanto, não são comprovadamente reservatórios dos vírus (ENRIA, 2004). Ainda que tenha havido alguns casos com relato de contato com outros casos de hantavirose (não se pode falar aqui de exposição, mas contato), a transmissão pessoa-a-pessoa, que parece ser exclusiva do vírus Andes e, mesmo assim, infreqüente, ainda não foi comprovada no Brasil ou em qualquer outro país das Américas ou da Eurásia onde circula qualquer outra variante de hantavírus (ENRIA, 2004; PINI, 2004).

A hantavirose mostrou formas clínicas variadas. A alta percentagem de sinais e sintomas inespecíficos, como febre, cefaléia, mialgia e náusea/vômito mostra que a doença tem um início de curso benigno. Porém, a presença de tosse e dispnéia em mais de 70% dos casos em que foi possível se obter as informações demonstra que houve uma predominância de quadro clínico de evolução grave, para a forma cardiopulmonar da doença, requerendo uma alta taxa de hospitalização e de assistência respiratória mecânica, informações essas corroboradas por uma taxa de

letalidade de 39,3%. Os sinais e sintomas mais observados nos pacientes brasileiros em nada diferem dos apresentados em outros estudos realizados na América do Norte, Central e do Sul, especificamente, Chile e Argentina (BAYARD et al., 2004; OPAS, 2004; VERITY et al., 2000; KHAN et al., 1996; DUCHIN et al. 1994). Manifestações extrapulmonares como insuficiência renal, manifestações hemorrágicas e neurológicas também foram freqüentes. Segundo ENRIA (2004) o comprometimento renal pode atingir até 50% dos casos no sul da América do Sul, causados pelo vírus Andes, enquanto que na América do Norte é uma manifestação rara nos pacientes infectados pelo vírus Sin Nombre. As manifestações hemorrágicas são comuns nos pacientes sul americanos e parecem ser similares, pois algumas das manifestações detectadas nesse estudo (epistaxe, hematemesa e hemoptise) mostraram um percentual de registros similar aos relatados por CONSTANZA CASTILHO et al. (2000) no Chile. Alguns sintomas da SCPH, como dor abdominal intensa que pode ser confundida com abdômen agudo e alteração de função renal podem ser vistos também na FHSR, o que justifica a afirmação de BRIGGILER et al. (2007) de que o espectro das manifestações clínicas dos hantavírus das Américas ainda não é completamente conhecido.

Pini (2004) afirma que os achados laboratoriais também contribuem para mostrar que a hantavirose apresenta diferentes formas clínicas. Nossos achados de exames auxiliares inespecíficos, similares aos encontrados em outros estudos dos EUA (KHAN et al., 1996; DUCHIN et al., 1994), Panamá (BAYARD et al., 2004) e Chile (Campos, 2002; CONSTAZA CASTILHO et al., 2001) permitem inferir que muitas vezes, a doença apresenta-se sob formas leves, outras vezes com comprometimento pulmonar ou renal, que podem ser interpretadas pela hemoconcentração (e infiltrado intersticial) ou aumento dos níveis séricos de uréia e creatinina. Segundo KHAN et al.(1996) a tétrede hematológica de trombocitopenia, leucocitose com desvio à esquerda, hemoconcentração e presença de imunoblastos em combinação com uma apropriada avaliação clínica permitirá a detecção de novos casos. Essa recomendação se utilizada pelos serviços assistenciais poderá contribuir para detecção precoce e adoção de condutas de tratamento adequadas à SCPH, pois de acordo com PINI (2004) 48% pacientes no Chile de uma série de 25 casos só foram admitidos após uma ou, até mesmo, quatro consultas antes da admissão hospitalar.

A detecção precoce e adoção de condutas de tratamento adequadas à SCPH são fundamentais para o sucesso de uma proposta de vigilância e controle desse agravo face à sua alta taxa de letalidade no Brasil. Assim como se tem observado diferenças epidemiológicas e clínicas entre diferentes períodos e regiões da Eurásia e das Américas, a taxa de letalidade por hantavírus também tem se mostrado com amplas variações, entre 1% -15% Na Europa e Ásia e de 12% até 54% nas Américas (BAYARD et al., 2004; OPAS, 2004; ENRIA, 2004; FERREIRA, 2003). No Brasil a taxa de letalidade média nesses 14 anos de SCPH foi de 39,3%, considerada muito alta e de valor muito próximo à média dos últimos três anos (35,7%) período em que se dobrou a detecção de casos. A persistência da letalidade nesse patamar requer investigações mais detalhadas das situações em que ocorrem os óbitos por SCPH. Segundo CONSTANZA CASTILHO et al (2000) de uma série de 21 pacientes adultos (letalidade de 47,6%) atendidos no Chile, a doença evoluiu subitamente da fase prodrômica para a cardiopulmonar, sendo que o choque cardiogênico e o edema pulmonar foram duas das três primeiras causas de morte. TAPIA G. et al (2000) corrobora essa afirmação ao concluir em seu estudo que todo paciente suspeito de SCPH deve ser hospitalizado em uma UTI onde o tratamento deverá ser direcionado para a prevenção do choque. Outras informações que devem ser consideradas em uma análise no desfecho óbito no Brasil referem-se à distribuição específica da letalidade por sexo - a distribuição por faixa etária mostrou-se similar entre as categorias - e à apresentação clínica da doença. No caso da letalidade por sexo, apesar do sexo feminino ter registrado menos de 25% dos óbitos apresentou a letalidade maior que a do sexo masculino, o que segundo, LIMONGI (2007) poderia ser um fator contributivo, pois a ocorrência menos freqüente de casos nas mulheres poderia diminuir a probabilidade de suspeita diagnóstica e favorecer a evolução para a fase cardiopulmonar. No que se refere à apresentação clínica e evolução da hantavirose, a fase prodrômica da doença, com sinais e sintomas inespecíficos e comuns, seria uma razão para não levar os pacientes a buscar um serviço assistencial nesse período (RABONI et.al, 2005). Outra hipótese a ser investigada é o grau de conhecimento sobre o manejo clínico e qualidade da assistência oferecida. CAMPOS (2002) é enfática sobre a necessidade de restrição hídrica como medida terapêutica na SCPH e mostra em seu estudo que a infusão endovenosa de 2, 5 ou mais litros de líquidos nas primeiras 24 horas de hospitalização foi associada à evolução para óbito. SANTANA et al.(2006) chama a

atenção que, segundo PADULA et al (2000), a redução na letalidade de 70% para 30% observada em um estudo sobre casos de SCPH de cinco países da América do Sul, provavelmente se deu em função do conhecimento da doença por médicos, com suspeita diagnóstica precoce, terapia inicial adequada e a recomendação de internação em UTI.

Os períodos observados para oportunidade de tratamento e evolução clínica da SCPH reforçam as hipóteses acima de necessidade de detecção precoce e manejo clínico adequado, dada a rápida evolução da hantavirose da fase prodrômica para a fase cardiopulmonar. Os valores encontrados em nosso trabalho são corroborados pelos valores observados por KHAN et al (1996) em uma revisão dos 100 primeiros casos nos EUA. O número de dias, em mediana, transcorridos entre início de sintomas e hospitalização e entre hospitalização e óbito foram idênticos nos dois estudos, 4 e 1, respectivamente, e similar para o tempo entre início de sintomas e óbito que apresentou uma pequena variação de um dia a menos para os casos do Brasil. O trabalho de CONSTANZA CASTILHO et al. (2001) mostra que os pacientes que evoluíram para cura tiveram a hemodinâmica e a dificuldade respiratória estabilizadas em 24 – 48 horas após admissão hospitalar, o equivalente ao quinto ou sexto dia de doença após o início de sintomas. Em relação ao tempo de hospitalização para os pacientes que sobreviveram, a mediana de dias de internação no Brasil foi inferior em 33% à encontrada no Canadá (VERITY et al., 2000).

Dos fatores associados ao risco de óbito por SCPH encontrados na análise univariada somente os relacionados aos achados laboratoriais inespecíficos têm sido mais relatados. TAPIA et al. (2000) mostra em seu trabalho em um hospital do Chile que a leucocitose, a trombocitopenia e a hemoconcentração foram alguns dos fatores preditores associados a uma má evolução. Duchin et al (1994) encontrou uma associação entre óbito e três combinações dois a dois de achados laboratoriais com valores altos, sendo que o hematócrito elevado esteve presente em duas delas. Ao contrário, SANTANA et al (2006) para conhecerem os fatores determinantes para um bom prognóstico para SCPH identificou a ausência de sinais clínicos e laboratoriais de choque circulatório na admissão hospitalar como de bom prognóstico para os pacientes de SCPH. Assim como em nossos achados, fenômenos hemorrágicos aparecem como fatores para um mau prognóstico no

estudo realizado no Chile por CONSTANZA CASTILHO et al (2001). O primeiro modelo da análise multivariada mostrou a força da associação que é muito clara entre SARA e a necessidade de assistência mecânica respiratória, com a evolução para óbito, pois essas duas variáveis são características de complicações mais tardias na evolução da doença. Possíveis mecanismos podem ser sugeridos para esses achados: percepção tardia da gravidade da doença por parte do paciente ou familiar; falta de acesso ao serviço (poucos serviços, filas, horários de atendimento, etc.); ou avaliação inadequada do profissional médico. No segundo modelo, ainda que a hemoconcentração seja um sinal de edema pulmonar e conseqüentemente indicativo de início ou presença da fase cardiopulmonar a dispnéia mostra-se como bom sinal de alerta precoce para a suspeita diagnóstica, quando associada com tempo de evolução clínica e perfil dos pacientes.

Essa análise realizada ao descrever sobre a extensão, magnitude e letalidade da SCPH no Brasil e buscar identificar os fatores associados para óbito por essa doença aponta indicativos e tendências que poderão contribuir para uma revisão dos conceitos, normas, procedimentos e atividades de vigilância, prevenção e de controle, assim como, para o reconhecimento clínico precoce da enfermidade e o manejo clínico adequado dos pacientes da SCPH, até então preconizados e recomendados pelo Ministério da Saúde. Sendo o Brasil o país mais atingido nas Américas por essa doença e de apresentar a segunda maior taxa de letalidade, a situação descrita por esse estudo indica a importância e necessidade de melhoras em curto prazo, pois a tendência epidemiológica mostra aumento na detecção de casos e uma estabilidade da letalidade em um patamar próximo dos 40%. As informações levantadas por esse estudo e para se realizar esse trabalho são benefícios que mostram os esforços colaborativos de vários profissionais. A hantavirose é uma doença que exige para seu conhecimento, vigilância e controle a participação de profissionais multidisciplinares, sendo imprescindíveis mamologistas, profissionais de saúde pública, epidemiologistas, clínicos, intensivistas, laboratoristas, virologistas e profissionais das áreas de comunicação e informação.

8. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

A completude das informações disponíveis no sistema de informação da hantavirose mostra a imperiosa e urgente necessidade de se capacitar os profissionais de saúde para realizarem as investigações epidemiológicas dos casos de SCPH, bem como, para o lançamento desses dados no sistema.

A SCPH mostrou-se endêmica desde a região central até o sul do Brasil e a ocorrência de casos de forma isolada e esporádica no norte e nordeste do país, mas sua distribuição espacial apresenta-se de forma focal e restrita. O registro de casos em pouco mais da metade das unidades federadas requer um redirecionamento das ações de vigilância para as demais áreas, pois as chamadas áreas silenciosas são justamente as que ainda têm um enorme campo ecológico desconhecido e a ser explorado.

Para as áreas silenciosas, a investigação eco-epidemiológica é imperiosa e imprescindível, pois permitirá a identificação de reservatórios e de suas respectivas variantes, conhecidas ou não, bem como a distribuição geográfica desses animais e dos vírus relacionados. Essas novas informações permitirão que a vigilância epidemiológica identifique áreas de risco e programe estratégias para a detecção de casos de SCPH nessas áreas.

Mesmo que nenhuma das características sócio-econômicas e biológicas dos pacientes não tenha sido estatisticamente associada a óbito, o perfil do paciente de SCPH no Brasil pouco difere do perfil dos pacientes de outros países e informações sobre medidas de redução de risco devem ser direcionadas para essa parcela da população, na época adequada, respeitadas as diferenças culturais e regionais.

Considerando-se as informações sobre o perfil dos casos pode-se inferir que a SCPH no Brasil está associada à atividade ocupacional e que a integração das atividades com a vigilância da Saúde do Trabalhador passa a ser obrigatória.

.As informações epidemiológicas e clínicas obtidas nesse estudo poderão contribuir para uma revisão no sistema de vigilância da hantavirose no Brasil, incluindo

definição de caso, critérios de confirmação, principalmente, clínico-epidemiológico e suspeita diagnóstica. Outros dados não apresentados nesse trabalho, como dados de oportunidade de notificação, de investigação e de encerramento de caso, devem ser levantados e trabalhados em conjunto, pois também, contribuirão para a avaliação e para melhorias do sistema de vigilância epidemiológica.

Da mesma forma, espera-se que esses e outros achados, também, poderão colaborar para a redução da letalidade, por meio de diagnóstico mais oportuno, reorientação para o manejo clínico dos pacientes e estabelecimento de critérios e condições de remoção para unidades mais complexas. Para tanto, a capacitação de profissionais da área de assistência, assim como, a organização e regionalização de uma rede desses serviços são medidas que devem adotadas e sistematicamente avaliadas. Estudos complementares, mais detalhados sobre os casos que evoluem para óbito poderão dirimir algumas dúvidas quanto aos possíveis fatores associados à mortalidade da SCPH levantados nesse e outros estudos similares.

A taxa de hospitalização encontrada, bem como as informações sobre outras variáveis - clínicas e de achados de exames auxiliares -, principalmente, sugerem que o sistema está detectando as formas mais graves da hantavirose. Uma revisão mais detalhada dessas informações poderá proporcionar uma definição para as diferentes formas clínicas que a hantavirose se apresenta e a retroalimentação do sistema com a disseminação de informações para todos os níveis, de forma sistemática e regular, torna-se fundamental para que ações de vigilância e controle possam ser ampliadas e consolidadas.

Esse trabalho não teve a pretensão de esgotar o conhecimento sobre a SCPH no Brasil. Outros estudos, principalmente, os que visam identificar e estabelecer as diferenças regionais na SCPH em suas características ambientais, epidemiológicas e clínicas são necessários e devem ser estimulados.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALÉMAN, A. et al. Primera evidencia serológica de infección por hantavírus en roedores, en Colombia. **Revista salud publica**. Bogotá, v. 8, suppl. 1, 2006.

ARMIÉN, B. et al. Human and Rodent Epidemiology of Hantavirus in Panama 2000 - 2006. In: VII International Conference on HFRS, HPS and Hantaviruses, 2007, Buenos Aires. **Abstract Book**: p. 97, june, 2007.

ARTSOB, H. et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome in Canada 1989 – 2006. In: VII International Conference on HFRS, HPS and Hantaviruses, 2007, Buenos Aires. **Abstract Book**: p. 89, june, 2007.

BAYARD, V. et al. Outbreak os Hantavirus Pulmonary Syndrome, Los Santos, Panamá, 1999-2000. **Emerging Infectious Diseases**. v.10, n.9, p. 1635– 1642, 2004.

BRASIL, Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde. **Manual de Controle de Roedores**. Brasília, 2002. 131p.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 6. ed. Brasília, 2005. 816 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Aspectos Epidemiológicos da Infecção e da Patogenicidade por hantavírus no Brasil (2004). **Boletim Eletrônico Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde**. Brasília, ano 05, n.3, 2005.

BRASIL. Epidemiologia da hantavirose e da síndrome cardiopulmonar por hantavírus no Brasil em 2005. **Boletim Eletrônico Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde**. ano 06, n.5, 2006.

BRIGGILER, A.M et al. Clinical Spectrum of Hantavirus Infection in Central Argentina. In: VII International Conference on HFRS, HPS and Hantaviruses, 2007, Buenos Aires. **Abstract Book**: p. 47, june, 2007.

CALDAS, E.P. **Epidemiologia de infecções por hantavírus no Rio Grande do Sul**. 2002. 63f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - UFRGS, Porto Alegre, 2003.

CAMPOS, G.M. **Estudo clínico-epidemiológico sobre a hantavirose na região de Ribeirão Preto, SP**. 2002. 71f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, Ribeirão Preto, 2002.

Center for Disease Control and Prevention. **Outbreak of acute illness - south western United States, 1993**. MMWR vol 42:421-424, 1993.

CONSTANZA CASTILLO, G; JORGE NARANJO, L; GONZALO OSSA, A. Síndrome cardiopulmonar por hantavirus en 21 adultos en la IX Región de Chile. **Revista Chilena de Infectología**, v. 17 n. 3, 2000.

CONSTANZA CASTILLO, H. et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome Due to Andes Virus in Temuco, Chile: Clinical Experience With 16 Adults. **American College of Chest Physicians**, 120, 2. p 548-554, august, 2001.

DUNCHIN, J.S. et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome : A Clinical Description of 17 patients with a newly recognized disease. **New England Journal of Medicine**. 330, p. 949-955, april, 1994.

DOS SANTOS, M.C. et al. **Human hantavirus infection, Brazilian Amazon** [letter]. Emerging Infectious Diseases [Serial on the Internet]. 2006 Jul [*date cited*]. Available from <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no7/06-0074.htm>.

ENRIA, D.A.M.; LEVIS, S.C. Zoonosis Virales Emergentes: las infecciones por hantavirus. **Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.** 23(2), p.595-611, 2004.

FERREIRA, M.S. et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome in Brazil: Clinical Aspects of Three New Cases. **Revista Instituto Medicina. Tropical de São Paulo**, v.42(1), p.41-46, 2000.

FERREIRA, M.S. Hantavírose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.36, n. 1, p. 81-86, 2003.

FIGUEIREDO, L.T. et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS) in Guariba, SP, Brazil. Report of 2 Cases. In: **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. v. 41, n. 2, p.131-137, 1999.

FIGUEIREDO, L.T.; CAMPOS, G.M.; RODRIGUES, F.B. Síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus: aspectos epidemiológicos, clínicos, do diagnóstico laboratorial e do tratamento. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, São Paulo v.34, n.1, 2001.

FLETCHER, R.H. Prognóstico. In: *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. Porto Alegre, Brasil, Editora Artmed: 4: 2006. p. 131-142.

JOHNSON A.M. et al. Genetic investigation of novel hantaviruses causing fatal HPS in Brazil. **Journal of Medical Virology**. v.59, n.4, p.527-535, 1999.

KATZ, G. et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome in the State of São Paulo, Brazil, 1993-1998. **Vector Borne And Zoonotic Diseases**. v.1, n.3, 2001.

KHAN, A.S et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome: The first 100 US Cases. **The Journal of Infectious Diseases**, 173, p. 1297-303, June, 1996.

LAVOCAT, M.N. **Roedores Silvestres e a Infecção por Hantavírus: uma Contribuição para o Conhecimento da Hantavírose no Brasil**. Brasil, 2005. 58p. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) – Faculdades Integradas do Planalto Central. Luziânia, Goiás.

LAVOCAT, M.N. Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. [Comunicação pessoal], 2007.

LIMONGI, J.E. et al. Síndrome cardiopulmonar por hantavírus no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, 1998-2005: aspectos clínico-epidemiológico de 23 casos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 40:3, p 295-299, mai-jun, 2007.

LUNA, E.J.A.; ELKHOURY, M.R. Desafios para a vigilância epidemiológica e Controle da Síndrome Cardio-Pulmonar por Hantavírus (SCPH). **Boletim Eletrônico da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. n.1 de 2005, 2005.

MATHEUS, S. et al. New World hantavirus in humans, French Guiana. **Emerging Infectious Diseases**, 12(8). P.1271-3, 2006.

MENDES, W.S. et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome in Anajatuba, Maranhão, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. 43 (4): p 237-240, 2001.

MERTZ, G.F.; HJELLE, B.L.; BRYAN, R.T. Hantavirus Infection. **Disease-a-Month**, St. Louis. v. 44, n. 3, p. 89 – 138, 1998.

MICHEL BARÓ, A; JOSÉ VERGARA, O; MARITZA NAVARRETE C. Hantavirus em Chile: revisión y análisis de casos desde 1975. **Revista Médica de Chile**, V.127, n. 12. dez, 1999.

MILAZZO, M.L. et al. ***Catacamas virus, a hantaviral species naturally associated with Oryzomys couesi (coues' Oryzomys) in Honduras. Am J Trop Med Hyg***, 75(5). p. 1003-1010, 2006.

MILLS, J. Centro de Controle e Prevenção de Doenças, EUA. [Comunicação pessoal], 2007.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE (OPS). **Hantavírus en las Américas: guía para el diagnóstico, el tratamiento, la prevención y el control**. Cuaderno Técnico. Washington: OPS, n. 47. 66 p., 1999.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Zoonosis y Enfermedades Transmisibles Comunes al Hombre y a los Animales: Clamidiosis, Rickettsiosis y Viroses**. 3^a ed. Washington, D.C.:OPS, v.3 (Publicación Científica y Técnica N° 580), 2003.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Características clínicas, epidemiológicas y ambientales del primer brote de síndrome pulmonar por hantavírus en América Central. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington, v.16, n. 5: nov, 2004.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Unidade de Doenças Transmissíveis, EUA. [Comunicação pessoal], 2007.

PADULA, P.J. et al. Hantavírus Pulmonary Syndrome Outbreak in Argentina: Molecular Evidence for Person-to-person transmission of Andes vírus. **Virology** v.241, p.323-330, 1998.

PINCELLI, M.P. et al. Síndrome pulmonar e cardiovascular por Hantavírus. **Journal of Pneumology**. v.29, n.5, p.309–324, 2003.

PINI, N. Hantavirus Pulmonary Syndrome in Latin American. *Current Opinion in Infectious Diseases*. London, v.17, p. 427-431, 2004.

PINNA, D.M. et al. Nueva evidencia epidemiológica e molecular a favor de la transmisión interhumana para el linaje south del hantavirus Andes. **Medicina**, Buenos Aires. 64. p. 43-46, 2004.

RABONI, S.M. et al. Hantaviruses in Central South América: phylogenetic Analysis of the S segmento from HPS cases in Paraná, Brazil. **Journal of Medical Virology**, n. 9999(1). P.1-10, 2005

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

SANTOS, E.D. et al. **Epidemiologic Investigation of an Outbreak of Hantavirus Pulmonary Syndrome in Paraná, Brazil, 2000**. In: The Fifth International Conference on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome (HFRS), Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS), and Hantaviruses. p. 188, 2001

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

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

SOBREIRA, M. B.S. et al. Looking for Hantavirus Infection in Wild Rodents Captured in Rio de Janeiro State and in the Northeast of Brazil. XVI National Meeting of Virology. *Virus Reviews & Research* (ISSN 1519-2563), vol 10 Suppl 1 p 103. 2005.

SOSA-ESTANI, S. et al. Regional Differences and Hantavirus Pulmonary Syndrome. *Cadernos de Saúde Pública*. Rio de Janeiro, v. 17, p. 47-57, 2001. Suplemento.

SUZUKI, A. et al. Identifying Rodent Hantavirus Reservoirs, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**. v. 10. n 12, 2004.

TAPIA G, M.S; MANSILLA A, C; VERA M, T.M.J.L. Síndrome pulmonar por hantavírus: Experiência clínica em diagnóstico y tratamiento. Hospital Coyhaique-Chile. **Revista Chilena de Infectología**, v. 17, n.3, 2000.

TRAVASSOS DA ROSA, E. 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 and Zoonotic Diseases**. v.5, n.1, 2005.

VERITY, R. et al. Hantavirus pulmonary syndrome in northern Alberta, Canada: Clinical and laboratory findings for 19 cases. **Clinical Infectious Diseases**, 31 (5), p 1319, 2000.

10. ANEXOS

Anexo 1 - Principais hantavírus da Europa e da Ásia segundo sua distribuição geográfica, prováveis reservatórios e patogenia.

Vírus (sigla)	Distribuição Geográfica	Roedor Reservatório	Subfamília de roedores	Patogenia
<i>Hantaan</i> (HTNV)	Ásia, Rússia, Balcãs	<i>Apodemus agrarius (mantchuricus)</i>	<i>Murinae</i>	FHSR (Grave)
<i>Saarema</i> (SAAV)	Europa	<i>Apodemus agrarius (agrarius)</i>	<i>Murinae</i>	FHSR (Leve)
<i>Dobrava</i> (DOBV)	Balcãs	<i>Apodemus flavicollis</i>	<i>Murinae</i>	FHSR (Grave)
<i>Amur</i> (AMRV)	Leste da Ásia, Rússia	<i>Apodemus peninsulae</i>	<i>Murinae</i>	FHSR
<i>Thai</i> (THAIV)	Tailândia	<i>Bandicota indica</i>	<i>Murinae</i>	Não determinada
<i>Seoul</i> (SEOV)	Mundial	<i>Rattus norvegicus</i>	<i>Murinae</i>	FHSR (Leve / Moderada)
<i>Puumala</i> (PUUV)	Europa, Escandinávia, Rússia e Balcãs	<i>Myodes glareolus</i>	<i>Arvicolinae</i>	FHSR (Leve) Nefropatia Epidêmica
<i>Tula</i> (TULV)	Eslováquia, Rússia	<i>Microtus arvalis, Microtus levis</i>	<i>Arvicolinae</i>	FHSR
<i>Khabarovsk</i> (KBRV)	Rússia	<i>Microtus fortis</i>	<i>Arvicolinae</i>	Não determinada
<i>Topografov</i> (TOPV)	Sibéria	<i>Lemmus sibiricus</i>	<i>Arvicolinae</i>	Não determinada

Fonte: MILLS, 2007 – comunicação pessoal; ENRIA 2004.

Anexo 2 - Principais hantavírus das Américas de patogenia ainda não determinada segundo sua distribuição geográfica e prováveis reservatórios.

Vírus (sigla)	Distribuição Geográfica	Roedor Reservatório	Subfamília de roedores
<i>Prospect Hill</i> (PHV)	Estados Unidos, Canadá	<i>Microtus pennsylvanicus</i>	<i>Arvicolinae</i>
<i>Bloodland Lake</i> (BLLV)	América do Norte	<i>Microtus ochrogaster</i>	<i>Arvicolinae</i>
<i>Isla Vista</i> (ISLAV)	América do Norte	<i>Microtus californicus</i>	<i>Arvicolinae</i>
<i>Limestone Canyon</i> (LSCV)	Sudoeste dos EUA	<i>Peromyscus boylii</i>	<i>Sigmodontinae</i>
<i>Blue River</i> (BRV)	EUA Central	<i>Peromyscus leucopus</i>	<i>Sigmodontinae</i>
<i>El Moro Canyon</i> (ELMCV)	Oeste dos EUA, México	<i>Reithrodontomys megalotis</i>	<i>Sigmodontinae</i>
<i>Rio Segundo</i> (RIOSV)	Costa Rica, Panamá	<i>Reithrodontomys mexicanus</i>	<i>Sigmodontinae</i>
<i>Caño Delgadito</i> (CDGV)	Venezuela	<i>Sigmodon alstoni</i>	<i>Sigmodontinae</i>
<i>Rio Mamoré</i> (RIOMV)	Bolívia, Peru	<i>Oligoryzomys microtis</i>	<i>Sigmodontinae</i>
<i>Maciel</i> (MACV)	Argentina Central	<i>Necromys obscurus</i>	<i>Sigmodontinae</i>
<i>Pergamino</i> (PGMV)	Argentina Central	<i>Akodon azarae</i>	<i>Sigmodontinae</i>
<i>Calabazo</i>	Sudoeste do Panamá	<i>Zygodontomys brevicaudata (cherriei)</i>	<i>Sigmodontinae</i>
<i>Maporal</i>	Oeste da Venezuela	<i>Oligoryzomys fulvescens</i>	<i>Sigmodontinae</i>
<i>Rio Mearim</i> (RIMEV)	Nordeste do Brasil	<i>Holochilus sciureus</i>	<i>Sigmodontinae</i>
<i>Anajatuba</i> (ANAJV)	Nordeste do Brasil	<i>Oligoryzomys fornesi</i>	<i>Sigmodontinae</i>
<i>Catacamas</i> (CATV)	Honduras	<i>Oryzomys couesi</i>	<i>Sigmodontinae</i>

Fonte: MILLS, 2007 – comunicação pessoal; ENRIA 2004.

Anexo 3 - Principais hantavírus das Américas causadores de SCPH segundo sua distribuição geográfica e prováveis reservatórios.

Vírus (sigla)	Distribuição Geográfica	Roedor Reservatório	Subfamília de roedores
<i>Sin Nombre</i> (SNV)	América do Norte	<i>Peromyscus maniculatus</i>	<i>Sigmodontinae</i>
<i>New York</i> (NYV)	Leste e Central dos EUA	<i>Peromyscus leucopus</i>	<i>Sigmodontinae</i>
<i>Black Creek Canal</i> (BCCV)	Sul dos EUA	<i>Sigmodon hispidus (spadicipygus)</i>	<i>Sigmodontinae</i>
<i>Bayou</i> (BAYV)	Sudeste dos EUA	<i>Oryzomys palustris</i>	<i>Sigmodontinae</i>
<i>Muleshoe</i> (MULEV)	Texas e Nebraska, EUA	<i>Sigmodon hispidus (texianus)</i>	<i>Sigmodontinae</i>
<i>Monongahela</i> (MONV)	Leste dos EUA e Canadá	<i>Peromyscus maniculatus (nubiterrae)</i>	<i>Sigmodontinae</i>
<i>Juquitiba</i> (JUQV)	Sul e Sudeste do Brasil	<i>Oligoryzomys nigripes</i>	<i>Sigmodontinae</i>
<i>Araraquara</i> (ARAV)	Centro Oeste e Sudeste do Brasil	<i>Necromys lasiurus</i>	<i>Sigmodontinae</i>
<i>Castelo dos Sonhos</i> (CASV)	Norte do Brasil	<i>Desconhecido</i>	<i>Desconhecida</i>
<i>Laguna Negra</i> (LNV)	Oeste do Paraguai e Bolívia	<i>Calomys callosus</i>	<i>Sigmodontinae</i>
<i>Andes</i> (ANDV)	Sudoeste da Argentina e Chile	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	<i>Sigmodontinae</i>
<i>Lechiguanas</i> (LECV)	Argentina Central	<i>Oligoryzomys flavescens</i>	<i>Sigmodontinae</i>
<i>Bermejo</i> (BMJV)	Noroeste da Argentina e Sul da Bolívia	<i>Oligoryzomys chacoensis</i>	<i>Sigmodontinae</i>
<i>Hu39694</i>	Argentina Central	<i>Desconhecido</i>	<i>Desconhecida</i>
<i>Central Plata</i>	Uruguai	<i>Oligoryzomys flavescens</i>	<i>Sigmodontinae</i>
<i>Choclo</i>	Sudoeste do Panamá	<i>Oligoryzomys fulvescens (costaricensis)</i>	<i>Sigmodontinae</i>

Fonte: MILLS, 2007 – comunicação pessoal; ENRIA 2004.

Anexo 4 - Ficha de investigação de hantavirose - Sinan

República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

SINAN
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO

Nº _____

FICHA DE INVESTIGAÇÃO HANTAVIROSE

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2- Individual		2 Data da Notificação																										
	3 Município de Notificação		Código (IBGE)																										
	4 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código																										
	5 Agravado HANTAVIROSE		Código (CID10) A 989	6 Data dos Primeiros Sintomas																									
Dados do Caso	7 Nome do Paciente		8 Data de Nascimento																										
	9 (ou) Idade D - dias M - meses A - anos	10 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	11 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parde 5-Indígena 9-Ignorado	12 Escolaridade (em anos de estudo concluídos) 1-Nenhuma 2-De 1 a 3 3-De 4 a 7 4-De 8 a 11 5-De 12 e mais 6-Não se aplica 9-Ignorado																									
	13 Número do Cartão SUS		14 Nome da mãe																										
	15 Logradouro (rua, avenida,...)		Código	16 Número																									
Dados de Residência	17 Complemento (apto., casa, ...)		18 Ponto de Referência		19 UF																								
	20 Município de Residência		Código (IBGE)	Distrito																									
	21 Bairro		Código (IBGE)	22 CEP																									
	23 (DDD) Telefone		24 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Urbana/Rural 9 - Ignorado		25 País (se residente fora do Brasil)	Código																							
	Dados Complementares do Caso																												
Antecedentes Epidemiológicos	26 Data da Investigação		27 Ocupação / Ramo de Atividade Econômica																										
	28 Desenvolveu Atividade de Risco nas Últimas 6 Semanas (anteriores ao início dos sintomas) 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado																												
	<input type="checkbox"/> Desmatamento <input type="checkbox"/> Arumou ou Moveu Fardos de Lã, Lenha, Capim <input type="checkbox"/> Colheita <input type="checkbox"/> Corte de Árvore <input type="checkbox"/> Moagem e/ou Armazenamento de Grãos <input type="checkbox"/> Plantio <input type="checkbox"/> Aragem de Terra <input type="checkbox"/> Lazer (caça, pesca, camping, outros)																												
	29 Se afirmativo, Descrever data e endereço																												
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Início</th> <th>Término</th> <th>Município</th> <th>UF</th> <th>Endereço</th> <th>Localidade</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	Início	Término	Município	UF	Endereço	Localidade																			30 Situação de Risco nas Últimas 6 Semanas (anteriores ao início dos sintomas) 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> Contato c/ Roedores e/ou suas Excretas (captura, manipulação, mordedura) <input type="checkbox"/> Limpeza de Sótão, Porão, Cedeiro, Galpão, Casa Abandonada, Despensa, Depósitos, Casa Fechada ou Outros <input type="checkbox"/> Contato c/ Outros Animais ou suas Instalações <input type="checkbox"/> Exposição a Outros Casos Humanos Hantavirus			
Início	Término	Município	UF	Endereço	Localidade																								
31 Se afirmativo, Descrever data e endereço																													
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Início</th> <th>Término</th> <th>Município</th> <th>UF</th> <th>Endereço</th> <th>Localidade</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	Início	Término	Município	UF	Endereço	Localidade																							
Início	Término	Município	UF	Endereço	Localidade																								

Hantavírus

CENEPI 02.9.30/04/01

Dados Clínicos	32 Data do 1º Atendimento		33 Local 1º Atendimento		
	34 Manifestações Clínicas (sinais e sintomas) 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado				
Dados de Laboratório	<input type="checkbox"/> Rinorréia	<input type="checkbox"/> Náuseas/Vômitos	<input type="checkbox"/> Insuficiência Renal	<input type="checkbox"/> Dispnéia	
	<input type="checkbox"/> Dor Abdominal	<input type="checkbox"/> Cefaleia	<input type="checkbox"/> Tontura/Vertigem	<input type="checkbox"/> Manifestações Hemorrágicas(especificar) _____	
	<input type="checkbox"/> Febre	<input type="checkbox"/> Sintomas Neurológicos	<input type="checkbox"/> Dor de Garganta	<input type="checkbox"/> Mialgias (localização) _____	
	<input type="checkbox"/> Tosse	<input type="checkbox"/> Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto	<input type="checkbox"/> Dor Torácica	<input type="checkbox"/> Outros (especificar) _____	
Diagnóstico Laboratorial					
35 Realizou <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado					
36 Resultado			37 Laboratório		
1 - Positivo / Reagente <input type="checkbox"/> IgM			1 - IAL/SP <input type="checkbox"/> IgM		
2 - Negativo / Não Reagente <input type="checkbox"/> IgG			2 - FIOCRUZ/RJ <input type="checkbox"/> IgG		
3 - Não Realizado			3 - IEC/PA		
9 - Ignorado			4 - OUTRO		
Especificar _____			9 - IGNORADO		
38 Alterações Radiológicas e Laboratoriais inespecíficas 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado					
<input type="checkbox"/> Infiltrado Intersticial Bilateral		<input type="checkbox"/> Hematócrito > 50%		<input type="checkbox"/> Leucócitos Normais	
<input type="checkbox"/> Infiltrado Micronodular		<input type="checkbox"/> Trombocitopenia (<150.000 plaquetas/mm ³)		<input type="checkbox"/> Leucócitos Aumentados com Desvio à Esquerda	
<input type="checkbox"/> Histopatológico Compatível		<input type="checkbox"/> Aumento de Urela e Creatinina		<input type="checkbox"/> Leucócitos Aumentados sem Desvio à Esquerda	
<input type="checkbox"/> Linfócitos Atípicos					
Tratamento	39 Ocorreu Hospitalização <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado				
	40 Data da Internação		41 Data da Alta		
	42 UF	43 Município do Hospital		44 Nome do Hospital	
	45 Endereço		46 DDD) Telefone		47 Assistência Respiratória Mecânica <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado
	48 Uso de Antiviral <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		49 Outro Tipo de Procedimento ou Tratamento <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		50 Se Sim, Especificar _____
Local Provável da Fonte de Infecção (nas últimas seis semanas)					
51 UF		52 País		53 Município	
54 Bairro			55 Distrito		
Característica do Local Provável de Infecção					
56 Área 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Peri-Urbana <input type="checkbox"/> 4 - Silvestre 9 - Ignorado			57 Ambiente 1 - Domiciliar 2 - Trabalho <input type="checkbox"/> 3 - Lazer 4 - Outro 9 - Ignorado		
58 Diagnóstico Definitivo <input type="checkbox"/> 1 - Confirmado 2 - Descartado			59 Se Descartado, Especificar diagnóstico _____		
60 Critério de Diagnóstico 1 - Laboratorial 2 - Vínculo Epidemiológico <input type="checkbox"/>			61 Evolução do Caso 1 - Cura 2 - Óbito 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>	62 Data do Óbito _____	
63 Se Óbito, Realizou Autópsia <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		64 Doença Relacionada ao Trabalho <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		65 Data do Encerramento _____	
Observações:					
Investigador	66 Município/Unidade de Saúde			67 Código da Unid. de Saúde	
	68 Nome		69 Função		70 Assinatura

Hantavirus

CENEPI 02.9 30/04/01