

## ARTIGO ORIGINAL

### Aspectos clínico-epidemiológico dos pacientes convalescentes após infecção por hantavírus em Mato Grosso

#### *Clinical-epidemiological aspects of convalescent patients after hantavirus infection in Mato Grosso*

#### *Aspectos clínico-epidemiológicos de los pacientes convalecientes después de la infección por hantavirus en Mato Grosso*

Carolina Picoloto,<sup>1</sup> Vagner Ferreira do Nascimento,<sup>1</sup> Thalise Yuri Hattori,<sup>1</sup> Alba Valeria Gomes Melo,<sup>2</sup> Juliana Herrero da Silva,<sup>3</sup> Rogerio Alexandre Nunes dos Santos,<sup>1</sup> Ana Cláudia Pereira Terças Trettel.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade do Estado de Mato Grosso, Tangará da Serra, MT, Brasil

<sup>2</sup>Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso, MT, Brasil

<sup>3</sup>Vigilância Epidemiológica de Tangará da Serra, MT, Brasil

Recebido em: 01/05/2018 / Aceito em: 27/05/2018 / Disponível online: 01/07/2018  
enfanacnp@gmail.com

## RESUMO

**Justificativa e Objetivos:** As hantavíroses são zoonoses que nas américas são caracterizadas pela Síndrome Pulmonar por Hantavírus (SPH), caracterizada pela alta letalidade. Dessa forma, objetivou-se, identificar o perfil dos pacientes em convalescência após a infecção por hantavírus em Mato Grosso. **Métodos:** Foi realizado um estudo epidemiológico descritivo de uma série de dados secundários, referente aos casos confirmados de SPH em Mato Grosso, registrados entre os anos de 1999 a 2016. A coleta de dados foi realizada através de consulta às fichas de notificação e posteriormente realizada a análise estatística descritiva dos dados, sendo respeitados os preceitos éticos em pesquisa envolvendo seres humanos. **Resultados:** Utilizou-se 160 fichas de notificação de pacientes convalescentes. Nessa população predominou o sexo masculino, faixa etária de 25 a 34 anos, raça/cor branca, ensino fundamental incompleto e atividade profissional voltadas à área agrícola. As situações de risco envolveram desmatamento, aragem de terra, plantio ou colheita agrícola. Os principais sinais e sintomas descritos foram febre (86,9%), cefaleia (74,4%) e dispneia (72,5%). Do total de pacientes, 77,5% realizaram exames laboratoriais e 79,4% exame de imagem por raio X, destes a maioria com infiltrado pulmonar difuso (66,9%). Além disso, 87,5% foram hospitalizados, com utilização de assistência respiratória mecânica (46,5%), uso de antibioticoterapia (50,5%) e drogas vasoativas (35,5%). **Conclusão:** Conhecer o perfil dos pacientes que evoluíram para cura possibilita instrumentalizar os profissionais para a adoção de medidas adequadas tanto no diagnóstico precoce, como na terapêutica eficaz, com o intuito de reduzir a letalidade.

**Descritores:** Doenças Transmissíveis. Síndrome Pulmonar por Hantavírus. Epidemiologia. Características da População.

## ABSTRACT

**Background and Objectives:** Hantaviruses are zoonoses that in the Americas are characterized by Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS), characterized by high lethality. Thus, it is aimed to identify the profile of patients in convalescence after hantavirus infection in Mato Grosso. **Methods:** A descriptive epidemiological study was performed on a series of secondary data referring to the confirmed cases of HPS in Mato Grosso recorded between 1999 and 2016. The data collection was done through consultation of the notification sheets and subsequently performed the descriptive statistical analysis of the data, respecting the ethical precepts in research involving human beings. **Results:** A total of 160 patient notification cards were used. In this population, males, aged between 25 and 34 years old, white race / color, incomplete elementary school and professional activity focused on the agricultural area predominated. The risk situations

R Epidemiol Control Infec, Santa Cruz do Sul, 8(3):239-247, 2018. [ISSN 2238-3360]

Please cite this article in press as: PICOLOTO, Carolina et al. Aspectos clínico-epidemiológico dos pacientes convalescentes após infecção por hantavírus em Mato grosso. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 8, n. 3, jul. 2018. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/11814>>. Acesso em: 30 ago. 2018. doi: <http://dx.doi.org/10.17058/reci.v8i3.11814>



Exceto onde especificado diferentemente, a matéria publicada neste periódico é licenciada sob forma de uma licença Creative Commons - Atribuição 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

involved deforestation, land plowing, planting or agricultural harvesting. The main signs and symptoms described were fever (86.9%), headache (74.4%) and dyspnea (72.5%). Of the total number of patients, 77.5% performed laboratory tests and 79.4% had X-ray imaging, of which the majority had diffuse pulmonary infiltrate (66.9%). In addition, 87.5% were hospitalized, using mechanical respiratory assistance (46.5%), antibiotic therapy (50.5%) and vasoactive drugs (35.5%). **Conclusion:** Knowing the profile of the patients that evolve to cure makes it possible to instrumentalize the professionals for the adoption of adequate measures both in the early diagnosis and in the effective therapy that can contribute to the reduction of the lethality.

**Keywords:** Communicable Diseases. Hantavirus Pulmonary Syndrome. Epidemiology. Population Characteristics.

## RESUMEN

**Justificación y objetivos:** Las hantaviriosis son zoonosis que en las Américas se caracterizan por el Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH), caracterizada por la alta letalidad. De esta forma, se objetiva, identificar el perfil de los pacientes en convalecencia después de la infección por hantavirus en Mato Grosso. **Métodos:** Se realizó un estudio epidemiológico descriptivo de una serie de datos secundarios, referentes a los casos confirmados de SPH en Mato Grosso, registrados entre los años 1999 a 2016. La recolección de datos fue realizada a través de consulta a las fichas de notificación y posteriormente realizada el análisis estadístico descriptivo de los datos, siendo respetados los preceptos éticos en investigación envolviendo seres humanos. **Resultados:** Se utilizaron 160 fichas de notificación de pacientes convalcientes. En esta población predominó el sexo masculino, grupo de edad de 25 a 34 años, raza / color blanco, enseñanza fundamental incompleta y actividad profesional orientadas al área agrícola. Las situaciones de riesgo involucraron deforestación, ajo de tierra, siembra o cosecha agrícola. Los principales signos y síntomas descritos fueron fiebre (86,9%), cefalea (74,4%) y disnea (72,5%). Del total de pacientes, el 77,5% realizaron exámenes de laboratorio y el 79,4% examen de imagen por radiografía, de éstos la mayoría con infiltrado pulmonar difuso (66,9%). Además, 87,5% fueron hospitalizados, con utilización de asistencia respiratoria mecánica (46,5%), uso de antibioterapia (50,5%) y drogas vasoactivas (35,5%). **Conclusiones:** Conocer el perfil de los pacientes que evolucionan a curación posibilita instrumentalizar a los profesionales para la adopción de medidas adecuadas tanto en el diagnóstico precoz, como en la terapéutica eficaz que puedan contribuir con la reducción de la letalidad.

**Palabras Chave:** Enfermedades transmisibles. Síndrome Pulmonar por Hantavirus. Epidemiología. Características de la Población.

## INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas, principalmente aquelas causadas por patógenos emergentes, provenientes de animais e transmitidas para seres humanos, representam uma preocupação para a saúde pública.<sup>1</sup> Estima-se que mais de um bilhão de novos casos de doença zoonóticas ocorram a cada ano, impactando diretamente a qualidade de vida das populações.<sup>2</sup>

As hantavirioses são zoonoses agudas causadas pelos vírus da família *Hantaviridae*, do gênero *Orthohantavirus*, os quais possuem material genético na forma de "ribonucleic acid" (RNA).<sup>3</sup> Apresenta duas formas clínicas: a Febre Hemorrágica com Síndrome Renal (FHSR), de ocorrência na Ásia e Europa e a Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH), restrita às Américas.<sup>4</sup>

A SPH é uma doença febril aguda caracterizada pelo grave acometimento cardiovascular e respiratório. O período de incubação médio varia de 2 a 60 dias com média de aproximadamente 15 dias.<sup>4,5</sup>

Um dos fatores mais importantes que impactam na mortalidade são as espécies dos orthohantavírus e a virulência, além de outros fatores específicos dos pacientes, como faixa etária, sexo, resposta imune e fatores genéticos, além do acesso ao diagnóstico precoce e manejo clínico adequado.<sup>6</sup>

Os primeiros relatos de casos da SPH no Brasil ocorreram em novembro de 1993, na área rural do município de Juquitiba, desde então, os casos foram detectados em outros estados da federação. Atualmente, 15 estados

e o Distrito Federal já tiveram registro da doença. Até setembro de 2017 foram registrados 2.032 casos no país, com letalidade média de 40,0%. O estado de Mato Grosso ocupa o 3<sup>a</sup> lugar no cenário brasileiro, com 305 casos confirmados.<sup>4,7</sup>

Além da alta letalidade, ainda é importante destacar a velocidade com que os pacientes evoluem para o óbito, ou seja, o paciente pode vivenciar as quatro fases de evolução clínica: prodrômica, cardiopulmonar, diurética e de convalescência.<sup>4,8</sup> Neste contexto, torna-se primordial a adoção de ações que viabilizem o atendimento e condução dos casos, com acesso ao cuidado intensivo.

A fase de convalescência, inicia-se com a eliminação espontânea dos líquidos dos espaços extravasculares com uma duração em torno de cinco dias, podendo durar até meses, quando ocorre melhora gradativa dos sinais e sintomas, com lenta recuperação das anormalidades hemodinâmicas e da função respiratória.<sup>4,5</sup>

Na literatura, é possível observar a vasta quantidade de publicações relacionadas a doença tendo como tema central os estudos direcionados para os aspectos moleculares, testes laboratoriais, descrições de soro-prevalência e abordagens eco epidemiológicas sobre os roedores, no entanto os estudos sobre a fase de convalescência e sequelas são escassos, sendo encontrado apenas em estudo realizado no Panamá e Novo México.<sup>9</sup> Este fato pode estar relacionado ao número limitado de pacientes, pois a doença apresenta uma baixa incidência e alta letalidade, tornando-se fundamental a abordagem dessa lacuna.

Diante desse cenário, este estudo teve como objetivo identificar os aspectos clínico-epidemiológico dos pacientes convalentes após infecção por hantavírus em Mato Grosso.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo epidemiológico, descritivo a partir de dados secundários dos casos confirmados de SPH no estado do Mato Grosso, registrados no período de 1999 a 2016, analisadas a partir de fichas de notificações disponibilizadas pela Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso (SES-MT).

O fluxo de atendimento de um caso suspeito de SPH em Mato Grosso normalmente inicia-se nos serviços de saúde hospitalares, pois na maioria dos casos os pacientes procuram atendimento já na fase grave da doença. A notificação é realizada pelo profissional de saúde que realiza o atendimento, procede-se a coleta de sangue periférico e seu traslado até a capital (Cuiabá) em até 48 horas para que o diagnóstico laboratorial seja realizado no Laboratório Estadual de Referência (LACEN-MT), sendo o tempo médio para a emissão do laudo de até sete dias. Como a evolução clínica é mais rápida que o diagnóstico laboratorial, os profissionais de saúde mantem a assistência clínica baseada nas características clínicas e exames inespecíficos como hemograma e raios X de tórax.

O estudo foi composto por 100% das fichas de notificação do estado com sorologia positiva para SPH, cujo local provável de infecção tenha sido em Mato Grosso e com evolução para cura da doença, no período entre 1999 a 2016. A coleta de dados foi realizada no primeiro semestre de 2017 sendo os dados sistematizados em planilhas eletrônicas e, posteriormente, importados para SPSS versão 20.0.

Para análise estatística foram consideradas as variáveis presentes na ficha de notificação: sendo elas relacionadas à pessoa (sexo, idade, raça\cor, escolaridade e ocupação), antecedentes epidemiológicos (situação de risco nos últimos 60 dias), distribuição geográfica e

temporal (local provável de infecção, ano de ocorrência e mês de ocorrência) e clínica (sinais e sintomas, exames inespecíficos, exames específicos, transferência intermunicipal, data de início dos sintomas, data da notificação, data do 1º atendimento, data da hospitalização, terapêutica e data da alta).

Para a análise dos dados, adotou-se a estatística descritiva, sendo os resultados constituídos por tabelas e figuras com distribuição e frequência absoluta e relativa.

Todos os aspectos éticos exigidos em pesquisa com seres humanos (Resolução 466/12) foram respeitados sendo o mesmo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade do Estado de Mato Grosso, através do parecer circunstanciado nº 684.584.

## RESULTADOS

No período investigado foram confirmados 297 casos de hantavirose no estado de Mato Grosso. Destes, 160 pacientes (53,9%) evoluíram para cura. O número médio de casos confirmados por ano foi de 9,4 casos e taxa de letalidade média 46,1%.

Dos casos de cura investigados, houve predomínio do sexo masculino (75,6%), faixa etária de 25 a 34 anos, raça/cor branca (48,8%) e ensino fundamental incompleto (36,88%). As principais ocupações identificadas, foram trabalhador rural (26,3%) e estudante (15,6%). Nas últimas oito semanas, anteriores à infecção, o maior percentual desenvolveu atividades voltadas para a zona rural, como: trabalho agropecuário em geral (26,3%), operador de máquina agrícola (7,5%) e trabalhador (a) do lar em residência rural (13,1%) (Tabela 1).

Dentre as principais atividades e exposição de risco determinadas pela investigação epidemiológica, aproximadamente 44,8% estiveram relacionados com desmatamento, aragem de terra, plantio ou colheita agrícola e 40,4% em contato com roedores silvestres e/ou suas excretas. Quanto ao ambiente de infecção, 93 pacientes relatam a infecção no local de trabalho (58,1%) e 56 no próprio domicílio ou atividade de lazer (35,0%).

**Tabela 1.** Dados demográficos e aspectos epidemiológicos de pacientes convalentes após infecção por hantavírus em Mato Grosso, de 1999 a 2016.

Origem da sepse	Sexo				Total	
	Feminino		Masculino			
	N = 39	% = 24,38	N = 121	% = 75,63	N = 160	% = 100
Escolaridade						
Analfabeto	1	0,63	0	0	1	0,63
Ensino Fundamental Incompleto	17	10,63	42	26,25	59	36,88
Ensino Fundamental Completo	4	2,50	16	10	20	12,50
Ensino Médio Incompleto	2	1,25	5	3,13	7	4,38
Ensino Médio Completo	4	2,50	17	10,63	21	13,13
Ensino Superior Completo	1	0,63	6	3,75	7	4,38
Faixa Etária						
<15 anos	13	8,13	11	6,88	24	15
15 a 24 anos	7	4,38	19	11,88	26	16,25
25 a 34 anos	7	4,38	52	32,5	59	36,88
35 a 44 anos	7	4,38	19	11,88	26	16,25

45 a 54 anos	3	1,88	14	8,75	17	10,63
>55 anos	2	1,25	6	3,75	8	5,00
Raça / Cor						
Branca	19	11,88	59	36,88	78	48,75
Amarela	0	0	1	0,625	1	0,63
Parda	12	7,50	40	25	52	32,5
Preta	0	0	9	5,63	9	5,63
Indígena	5	3,13	10	6,25	15	9,38
Ocupação						
Trab. agropecuário em geral	1	1,69	42	71,19	43	72,88
Estudante	13	22,03	12	20,34	25	42,37
Do lar	19	32,20	2	3,39	21	35,59
Operador de máquinas agrícolas	0	0	12	20,34	12	20,34
Mecânico	0	0	3	5,08	3	5,08
Vendedor Ambulante	1	1,69	2	3,39	3	5,08
Aspectos epidemiológicos						
Treinamento Militar em área Rural ou Silvestre	0	0,00	1	1,69	1	1,69
Desmatamento, aragem de terra, plantio ou colheita agrícola.	10	16,95	60	101,69	70	118,64
Exposição e ou limpeza de casa, galpão, depósitos, armazéns.	17	28,81	45	76,27	62	105,08
Moagem, armazenamento de Grãos, arrumou fardo de lenha ou capim.	6	10,17	41	69,49	47	79,66
Dormiu, descansou em galpão, paiol.	6	10,17	22	37,29	28	47,46
Transporte ou carregamento de cargas	1	1,69	25	42,37	26	44,07
Pescou caçou, realizou turismo rural	8	13,56	27	45,76	35	59,32
Teve contato com roedores silvestres ou suas excretas	20	33,90	50	84,75	70	118,64
Outros e exposição a casos Humanos de Hantavírus	8	13,56	22	37,29	30	50,85

Fonte: SES/MT, 2017

O maior número de notificações ocorreu entre os anos de 2005 e 2010, principalmente em 2006 com 49 casos notificados no estado, dos quais 29 casos evoluíram para cura. Referente aos meses do ano de maior ocorrência, o maior número de notificações coincidiu com o período de estiagem, com prevalência em agosto (36 notificações, 18 casos de cura), setembro (41 notificações, 25 casos de cura) e outubro (25 notificações, 16 casos de cura).

O município com maior número de relatos como sendo o local provável de infecção foi Campo Novo do Parecis, com 69 registros no período e, destes, 35 evoluíram para cura, seguido por Tangará da Serra com 42 registros, dos quais 22 evoluíram para cura.

Os principais sinais e sintomas descritos foram febre (86,9%), cefaléia (74,4%) e dispnéia (72,5%). Aproximadamente 78% das pessoas em convalescência realizaram exames laboratoriais inespecíficos, tais como o hemograma, e foi possível observar 51,9% com hemoconcentração (hematócrito > 45,0%), trombocitopenia (38,1%), linfócitos atípicos (22,5%) e ausência de leucocitose (31,3%) (Tabela 2). O exame inespecífico de imagem radiológica do tórax foi realizado por 79,3% dos pacientes em convalescência e detectado infiltração pulmonar difusa em 66,9%. A totalidade dos casos teve diagnóstico para SPH confirmado laboratorialmente por sorologia, utilizando a técnica ELISA nos laboratórios credenciados pelo Ministério da Saúde.

**Tabela 2.** Distribuição dos achados de exames laboratoriais inespecíficos, sinais e sintomas apresentados por pacientes convalescentes após infecção por hantavírus em Mato Grosso, 1999 a 2016.

	Sexo				Total	
	Feminino		Masculino			
	N = 39	% = 100	N = 121	% = 100	N = 160	% = 100
Realizou exame	24	61,5	100	82,6	124	77,5
Hemoconcentração	15	38,5	68	56,2	83	51,9
Trombocitopenia	11	28,2	50	41,3	61	38,1
Linfócitos atípicos	6	15,4	30	24,8	36	22,5
Ureia e creatinina	8	20,5	32	26,4	40	25,0
Leucócitos						
Normais	12	30,8	38	31,4	50	31,3
Aumentado com desvio à esquerda	7	17,9	16	13,2	23	14,4
Aumentado sem desvio à esquerda	2	5,1	5	4,1	7	4,4
Diminuídos	1	2,6	4	3,3	5	3,1
Realizou raio X	26	66,7	101	83,47	127	79,4

Resultado do raio X						
Infiltrado pulmonar difuso	21	53,8	86	71,07	107	66,9
Infiltrado pulmonar localizado	1	2,6	7	5,79	8	5,0
Derrame pleural	0	0,0	2	1,65	2	1,3
Sinais e sintomas						
Febre	34	87,2	105	86,8	139	86,9
Dispneia	29	74,4	87	71,9	116	72,5
Cefaleia	28	71,8	91	75,2	119	74,4
Mialgia	19	48,7	88	72,7	107	66,9
Tosse seca	24	61,5	86	71,1	110	68,8
Dor torácica	14	35,9	63	52,1	77	48,1
Nauseas/vômito	24	61,5	53	43,8	77	48,1
Tontura/vertigem	20	51,3	58	47,9	78	48,8
Dor abdominal	14	35,9	49	40,5	63	39,4
Hipotensão	8	20,5	33	27,3	41	25,6
IRA	6	15,4	26	21,5	32	20,0

Fonte: SES/MT, 2017

Dos casos de cura, 35% foram transferidos do município de notificação para municípios com maior suporte para atendimento. Sabe-se, que por se tratar de uma doença aguda com rápida evolução para óbito, o tempo é primordial para influenciar no diagnóstico e tratamento precoce, sendo dessa forma, fator importante na elevação da taxa de cura. Cabe ressaltar, no entanto, que do total de pacientes que evoluíram para cura, 140 foram hospitalizados e destes 56 (%) utilizaram a UTI. É possível observar o tempo decorrido entre o início dos sinais e sintomas até a notificação ( $\mu=7,8$  dias -  $dp=\pm 20,67$ ), investigação ( $\mu=8,8$  dias -  $dp=\pm 20,67$ ), hospitalização ( $\mu=3,9$  dias -  $dp=\pm 4,66$ ) e alta ( $\mu=11,9$  dias -  $dp=\pm 8,26$ ) (Tabela 3).

Foram hospitalizados 87,5% dos casos que obtiveram cura e necessitaram de assistência respiratória mecânica (46,5%). A utilização de antibioticoterapia foi realizada em 50,5% dos pacientes, seguido pelas drogas vasoativas 35,5% e utilização de "Continuous Positive Airway Pressure" (CPAP) em 3,0%. Ressalta-se

ainda que, mesmo sem evidências científicas, foram administrados antivirais em 1,0 % dos casos.

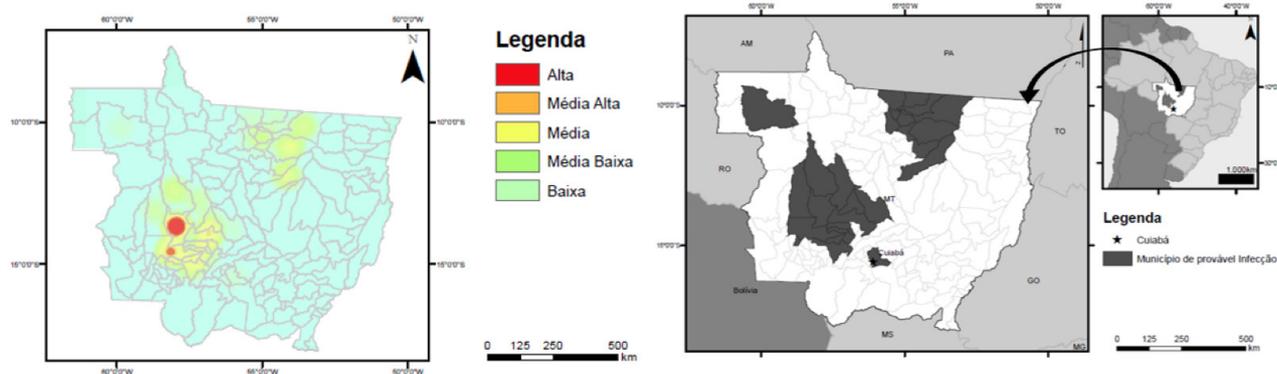
Ao analisar a distribuição geográfica, observou-se que se destacaram como locais prováveis de infecção os municípios de Campo Novo do Parecis (21,9%), seguido por Tangará da Serra (13,8%), ambos localizados no cerrado, região médio norte do estado. No entanto, os casos se distribuem em menor intensidade na região do extremo norte do estado, já pertencente ao bioma amazônico (Figura 1).

Já na análise temporal dos casos, foi possível evidenciar que Mato Grosso registra casos em todos os anos de sua série histórica, com destaque para 2006 que apresentou um aumento excessivo tanto nos casos totais como nos pacientes que evoluíram para cura. Em relação aos meses do ano, Mato Grosso apresentou pacientes infectados em todos os meses, com maior frequência em setembro, agosto e outubro, não apresentando uma sazonalidade definida (Figura 2).

**Tabela 3.** Tempo decorrido entre a notificação, investigação, hospitalização e evolução dos 160 casos de cura de hantavirose em Mato Grosso, em relação à data dos primeiros sintomas, de 1999 a 2016.

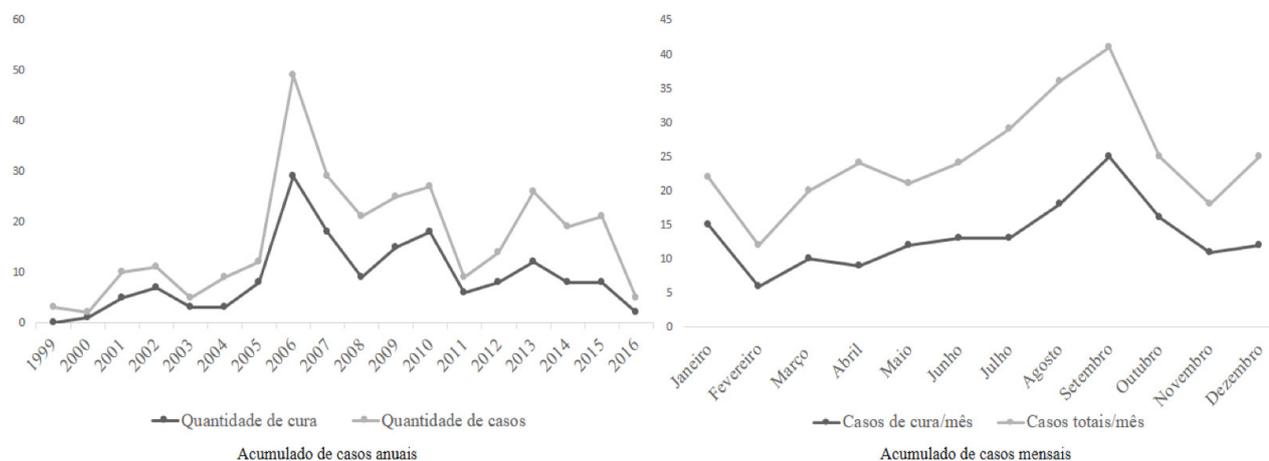
Variável	Média (dias)	Mediana (dias)	Máx (dias)	Min (dias)	Desvio padrão
Notificação (N=160)	7,8	4	245	0	20,67
Investigação (N=160)	8,8	4	245	0	20,67
Hospitalização (N=140)	3,9	3	29	0	4,66
Evolução cura (N=160)	11,9	4	45	1	8,26

Fonte: SES/MT, 2017



Fonte: SES/MT, 2017

**Figura 1.** Distribuição geográfica dos locais prováveis de infecção e densidade dos casos que evoluíram para cura após infecção por hantavírus em Mato Grosso no período de 1999 a 2016.



Fonte: SES/MT, 2017

**Figura 2.** Distribuição temporal dos casos e cura de hantavirose em Mato Grosso por ano de ocorrência e acumulado mensal de 1999 a 2016.

## DISCUSSÃO

Ainda sobre o perfil geral dos casos de SPH nas Américas, é possível visualizar que a população mais afetada é economicamente ativa, principalmente homens jovens que exercem suas atividades no campo, de cor branca e baixa escolaridade, conforme também apontam outros estudos.<sup>10-13</sup>

Os casos de cura em pessoas do sexo masculino em convaléscentes por SPH descritos nesta pesquisa mostram similaridade com outros estudos que aponta para os fatores prognósticos da infecção por hantavírus e influência na resposta imune inata e adaptativa que podem contribuir na patogênese das doenças infecciosas.<sup>6,14</sup> O dimorfismo sexual nas infecções é discutido, pois homens e mulheres diferem na susceptibilidade a infecções e a razão para estas diferenças é multifatorial, sendo induzidas pelos hormônios sexuais e seus efeitos na expressão gênica e no sistema imune, sendo importante destacar as diferenças fisiológicas inatas entre sexos.<sup>15</sup>

Pesquisas apontam que as diferenças entre sexos nas respostas imunes podem estar relacionadas a produ-

ção de citocinas, como a Th1 e Th2, que têm sido implicadas em várias respostas imunes às infecções, como os hormônios sexuais que podem influenciar monócitos a produzir TNF com maior intensidade no sexo masculino.<sup>6</sup> Mesmo não descrito anteriormente essa relação com a SPH, é importante refletir sobre esse aspecto, pois podem influenciar na evolução da doença e assim direcionar as ações de assistência, a fim de reduzir os óbitos.

O estado pesquisado, sendo uma referência nacional da agricultura, possui população com as características sociodemográficas acima descritas, além de ser caracterizado por grandes plantações e armazéns que servem de abrigo para os roedores, reservatórios da doença, contribuindo a estreita relação e processo de infecção. Desse modo, as plantações em geral também podem estar associadas ao aumento do risco de infecção dos trabalhadores pelo hantavírus devido ao risco de exposição ao roedor e suas excretas o que pode justificar neste estudo a maior prevalência em homens, visto que são essas pessoas que desempenham maior número de atividades agrícolas.<sup>16</sup> Entretanto, para as mulheres que

desempenham maior número de atividades em casa e/ou seus arredores, os esforços educacionais para reduzir o risco de exposição no domicílio devem ser continuados porque 71,0% dos casos de pacientes com exposição específica relataram exposição de roedores em casa.<sup>17</sup>

De acordo com os dados do IBGE a pirâmide etária de Mato Grosso demonstra que a maior densidade está entre 10 a 29 anos, demonstrando a predominância de jovens no estado.<sup>18</sup> Em relação à raça/cor, a maioria dos mato-grossenses se autodeclararam pardos, no entanto, aqueles que possuem maior formação profissional e estão alocados no mercado de trabalho são da cor branca, esta associada à escolaridade, mesmo predominando no estado o ensino fundamental incompleto.

Em relação às manifestações clínicas da SPH, direcionamos nossa análise para a última fase, ou seja, de convalescência, que pode durar semanas ou meses, caracterizada pela fadiga persistente e limitada tolerância aos exercícios. Inicialmente os estudos descreviam a recuperação total do paciente e inexistência de acompanhamento dos convalescentes, no entanto, no Panamá e Chile foi evidenciado a persistência da dispnéia por períodos que podem perdurar por até 2 anos, além do comprometimento da função pulmonar e até distúrbios do sono.<sup>8,9</sup>

No início da infecção foi possível identificar alto percentual de sinais e sintomas inespecíficos em Mato Grosso, como febre, cefaleia e mialgia, o que dificulta o diagnóstico diferencial em um estado com ampla distribuição de doenças febris e agudas.<sup>19</sup> Esses achados de pacientes convalescentes foram similares às descrições de casos totais em estudos nacionais e internacionais.<sup>5,20</sup>

A febre tem alta frequência nos achados deste estudo que incluem cura e óbito de outros estudos, demonstrando as características inflamatórias importantes que a doença causa.<sup>12,13,18,19</sup> Cabe ressaltar que não foi possível comparar os achados sobre as características de casos de convalescência, tendo em vista que nenhum outro estudo aborda sobre tal aspecto.

A inespecificidade do início da infecção direciona a assistência para a execução do tratamento sintomático dos sinais e sintomas com vistas à manutenção da vida do paciente, com atenção maior à infusão de líquidos, que caso seja excessiva poderá contribuir para piora do quadro pulmonar.<sup>21</sup>

Na assistência ao paciente com suspeita de SPH as ferramentas que auxiliam no diagnóstico se restringem aos exames inespecíficos, que podem quando associados a uma história epidemiológica compatível, contribuem para reforçar o diagnóstico e direcionar as condutas terapêuticas.<sup>12</sup>

Assim os exames inespecíficos constituídos pelo hemograma e radiografia de tórax podem evidenciar a presença de hemoconcentração, leucocitose com desvio à esquerda, presença de linfócitos atípicos e trombocitopenia, com contagem de plaquetas abaixo de 100.000 células/mm<sup>3</sup>, elevação nos níveis séricos das enzimas hepáticas alanina transaminase (ALT) e aspartato transaminase (AST) e a desidrogenase láctica (DHL).<sup>4,8</sup> Os pacientes convalescentes de Mato Grosso apresentaram frequência

de alterações inespecíficas menor do que as descritas anteriormente com população geral do estado,<sup>19,22</sup> ou seja, nos pacientes com cura aqui apresentados predominou baixa incidência de hemoconcentração, trombocitopenia, linfócitos atípicos e destaque para a ausência de leucocitose. Já os exames de imagem de nosso estudo também apontaram para baixa infiltração pulmonar difusa, enquanto que as descrições que incluem todos os casos apontam para presença dessa alteração pulmonar em 90% dos casos, tanto no estado como no país.<sup>19,22</sup>

Mesmo quase metade dos casos investigados apresentarem instabilidade hemodinâmica, isso não foi fator decisivo para evoluírem ao óbito, divergindo de outro estudo<sup>23</sup> que concluiu que aqueles que necessitaram de ventilação mecânica e apresentaram maior de instabilidade hemodinâmica, a mortalidade foi em torno de 77%.

Do total de casos de cura, 87,5% ficaram hospitalizados, não podendo assim relacionarmos a hospitalização com a mortalidade ou cura, pois apesar do paciente procurar assistência precocemente, 70% dos óbitos ocorreram até o 5º dia de doença, o que pode estar associado à rápida evolução clínica, da fase prodrômica para a cardiopulmonar.<sup>5,18</sup> Neste sentido uma busca precoce ao atendimento, diagnóstico adequado e assistência direcionada para a manutenção da homeostase do organismo do paciente são fatores importantes que podem contribuir para a cura.

Ao avaliar o tempo decorrido entre a data de início dos sintomas dos pacientes em convalescência aqui descritos em relação à notificação (7,8 dias), investigação (8,8 dias), é possível verificar que a busca pelos serviços de saúde se deu em média após uma semana do início dos sintomas já que o tempo de notificação e investigação, são similares. Essa diferença entre o tempo da notificação e investigação atende ao preconizado pelo Ministério da Saúde, que determina que a investigação de doenças de notificação compulsória e imediata ocorra em menos de 24 horas.<sup>5,8</sup>

Já em relação a busca pelos serviços de saúde e tempo de hospitalização, podemos observar que entre o início dos sintomas e hospitalização a média em dias decorridos foi de 3,9 já o tempo entre o início de sintomas e a alta hospitalar foi de 11,9 dias. A compreensão desse período pode auxiliar na compreensão do tempo de evolução da doença, seja da infecção à manifestação dos sintomas, bem como no entendimento do tempo que a doença evoluiu para a forma grave, pois a hospitalização indica início dos sintomas da falência respiratória. Quando comparado a outros estudos esse período é maior do que as descrições dos casos totais de SPH<sup>18,19</sup>, podendo estar relacionado a rápida evolução para o óbito e assim menor permanência no ambiente hospitalar.<sup>13</sup>

Fatores como a Síndrome da Angústia Respiratória (SARA), necessidade de ventilação mecânica, dispneia e hemoconcentração podem ser os prognósticos mais importantes associados com o óbito. Níveis séricos elevados de células brancas do sangue, uréia, creatinina, proteína C reativa (PCR), tempo de protrombina (PT), tempo de tromboplastina parcial, dímero-D e INR são fatores prog-

nósticos que aumentam o risco de mortalidade<sup>6</sup> e/ ou tornam a fase de convalescência da doença mais difícil.

A distribuição temporal dos casos de cura em Mato Grosso é presente em todos os meses do ano, coincidindo com o fim da estiagem (agosto, setembro e outubro), apresentando diferença por se concentrarem no final do período seco, enquanto que em descrições do cerrado brasileiro, a maior frequência está entre os meses de início da seca, de abril a agosto.<sup>5</sup> Isso pode estar relacionado as variantes virais já descritas no estado e seus respectivos reservatórios para roedores.<sup>24</sup>

Além desse fato, é importante ressaltar a interferência dos seres humanos no habitat natural dos roedores, com a ampliação das fronteiras urbanas e agrícolas. Assim, ocorre o estreito contato entre os roedores e o ser humano, fato este que pode contribuir para a infecção.<sup>13</sup> Em um estudo realizado em Santa Cruz, Bolívia, concluiu que os casos de SPH ocorreram em áreas de transição da floresta para pecuária e cultivo de cana-de-açúcar, reforçando então que essa relação próxima às áreas de transformação ambiental aumentam o risco de infecção.<sup>10</sup>

Na Argentina, a fragmentação da paisagem nativa causada pela silvicultura e pela agricultura também favoreceu o crescimento excessivo e a distribuição mais ampla dos roedores.<sup>13</sup> Curiosamente, pode-se aplicar tais observações para o estado de Mato Grosso e suas áreas de cultivo, pois a vegetação e o clima equatorial do estado fornecem um excelente microambiente para a manutenção de reservatórios para roedores silvestres.<sup>24</sup>

A afirmativa acima pode ser evidenciada em outro estudo, em que foi possível detectar continuamente casos de SPH ao longo dos anos na área de influência da Rodovia BR-163, esta que liga Cuiabá a Santarém-PA, passando por áreas de cerrado e floresta amazônica.<sup>25</sup> Ressalta-se ainda que o aumento do desmatamento para o estabelecimento de agricultura, pecuária e exploração de produtos de madeira aumentou a possibilidade de contato mais frequente entre humanos e esses reservatórios, causando as infecções e casos humanos da SPH.<sup>24-25</sup>

Essas reflexões acima subsidiam a distribuição geográfica com maior intensidade na região agrícola, médio norte e em área de transformação ambiental como é a realidade do extremo norte que ainda vivencia desmatamento e ampliação da fronteira agrícola e pecuária.

A prevenção contra hantavirose se baseia em implementar medidas que evitem e/ ou impeçam o contato do homem com os roedores e seus excretas, sendo esta a antirratização, podendo em áreas empresarias utilizar a desratização por empresa habilitada. A população que habita áreas rurais deve ser orientada quanto ao perigo de se adquirir a moléstia durante suas atividades domésticas. Para isso, estratégias de promoção a saúde e prevenção da doença devem ser utilizadas pelos profissionais de saúde para diminuir o contato humano com os dejetos infectantes.<sup>20</sup> No entanto, quando essas ações não são eficazes e a doença se instala, as ações que envolvem o diagnóstico precoce, terapêutica eficaz e acompanhamento da evolução daqueles que sobrevivem é primordial.

Como a incidência da doença é baixa e a letalidade alta, o número de pessoas em fase convalescência é reduzido, podendo esse ser um dos fatores da não implementação de rotina de acompanhamento clínico dessa população e assim, poucos estudos conduzidos afins conseguem compreender a adaptação do organismo após a infecção por hantavírus. Serviços de saúde que atuam em parceria com instituições de pesquisa estão implementando o acompanhamento clínico após a infecção por hantavírus como descrito no México e Panamá,<sup>9</sup> também no Brasil, porém sendo realidade apenas nesses centros, estes que estão distantes da maioria dos casos registrados no país, tornando-se fundamental uma reestruturação das políticas públicas em relação aos pacientes convalescentes após infecção por hantavírus.

Assim, conhecer o perfil dos pacientes que evoluem para cura viabilizam as oportunidades de tratamento da infecção, possibilitando que o profissional de saúde conheça o quadro clínico da infecção e consiga detectá-la em menor tempo possível. Ainda, o tratamento se faz mais eficiente e as intervenções adotadas precocemente de maneira consciente contribuem para melhora do quadro e evolução para cura.

Como limitação deste estudo pode-se observar a incompletude dos registros na ficha de notificação o que interfere diretamente na qualidade da informação a respeito da infecção. Assim, observa-se a necessidade de capacitação dos profissionais de saúde para preenchimento correto e adequado das fichas de notificação compulsória.

As atividades de educação em saúde com a população, em especial as mais vulneráveis, devem ser realizadas de forma contínua e permanente buscando alertar sobre as medidas de prevenção e controle da doença, bem como a busca precoce pelos serviços de saúde, a fim de possibilitar o diagnóstico precoce e aumentar as possibilidades de cura.

Visto que são escassos os estudos de convalescência da doença, sugere-se que novos estudos sejam realizados, de modo a ampliar os conhecimentos a respeito do comportamento do vírus no organismo humano após a fase aguda da infecção e as transformações ocorridas após a cura.

## REFERÊNCIAS

1. Johnson CK, Hitchens PL., Evans TS, et al. Spillover and pandemic properties of zoonotic viruses with high host plasticity. *Sci Rep* 2015;5(14830):01-08. doi: 10.1038/srep14830
2. Nava A, Shimabukuro JS, Chmura AA, Luz SLB. The Impact of Global Environmental Changes on Infectious Disease Emergence with a Focus on Risks for Brazil, *ILAR J* 2017;58(2):151-160. doi: 10.1093/ilar/ilx034
3. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). International Union of Microbiology Societies. EC46, Montreal, Canadá, 2016, Email ratification. Canadá, 2017. Disponível em: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
4. Lemos ERS, Silva MV. Hantavírus. In: Coura JR, (editor). *Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2013. p. 1885-1897.

5. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica [citado em 2017 out 15]. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_epidemiologica\\_7ed.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_epidemiologica_7ed.pdf)
6. Kaya S. Fatores prognósticos em infecções por hantavírus. *Mikrobiyoloji bulteni* 2014;48(1):179-187. doi: 10.1590/S0037-86822003000100012
7. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Casos confirmados de hantavirose 1993-2016. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/hantavirose/11304-situacao-epidemiologica-dados>
8. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância, prevenção e controle das hantaviroses [citado em 2017 out 16]. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_prevencao\\_controle\\_hantaviroses.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_prevencao_controle_hantaviroses.pdf)
9. Gracia F, Armien B, Simpson SQ, et al. Convalescent pulmonary dysfunction following hantavirus pulmonary syndrome in Panama and the United States. *Lung* 2010;188(5):387-391. doi: 10.1007/s00408-010-9245-4
10. Montgomery JM, Blair PJ, Carroll DS, et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome in Santa Cruz, Bolivia: Outbreak Investigation and Antibody Prevalence Study. *Plos Neglect Trop Dis* 2012;6(10):01-07. doi: 10.1371/journal.pntd.0001840
11. Riquelme R, Rioseco ML, Bastidas L, et al. Hantavirus pulmonary syndrome, Southern Chile, 1995-2012. *Emerg Infect Dis* 2015;21(4):562-568. doi: 10.3201/eid0911.020798
12. Terças ACP. Hantavírus em Mato Grosso: situação atual com ênfase em populações vulneráveis [tese] Rio de Janeiro (RJ): Fundação Oswaldo Cruz; 2016.
13. Prist PR, Uriarte M, Tambosi LR, et al. Landscape, environmental and social predictors of Hantavirus risk in São Paulo, Brazil. *PLoS ONE* 2016;11(10):01-18. doi: 10.1371/journal.pone.0163459
14. Pennell LM, Galligan CL, Fish EN. Sex affects immunity. *Journal of Autoimmunity* 2012;38(2-3):J282-J291. doi: 10.1016/j.jaut.2011.11.013
15. McClelland EE, Smith JM. Gender Specific Differences in the Immune Response to Infection. *Arch. Immunol* 2011;59(3):203-213. doi: 10.1007/s00005-011-0124-3
16. Maurice ADS, Ervin E, Schumacher M, et al. Exposure characteristics of hantavirus pulmonary syndrome patients, United States, 1993-2015. *Emerg Infect Dis* 2017;23(5):733-739. doi: 10.3201/eid2305.161770
17. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE cidades: Mato Grosso, 2017 [citado em 2018 jan 08]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mt/pesquisa/23/24304?detalhes=true>.
18. Terças ACP, Espinosa MM, Santos MA. Fatores associados ao óbito por síndrome cardiopulmonar por hantavírus em Mato Grosso, Brasil, In: Guimarães LV, Pignatti MG, Souza DPO, (Organizadores). *Saúde Coletiva: múltiplos olhares em pesquisa*. 1<sup>nd</sup> ed. Cuiabá: EdUFMT; 2012. p. 309-325.
19. Oliveira RC, Sant'Ana MM, Guterres A, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in a highly endemic area of Brazil. *Epidemiol Infect* Apr 2016;144(5):1096-1106. doi: 10.1017/S0950268815002460
20. Bredt CSO, Bredt Jr GL, Lichteneker K, et al. Síndrome pulmonar por hantavírus. Relatos de dois casos intrafamiliar na região Oeste do Paraná. *Relato de caso. Rev Med Res* 2013;15(3):220-230. doi: 10.1590/S0102-35862003000500011
21. Prist PR, Uriarte M, Fernandes K, Metzger JP. Climate change and sugarcane expansion increase Hantavirus infection risk. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2017;11(7):e0005705. doi: 10.1371/journal.pntd.0005705
22. Dzagurova TK, Tkachenko EA, Ishmukhametov AA, et al. Severe hantavirus disease in children. *J Clin Virol* 2018;101:66 - 68. doi: 10.1016/j.jcv.2018.01.018
23. Teixeira BR. Population Ecology of Hantavirus Rodent Hosts in southern Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2014;91(2):249-257. doi: 10.4269/ajtmh.13-0465
24. Travassos da Rosa ES, Medeiros DB, Nunes MR, et al. Pygmy Rice Rat as Potential Host of Castelo dos Sonhos Hantavirus. *Emerg Infect Dis* 2011;17(8):1527-1530. doi: 10.3201/eid1708.101547
25. Medeiros D, Rosa ES, Marques AA, et al. Circulation of hantaviruses in the influence area of the Cuiabá-Santarém Highway. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2010;105(5):665-671. doi: 10.1590/S0074-02762010000500011