

Síndrome cardiopulmonar por hantavírus no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, 1998-2005: aspectos clínico-epidemiológicos de 23 casos

Hantavirus cardiopulmonary syndrome in the Triângulo Mineiro and Alto Paranaíba regions, State of Minas Gerais, 1998-2005: clinical-epidemiological aspects of 23 cases

Jean Ezequiel Limongi^{1,2}, Fabíola Corrêa da Costa², Márcia Beatriz Cardoso de Paula¹, Rogério de Melo Costa Pinto³, Maria de Lourdes Aguiar Oliveira⁵, Adalberto de Albuquerque Pajuaba Neto¹, Aécio Sebastião Borges⁴ e Marcelo Simão Ferreira⁴

RESUMO

Foram analisados os achados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos de 23 casos de síndrome cardiopulmonar por hantavírus, identificados sorologicamente ou por imunohistoquímica em hospitais do município de Uberlândia, Minas Gerais. Febre (100%), dispnéia (100%) e mialgias (78%) foram os sintomas mais frequentemente observados nesta casuística. Os sinais físicos mais prevalentes foram hipotensão (65%) e taquicardia (65%). Achados laboratoriais mais comuns incluíram trombocitopenia (96%), hemoconcentração (83%) e leucocitose (74%). Valores anormais de enzimas hepáticas foram encontrados em todos os pacientes testados e alterações em radiografias de tórax foram muito (95,6%) frequentes. Em 55,5% dos pacientes, foi necessário intubação orotraqueal e suporte hemodinâmico. O presente estudo confirmou o padrão sazonal da síndrome cardiopulmonar por hantavírus na região de Uberlândia e o envolvimento, no ciclo de transmissão da doença, de grupos profissionais considerados de baixo risco de infecção. A alta (39%) taxa de letalidade e a gravidade da doença observadas neste estudo podem estar associadas ao atendimento tardio dos pacientes.

Palavras-chaves: Síndrome cardiopulmonar por hantavírus. Hantavírus. Minas Gerais.

ABSTRACT

The epidemiological, clinical, laboratory and treatment findings from 23 cases of hantavirus cardiopulmonary syndrome were analyzed. These cases were identified either serologically or immunohistochemically in hospitals in the municipality of Uberlândia, State of Minas Gerais. Fever (100%), dyspnea (100%) and myalgia (78%) were the symptoms most frequently observed in this sample. The most prevalent physical signs were hypotension (65%) and tachycardia (65%). The most common laboratory findings included thrombocytopenia (96%), hemoconcentration (83%) and leukocytosis (74%). Abnormal values for liver enzymes were found in all the patients tested and abnormalities in chest radiography were very frequent (95.6%). In 55.5% of the patients, orotracheal intubation and hemodynamic support were required. The present study confirmed the seasonal pattern of hantavirus cardiopulmonary syndrome in the Uberlândia region and the involvement of professional groups who are considered to be at low risk of infection, in the transmission cycle of the disease. The high lethality rate (39%) and the severity of the disease observed in this study may be related to attending to these patients at a late stage.

Key-words: Hantavirus cardiopulmonary syndrome. Hantavirus. Minas Gerais.

1. Centro de Controle de Zoonoses, Secretaria Municipal de Saúde de Uberlândia, Uberlândia, MG. 2. Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG. 3. Faculdade de Matemática, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG. 4. Serviço de Moléstias Infecciosas, Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG. 5. Instituto Oswaldo Cruz da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ.

Endereço para correspondência: Prof. Marcelo Simão Ferreira. R. Goiás 480 Centro, 38400-064 Uberlândia, MG, Brasil.

Telefax: 55 34 3236-3151

e-mail: marcelosferreira@netsite.com.br

Recebido para publicação em 5/2/2007

Aceito em 27/4/2007

A síndrome cardiopulmonar por hantavírus (SCPH) foi identificada no sudoeste dos Estados Unidos em 1993¹⁹. Desde o relato da primeira epidemia de SCPH no Brasil, neste mesmo ano, mais de 700 casos têm sido notificados no país, com uma taxa de letalidade de 40% (MR Elkhoury: comunicação pessoal, 2006).

Os hantavírus que causam a SCPH possuem como reservatórios espécies de roedores silvestres da subfamília *Sigmodontinae*²³. Ao contrário da infecção nestes roedores reservatórios, que é assintomática, a infecção humana pode resultar em doença. A transmissão ocorre principalmente por inalação de excretas aerossolizadas de animais infectados^{4 20}.

Vários agentes do gênero *Hantavirus* têm sido descritos em praticamente todos os países das Américas²⁰. Estudos moleculares identificaram um genótipo de hantavírus, denominado *Araraquara*, associado a casos de SCPH no sudeste do Brasil^{9 23}. O roedor silvestre *Necromys lasiurus* (= *Bolomys lasiurus*) (Lund, 1841), encontrado em áreas de cerrado e caatinga, foi incriminado como reservatório desse vírus^{22 23}.

Supõe-se que em algumas regiões do país, exista um padrão de sazonalidade da hantavirose coincidente com o aumento populacional ou modificação comportamental de roedores portadores do vírus¹⁴.

No Brasil, o conhecimento sobre a infecção por hantavírus e a familiaridade com a apresentação clínica da SCPH têm aumentado entre médicos que trabalham em áreas endêmicas desta virose¹⁷. Porém, essa síndrome ainda é desconhecida em grande parte do país e isto está intimamente relacionado com a alta letalidade da doença¹⁸.

Este trabalho descreve aspectos clínicos, laboratoriais, terapêuticos e epidemiológicos de uma série de 23 casos de SCPH diagnosticados no município de Uberlândia-MG, no período entre agosto de 1998 e dezembro de 2005.

PACIENTES E MÉTODOS

Fonte de dados. Foram estudados 23 casos de SCPH notificados no município de Uberlândia-MG e com diagnóstico laboratorial confirmado, todos hospitalizados neste município no período de 1998 a 2005. Todos os parâmetros analisados foram obtidos por meio dos prontuários médicos de cada paciente, arquivados nos hospitais pesquisados. Foram investigadas características demográficas, clínicas, laboratoriais, radiográficas e terapêuticas de todos os casos. Dados adicionais como ocupação, local de hospitalização, origem, local de residência, histórico de contato com roedores, atividades de risco e local provável de infecção foram obtidos no banco de dados da Vigilância Epidemiológica e Centro de Controle de Zoonoses da Secretaria Municipal de Saúde de Uberlândia, MG.

Para padronizar a obtenção de dados dos prontuários, foi criado, especialmente para este estudo, um instrumento de coleta de dados pré-codificado. Foram utilizados os programas computacionais EPIDATA 3.1 e EPI INFO 3.3.2 para a criação do banco de dados e posterior análise, respectivamente. Este estudo

foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia-MG (parecer número 233/05, agosto de 2005).

Para a análise estatística, foi utilizado o teste exato de Fisher, com nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Caracterização da população. Os prontuários médicos de todos os 23 pacientes foram disponibilizados para este estudo. Houve maior concentração de casos no grupo etário de 20-49 anos (18; 78%), com predominância do sexo masculino (15; 65%). As atividades ocupacionais dos pacientes foram diversificadas, sem predominância de qualquer delas. Mais da metade (13; 56,5%) dos casos analisados residia na zona rural e os dois (8,7%) casos de moradores na zona urbana possuíam histórico de contato com área rural. Todos residentes em área periurbana (8; 34,8%) viviam no município de Uberlândia-MG. Grande parte (13; 56,5%) dos casos era oriunda do município de Uberlândia e o restante, dos municípios circunvizinhos de Patrocínio, Tupaciguara, Iraí de Minas, Monte Carmelo, Serra do Salitre e Romaria (Tabela 1). A maioria (91%) dos casos de SCPH ocorreu nas estações de outono e inverno (Figura 1) e particularmente, entre os meses de maio e julho.

Tabela 1 - Características sócio-demográficas e fatores de riscos associados aos pacientes com síndrome cardiopulmonar por hantavírus no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, 1998-2005.

Característica	Frequência	
	nº= 23	%
Sexo		
masculino	15	65,0
feminino	8	35,0
Idade* (anos)	23	29,0 ± 13,6
Ocupação		
lavrador	4	17,0
estudante	3	13,0
do lar	3	13,0
outras	13	57,0
Hospitalização		
hospital público	11	48,0
hospitais privados	12	52,0
Origem		
Uberlândia	13	56,5
Patrocínio	3	13,0
outras cidades	7	30,5
Local de residência		
urbano	2	8,7
periurbano	8	34,8
rural	13	56,5
Contato com roedores		
ocupacional	9	39,0
lazer	8	35,0
peridoméstico	6	26,0

*Idade = Média ± Desvio padrão.

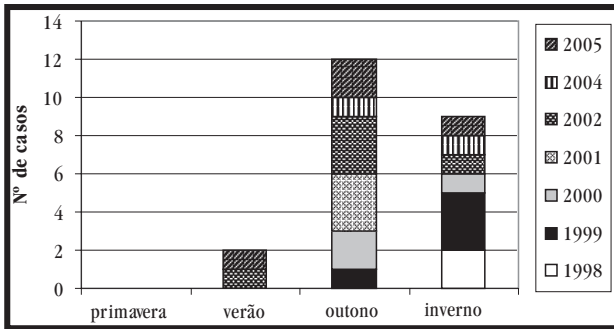


Figura 1 - Distribuição sazonal dos casos de síndrome cardiopulmonar por hantavírus ocorridos no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, 1998-2005.

Dados clínicos. Nesta casuística, 100% dos casos foram hospitalizados. Cinco (22%) casos já apresentavam quadro de choque e insuficiência respiratória antes da chegada ao hospital e todos evoluíram para o óbito. O tempo médio decorrido entre o início dos sintomas até a hospitalização foi de $5 \pm 3,07$ dias. A duração média de permanência no hospital foi de $4 \pm 3,61$ dias e o tempo médio decorrido entre a admissão hospitalar e a suspeita clínica da doença foi menor que 24 horas (intervalo, 0-10 dias). Em dois casos fatais, a suspeita clínica ocorreu somente após o óbito. Todos os pacientes mostraram sinais e sintomas muito semelhantes e típicos da doença (Tabela 2).

Tabela 2 - Sinais e sintomas observados nos pacientes com síndrome cardiopulmonar por hantavírus no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, 1998-2005.

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

Valores laboratoriais. Os resultados laboratoriais e radiográficos no momento da admissão podem ser vistos na Tabela 3. Trombocitopenia com contagem de plaquetas abaixo de 150.000 cel/mm^3 foi observada em 22 (96%) pacientes. Hematócrito superior a 45% foi comprovado em 19 (83%) pacientes e leucócitos acima de 12.000 cel/mm^3 em 17 (74%) pacientes. A presença de linfócitos atípicos foi observada em nove (39%) dos 23 casos analisados. Foi possível descrever a evolução do quadro hematológico durante o período de internação em nove pacientes e nota-se que em três dias de cuidados intensivos

houve melhora significativa dos parâmetros analisados (Figura 2). O tempo parcial de tromboplastina (TTPA) estava aumentado em três (50%) de seis pacientes e houve também a redução da atividade protrombínica (TAP) em quatro (50%) de oito pacientes, cujos dados estiveram disponíveis. Alterações da função renal foram detectadas através de níveis de creatinina sérica acima de $1,5 \text{ mg/dl}$ em três de 16 (19%) pacientes e por níveis séricos de uréia acima de 40 mg/dl em oito (50%) deles. Outras anormalidades laboratoriais incluíram elevação dos níveis séricos das enzimas hepáticas: aspartato aminotransferase (AST) em oito (73%) de 11 casos; alanina aminotransferase (ALT) em sete (70%) de 10 casos; desidrogenase láctica (DHL) em oito (89%) de nove casos e gama-glutamil transpeptidase (GGT) em cinco (71%) de sete casos. Hipoalbuminemia foi detectada em todos os seis casos que possuíam este dado disponível. O padrão radiográfico do tórax está detalhado na Tabela 3, onde se pode observar que a

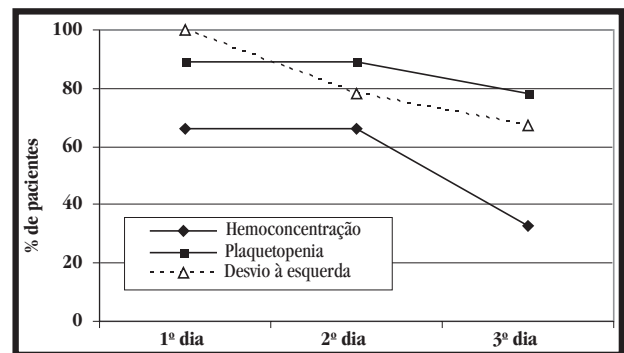


Figura 2 - Evolução temporal do quadro hematológico de nove pacientes com síndrome cardiopulmonar por hantavírus durante o período de internação no município de Uberlândia, Minas Gerais, 1998-2005.

Tabela 3 - Dados laboratoriais e radiográficos observados nos pacientes com síndrome cardiopulmonar por hantavírus no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, 1998-2005.

Exames realizados	Frequência		
	n ^o *	%	Média \pm DP (intervalo)
Hemograma	23	100,0	
hematócrito (%)			$51,5 \pm 6,9$ (40,0-65,2)
leucócitos (cel/mm^3)			$15556,0 \pm 10409,0$ (5200,0-56800,0)
bastonetes (%)			$28,6 \pm 14,9$ (6,0-61,0)
plaquetas (cel/mm^3)			$80348,0 \pm 36244,0$ (31000,0-175000,0)
linfócitos atípicos (%)			$1,7 \pm 2,4$ (0,0-6,0)
Função renal			
uréia (mg/dl)	16	70,0	$47,0 \pm 31,5$ (18,0-154,0)
creatinina (mg/dl)	16	70,0	$1,4 \pm 0,7$ (1,0-3,0)
Albumina sérica (g/dl)	6	26,0	$2,7 \pm 0,5$ (2,0-3,0)
Enzimas hepáticas			
AST(UI)	11	48,0	$79,0 \pm 61,9$ (30,0-252,0)
ALT(UI)	10	43,5	$87,0 \pm 93,3$ (37,0-347,0)
DHL(UI)	9	39,0	$679,0 \pm 314,5$ (184,0-1113,6)
GGT(UI)	7	30,0	$80,0 \pm 51,0$ (21,0-175,0)
Gasometria			
saturação de O_2 (%)	22	96,0	$85,0 \pm 5,0$ (76,5-93,0)
Rx de tórax	23	100	
infiltrado intersticial bilateral	21	91,2	
infiltrado reticulonodular	1	4,4	
sem alteração	1	4,4	

*n^o: Número de pacientes que possuíam dados sobre o exame. DP: Desvio padrão.

maioria dos pacientes apresentou infiltrado pulmonar intersticial difuso bilateral (21; 91,2%). A hipoxemia no momento da admissão hospitalar foi um achado importante, sendo que em 16 (73%) de 22 pacientes, a saturação de oxigênio foi menor que 90% (Tabela 3).

Terapêutica. A conduta terapêutica instituída aos pacientes internados pode ser observada na Tabela 4. Houve associação negativa e estatisticamente significativa entre o tipo de assistência respiratória utilizada e a sobrevida ($p < 0,01$). O volume médio de líquidos administrados nas primeiras 24 horas de internação em 18 pacientes foi de $2,2 \pm 1,84$ litros. Não foi observada associação estatisticamente significativa entre hidratação parenteral ($\geq 2,5$ litros) nas primeiras 24 horas de internação e a evolução para o óbito ($p = 0,2682$) (dados não mostrados). A infusão de líquidos endovenosos, assim como o uso de aminas vasoativas e de corticosteróides, não teve associação com a sobrevida dos pacientes analisados (Tabela 4). A taxa de letalidade específica por sexo foi mais elevada entre as mulheres (50%), sendo que a taxa global foi de 39% (Tabela 5). No entanto, não houve diferença estatística quando analisamos a letalidade em relação ao sexo ($p = 0,6570$) (dados não publicados).

Tabela 4 - Terapêutica administrada aos pacientes com síndrome cardiopulmonar por hantavírus no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, 1998-2005.

Conduitas	n ^{o*} %		Frequência				p
			cura		óbito		
			n ^o	%	n ^o	%	
Assistência respiratória	18/18	100,0	11	69,0	7	31,0	<0,01**
ventilação invasiva	10/18	55,5	3	30,0	7	70,0	
ventilação não invasiva***	8/18	44,5	8	100,0	0	0,0	
Hidratação	18/21	86,0	12	67,0	6	33,0	0,5
Aminas vasoativas	10/18	55,5	4	40,0	6	60,0	0,2
Corticosteróides	9/18	50,0	6	67,0	3	33,0	0,6

*número denominador refere-se ao total de pacientes em que tínhamos essas informações.

**associação entre o tipo de assistência respiratória utilizada e a sobrevida os pacientes.

***refere-se à utilização de máscara facial e/ou cateter nasal.

Tabela 5 - Casos, óbitos e letalidade por sexo de síndrome cardiopulmonar por hantavírus no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, 1998-2005.

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

Diagnóstico laboratorial. A síndrome cardiopulmonar por hantavírus foi confirmada por imunohistoquímica de rim e de pulmão em um paciente que foi a óbito e por ELISA IgM nos outros 22 casos que tiveram a primeira amostra sorológica coletada em média $5 \pm 3,46$ dias após o início dos sintomas. Todas as amostras sorológicas do presente estudo foram testadas no Serviço de Virologia do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, utilizando antígenos dos

vírus *Sin Nombre*, *Laguna Negra* ou *Andes*, conforme metodologia descrita previamente¹¹. O diagnóstico imunohistoquímico foi realizado nessa mesma instituição, utilizando a técnica de imunoperoxidase, método streptavidina-biotina.

DISCUSSÃO

O presente estudo confirmou a existência de um padrão sazonal da hantavirose na região de Uberlândia, MG. A colheita de grãos, o clima seco e a falta de alimento e água para os roedores no ambiente silvestre em determinados meses do ano, seriam fatores associados à sazonalidade da doença nesta região, estreitando o contato homem-roedor⁷. O ramo de atividade ocupacional observado na população atingida pela SCPH abrangeu atividades tradicionalmente consideradas de baixo risco. Essa particularidade pode estar associada à possibilidade de transmissão periurbana da doença, que parece ocorrer em Uberlândia-MG. Esta situação levaria ao envolvimento com roedores infectados de pessoas de diferentes ramos ocupacionais e residentes em áreas periféricas do município de Uberlândia, MG⁶.

Após a admissão hospitalar, a suspeita clínica da SCPH ocorreu, em média, em período inferior a 24 horas. A rapidez no diagnóstico clínico foi importante para o prognóstico favorável ao paciente. O tempo de internação, em média de quatro dias, revelou a característica básica da SCPH de ser uma doença aguda e de rápida evolução. Os sinais e sintomas clínicos observados neste estudo foram similares aos relatados em estudos anteriores e consistiram principalmente de febre, mialgias, cefaléia, dispnéia e hipotensão^{6 21 24}. Em contraste com o estudo de Moolenaar e cols¹⁵, muitos pacientes nesta série de casos apresentaram tosse como um dos principais sintomas, sugerindo que a ausência desta não é um parâmetro para diferenciar SCPH de outras causas de pneumonia¹³. As alterações laboratoriais observadas neste estudo são semelhantes às de casos de SCPH ocorridos em outras áreas das Américas, onde se observa uma tríade de alterações nos exames laboratoriais composta por trombocitopenia, leucocitose com desvio à esquerda e hemoconcentração^{3 6 8 24}. A hemoconcentração resulta do grande afluxo de fluidos intravasculares ao parênquima pulmonar, e alguns pacientes podem apresentar hematócritos superiores a 60%⁶. Em recente estudo, hematopatologistas demonstraram que o aumento de linfócitos atípicos, visualizados em lâminas de sangue periférico, também é útil para o diagnóstico da SCPH¹². Essa alteração foi observada em 39% dos casos analisados nesta série de casos. As elevações dos níveis de aminotransferases e de DHL são achados comuns em casos de SCPH, principalmente na fase cardiopulmonar da doença^{5 6 7 16}. No presente estudo, apesar de somente metade dos pacientes terem realizado provas de função hepática, os resultados foram concordantes com os citados na literatura e refletem o envolvimento hepático causado por esse vírus. No entanto, os níveis de gama-glutamil transpeptidase (GGT), que normalmente se apresentam normais na maioria dos casos relatados, nesta série estavam elevados em 71% dos casos⁶. A ocorrência de hipoalbuminemia em 100% dos casos sugere que um resultado normal desta proteína acarreta

menor possibilidade do diagnóstico de SCPH⁷. Um estudo dos 100 primeiros casos de SCPH ocorridos nos Estados Unidos, nos anos 90, mostrou que 65 (84%) de 77 pacientes necessitaram de intubação, uma proporção mais alta que os 10 (55,5%) dos 18 pacientes que necessitaram deste suporte em nosso estudo¹⁰. A associação significativa entre o tipo de suporte respiratório utilizado e a sobrevivência dos pacientes revelou que dentre aqueles que foram submetidos à ventilação invasiva, grande parte evoluiu para o óbito, demonstrando que a instituição desta medida, tardiamente, não influi significativamente no prognóstico de pacientes gravemente comprometidos. Em recente trabalho, Campos² demonstrou que a infusão de líquidos endovenosos em quantidade igual ou superior a 2,5 litros, nas primeiras 24h de internação, esteve associada à maior evolução para óbito em pacientes de SCPH². Em nossa casuística, ao contrário do relato do estudo supracitado, não encontramos associação estatisticamente significativa quando comparamos o volume de líquidos infundidos e a taxa de letalidade. Nesta série de casos, a SCPH, assim como demonstrado em outros estudos, foi mais freqüente entre homens em idade produtiva^{6,18,25}.

A letalidade, no entanto, foi mais elevada entre as mulheres. Em recente estudo, onde se avaliou a série histórica de casos de hantavirose no Brasil no período de 1993 a 2002, a taxa de letalidade específica por sexo também foi mais elevada entre as mulheres, chegando a 62%¹⁸. A ocorrência menos freqüente da hantavirose em mulheres, pode diminuir a probabilidade de suspeita clínica da doença, favorecendo o agravamento do quadro clínico das pacientes durante o diagnóstico diferencial. Fatores genéticos predisponentes também poderiam estar associados, entretanto, são necessários estudos que possam comprovar esta hipótese. O presente estudo confirmou que a resposta sorológica aparece precocemente durante o curso clínico da doença, sendo o teste imunoenzimático ELISA IgM uma ferramenta útil para o diagnóstico da SCPH¹. A alta letalidade desta doença neste estudo pode ser associada à demora na admissão hospitalar. A presença de sintomas comuns a outras viroses respiratórias, no início da fase prodromica da SCPH, freqüentemente leva os pacientes a não procurarem assistência médica e muitos, em consequência, mostram graves sinais de envolvimento cardiopulmonar no momento da hospitalização¹⁵. Deve ser ressaltado também que grande (39%) parte dos casos desta casuística ocorreu entre os anos de 1998 e 2000, inclusive o primeiro caso notificado no Estado de Minas Gerais; neste período o conhecimento sobre a doença era limitado, o que pode ter contribuído para a maior gravidade e letalidade dos casos.

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

REFERÊNCIAS

- Bharadwaj M, Nofchissey R, Goade D, Koster F, Hjelle B. Humoral immune responses in the hantavirus cardiopulmonary syndrome. *Journal of Infectious Diseases* 182: 43-48, 2000.
- Campos GM. Estudo clínico-epidemiológico sobre a hantavirose na região de Ribeirão Preto, SP. Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, 2002.
- Castillo HC, Naranjo LJ, Ossa OG. Síndrome cardiopulmonar por hantavirus em 21 adultos en la IX región de Chile. *Revista Chilena de Infectología* 17: 241-247, 2000.
- Clement JP. Hantavirus. *Antiviral Research* 57: 121-127, 2003.
- Duchin JS, Koster FT, Peters CJ, Simpson GL, Tempest B, Zaki SR, Ksiazek TG, Rollin PE, Nichol S, Umland ET, Moolenaar RL, Reef SE, Nolte KB, Gallaher MM, Butler JC, Breiman RE. Hantavirus pulmonary syndrome: A clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. *The New England Journal of Medicine* 330: 949-955, 1994.
- Ferreira MS. Hantaviroses. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 36: 81-96, 2003.
- Ferreira MS, Nishioka AS, Santos TL, Santos RP, Santos PS, Rocha A. Hantavirus pulmonary syndrome in Brazil: clinical aspects of three new cases. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 42: 41-46, 2000.
- Figueiredo LTM, Campos GM, Rodrigues FB. Síndrome pulmonar e cardiovascular por Hantavírus: Aspectos epidemiológicos, clínicos, do diagnóstico laboratorial e do tratamento. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 34: 13-23, 2001.
- Johnson AM, Souza LTM, Ferreira IB, Pereira LE, Ksiazek TG, Rollin PE, Peters CJ, Nichol ST. Genetic investigation of novel hantaviruses causing fatal HPS in Brazil. *Journal of Medical Virology* 59: 527-535, 1999.
- Khan AS, Khabbaz RE, Armstrong LR. Hantavirus pulmonary syndrome: the first 100 cases. *Journal of Infectious Diseases* 173: 1297-1303, 1996.
- Ksiazek TG, Peters CJ, Rollin PE, Zaki SR, Nichol S, Spiropoulou C, Morzunov S, Feldmann H, Sanchez A, Khan AS, Mahy BWJ, Wachsmuth K, Butler JC. Identification of a new north american hantavirus that causes acute pulmonary insufficiency. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 52: 117-123, 1995.
- Mertz GJ, Hjelle BL, Bryan RT. Hantavirus infection. *Advances in Internal of Medicine* 42: 369-421, 1997.
- Moolenaar RL, Dalton C, Lipman HB, Umland ET, Gallaher M, Duchin JS, Chapman L, Zaki SR, Ksiazek TG, Rollin PE, Nichol S, Cheek JE, Butler JC, Peters CJ, Breiman RE. Clinical features that differentiate hantavirus pulmonary syndrome from three other acute respiratory illnesses. *Clinical Infectious Diseases* 21: 643-649, 1995.
- Pincelli MP, Barbas CSV, Carvalho CRR, Souza LTM, Figueiredo LTM. Hantavirus pulmonary and cardiovascular syndrome. *Journal de Pneumologia* 29: 309-324, 2003.
- Raboni SM, Rubio G, Borba L, Zeferino A, Skraba I, Goldenberg S, Santos CND. Clinical survey of hantavirus in southern Brazil and the development of specific molecular diagnosis tools. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 72: 800-804, 2005.
- Riquelme R, Riquelme M, Torres A, Rioseco ML, Vergara JA, Scholz L, Carriel A. Hantavirus pulmonary syndrome, Southern Chile. *Emerging Infectious Diseases* 9: 1438-1443, 2003.
- Santana RC, Campos GM, Figueiredo LTM, Figueiredo JFC. Clinical and laboratory findings related to a favorable evolution of hantavirus pulmonary syndrome. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 39: 237-240, 2006.
- Santos ED, Garrett DO. Evaluation of the hantavirus surveillance in Brazil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 14: 15-31, 2005.
- Schmaljohn CS, Hjelle B. Hantaviruses: A global disease problem. *Emerging Infectious Diseases* 3: 95-104, 1997.
- Schmaljohn CS, Hooper JW. Bunyaviridae: The viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM (eds) *Fields Virology*, 4th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.1581-1602, 2001.
- Silva-Vergara ML, Costa Junior JC, Barata CH, Curi VGM, Tiveron Junior CG, Teixeira AC. Hantavirus pulmonary syndrome in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 97: 783-787, 2002.
- Smith ME, Patton JL. Phylogenetic relationships and the radiation of Sigmodontine rodents in South America: evidence from cytochrome *b*. *Journal of Mammalian Evolution* 6: 89-128, 1999.
- Suzuki A, Bisordi I, Levis S, Garcia J, Pereira LE, Souza RP, Sugahara TKN, Pini N, Enria D, Souza LTM. Identifying rodent hantavirus reservoirs, Brazil. *Emerging Infectious Diseases* 10: 2127-2134, 2004.
- Verity R, Prasad E, Grimsrud K, Artsob H, Drebot M, Miedzinski L, Preiksaitis J. Hantavirus pulmonary syndrome in Northern Alberta, Canada: clinical and laboratory findings for 19 cases. *Clinical Infectious Diseases* 31: 942-946, 2000.
- Zeit PS, Graber JM, Voorhees RA, Kioski C, Shands LA, Ksiazek TG, Jenison S, Khabbaz RE. Assessment of occupational risk for hantavirus infection in Arizona and New Mexico. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 9: 463-467, 1997.