

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

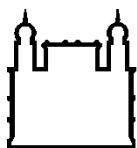
Mestrado em Medicina Tropical

**SOROPREVALÊNCIA DE *BARTONELLA* SP., *COXIELLA*
BURNETII E *HANTAVIRUS* EM PESSOAS QUE INJETAM
DROGAS ILÍCITAS NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
NOS ANOS DE 1999 A 2001.**

ANAMARIA SZRAJBMAN VAZ DA SILVA

Rio de Janeiro

2014



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Pós-Graduação em Medicina Tropical

ANAMARIA SZRAJBMAN VAZ DA SILVA

Soroprevalência de *Bartonella sp.*, *Coxiella burnetii* e *Hantavirus* em Pessoas que Injetam Drogas Ilícitas no Estado do Rio de Janeiro nos anos de 1999 a 2001.

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical.

Orientador: Profa. Dra. Elba Regina Sampaio de Lemos

RIO DE JANEIRO

2014

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

S586 Silva, Anamaria Szrajbman Vaz da

Soroprevalência de *Bartonella sp.*, *Coxiella burnetii* e *Hantavírus* em pessoas que injetam drogas ilícitas no estado do Rio de Janeiro nos anos de 1999 a 2001. / Anamaria Szrajbman Vaz da Silva. – Rio de Janeiro, 2014.

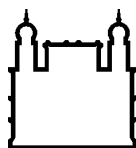
xiii, 70 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2014.

Bibliografia: f. 50-64

1. Usuários de drogas. 2. Infecção. 3. *Bartonella*. 4. *Coxiella*. 5. *Hantavírus*. I. Título

CDD 362.29



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Pós-Graduação em Ensino em Biociências e Saúde

AUTOR: ANAMARIA SZRAJBMAN VAZ DA SILVA

Soroprevalência de *Bartonella sp.*, *Coxiella burnetii* e *Hantavirus* em Pessoas que Injetam Drogas Ilícitas no Estado do Rio de Janeiro nos anos de 1999 a 2001.

ORIENTADOR: Profa. Dra. Elba Regina Sampaio de Lemos

Aprovada em: 17/11/2014

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Márcio Neves Bóia

Prof. Dr. Rosany Bochner

Prof. Dr. Maria Inês Dória Rossi

Prof. Dr. Renata Carvalho de Oliveira Pires dos Santos

Prof. Dr. Daniela Tupy de Godoy

Rio de Janeiro, 17 de Novembro de 2014

“A tarefa é, não tanto para ver o que ninguém viu ainda, mas pensar o que ninguém ainda pensou, sobre o que todo mundo vê.”

Erwin Schrödinger

“Neste mundo nada pode ser dado como certo, à exceção da morte e dos impostos.”

Benjamin Franklin

Agradecimentos

À minha família – principalmente Lea, Mário, Aluísio, Eduardo e Glauce – obrigada pela educação, amor e apoio incondicionais. Obrigada também pelas muitas refeições e palpites na dissertação e apresentações de seminários apesar de todos serem da área de ciências exatas ou humanas. Imagino a dificuldade de vocês.

Ao meu marido Rafael, por fazer da minha vida um caminho com muito amor, risos e bagunça. Obrigada também por ter me estimulado a buscar o Mestrado como forma de sair um pouco da rotina da prática médica e me aventurar num mundo novo.

Aos amigos da ETFQ, da UFF, da UFRJ, da UERJ e da UNIRIO – coloco aqui instituições para não esquecer ninguém – obrigada pelo apoio emocional, pela compreensão quando preciso me ausentar devido às atividades profissionais e pelas muitas trocas de plantões para eu cumprir meus prazos. Espero poder retribuir. Um abraço especial para Alexandre Santos, pelo apoio e por ter me mandado o edital do processo seletivo da turma “especial”.

À minha orientadora, Dra. Elba Regina Sampaio de Lemos, por ter aceito me orientar já tão sobrecarregada com seus alunos e laboratório de referência. Obrigada por permitir que eu retornasse à bancada, por me transmitir tanta calma quando tudo parecia dar errado. Tentei seguir seu exemplo, espero não ter decepcionado.

Aos colegas do Laboratório de Hantavíroses e Rickettsioses, pela capacitação técnica, café, carinho e tempo desprendido me ajudando a me encontrar no laboratório. Sem isso eu não conseguiria fazer este trabalho.

Ao Dr Francisco Inácio Pinkusfeld Monteiro Bastos e à Dra Maria de Lourdes Aguiar Oliveira, pelas amostras, banco de dados e disponibilidade para ajuda nas análises.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, UNIDADES E SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE QUADROS E TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 – INTRODUÇÃO	1
1.1 – O Uso Drogas Ilícitas e as Políticas Brasileiras.....	1
1.2 – PQID e o Panorama das Doenças Infecciosas	3
1.3 – Febre Q	6
1.3.1 – Patógeno.....	6
1.3.2 – Transmissão	7
1.3.3 – Distribuição.....	7
1.3.4 – Manifestações Clínicas	7
1.3.5 – Diagnóstico	9
1.3.6 – Tratamento	9
1.3.7 – Profilaxia.....	10
1.3.8 – Achados em PQID	10
1.4 – Bartonelose	11
1.4.1 – Patógeno.....	11
1.4.2 – Transmissão	11
1.4.3 – Distribuição.....	12
1.4.4 – Manifestações Clínicas	12
1.4.5 – Diagnóstico	13
1.4.6 – Tratamento	14
1.4.7 – Profilaxia.....	14
1.4.8 – Achados em PQID	15
1.5 – Hantavirose	15
1.5.1 – Patógeno.....	15
1.5.2 – Transmissão	17
1.5.3 – Distribuição.....	18
1.5.4 – Manifestações Clínicas	19
1.5.5 – Diagnóstico	20
1.5.6 – Tratamento	21

1.5.7 – Profilaxia.....	21
1.5.8 – Achados em PQID	22
2 – JUSTIFICATIVA	23
3 – OBJETIVOS	24
3.1 – Objetivo Geral.....	24
3.2 – Objetivo Específicos	24
4 – MATERIAL E MÉTODOS	25
4.1 – Desenho do Estudo	25
4.2 – Considerações Éticas	26
4.3 – Metodologia Laboratorial	26
4.3.1 – Pesquisa de anticorpos anti- <i>C. burnetii</i>	26
4.3.2 – Pesquisa de anticorpos anti- <i>Bartonella sp.</i>	27
4.3.3 – Pesquisa de anticorpos anti- <i>Hantavirus</i>	28
5 – RESULTADOS	29
5.1 – Características da População em Estudo	29
5.2 – Características dos Casos Positivos para Febre Q	34
5.3 – Características dos Casos Positivos para Bartonelose	36
5.4 – Características dos Casos Positivos Hantavirose.....	37
6 – DISCUSSÃO	42
7 – CONCLUSÕES	48
8 – PERSPECTIVAS.....	49
9 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
10 – ANEXOS	65
10.1 – Anexo 1: Folha de Aceitação do Projeto pelo CEP	65
10.2 – Anexo 2: Resumo Apresentado como Poster no 50º Congresso de Medicina Tropical.....	70

LISTA DE ABREVIATURAS, UNIDADES E SÍMBOLOS

AB	angiomatose bacilar
ABTS	2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfonato)
AIDS	síndrome de imunodeficiência adquirida
ARAV-N	proteína recombinante do nucleocapsídeo do hantavírus Araraquara
<i>B.</i>	<i>Bartonella</i>
<i>C.</i>	<i>Coxiella</i>
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DO	densidade ótica
HFRS	febre hemorrágica com síndrome renal
HIV	vírus da imunodeficiência humana
IFA	imunofluorescência indireta
IgG	imunoglobulina G
IL-10	interleucina 10
LCV	célula variante grande
µg	micrograma
µL	microlitro
nm	nanômetro
OMS	Organização Mundial da Saúde
PB	peliose bacilar
PBS	tampão fosfato salino
PBS-T	PBS acrescido de Tween
PCR	reação em cadeia da polimerase
pH	concentração hidrogeniônica
PQID	pessoas que injetam drogas
HCPS	síndrome cardiopulmonar por hantavírus
HPS	síndrome pulmonar do hantavírus
SCV	célula variante grande
SM	salário mínimo
TGF-β	fator de crescimento transformante β
UNAIDS	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV / AIDS
UNODC	Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime
VHS	velocidade de hemossedimentação
VHB	vírus da hepatite B

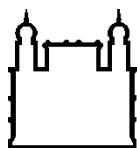
VHC	vírus da hepatite C
%	percentual

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Prevalência de infecção pelo HIV em pessoas que injetam drogas na Europa e Ásia	2
Figura 1.2. Prevalência de infecção pelo VHB em pessoas que injetam drogas	4
Figura 1.3. Número de casos por ano da febre hemorrágica com síndrome renal e da síndrome pulmonar por hantavírus no mundo e sua distribuição	18
Figura 1.4. Número de casos da síndrome pulmonar por hantavírus por unidade federada no Brasil (1993-2013 – dados do Ministério da Saúde)	19
Figura 4.1. Figura esquemática da lâmina para teste de imunofluorescência indireta para febre Q com dois microcírculos dentro do poço contendo antígenos da fase II (microcírculo do lado esquerdo) e da fase I (microcírculo do lado direito) na visualização do microscópio	27

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1.1: Estudos sobre soroprevalências em PQID	6
Tabela 5.1: Fatores sociais e demográficos da população de PQID, no estado do Rio de Janeiro (1999-2001).....	29
Tabela 5.2: Fatores relacionados ao uso de drogas na população de PQID no estado do Rio de Janeiro (1999-2001)	32
Tabela 5.3: Dados demográficos dos grupos soropositivo e negativo para febre Q em PQID no estado do Rio de Janeiro	35
Tabela 5.4: Fatores relacionados ao uso de drogas nos grupos soropositivo e negativo para febre Q em pessoas que injetam drogas no estado do Rio de Janeiro	36
Tabela 5.5: Fatores demográficos nas PQID com anticorpos anti- <i>Bartonella</i> sp. no estado do Rio de Janeiro	37
Tabela 5.6: Fatores relacionados às injeções nas PQID com anticorpos anti- <i>Bartonella</i> sp., no estado do Rio de Janeiro	37
Tabela 5.7: Fatores demográficos nas PQID com anticorpos anti- <i>Hantavirus</i> no estado do Rio de Janeiro	39
Tabela 5.8: Fatores relacionados às injeções de drogas ilícitas nas PQID com anticorpos anti- <i>Hantavirus</i> no estado do Rio de Janeiro.....	40



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

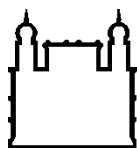
Fundação Oswaldo Cruz

RESUMO

Soroprevalência de *Bartonella* sp., *Coxiella burnetii* e *Hantavirus* em Pessoas que Injetam Drogas Ilícitas no Estado do Rio de Janeiro nos anos de 1999 a 2001.

O aumento do consumo de drogas ilícitas na atualidade vem acompanhado não apenas do impacto social e econômico, como também na saúde. As pessoas que injetam drogas apresentam maior susceptibilidade a infecções por diversos agentes, devido ao uso da droga e à subsequente imunossupressão, como também pelo risco de maior exposição a agentes transmitidos por artrópodes e reservatórios vertebrados em ambientes insalubres. São muitos os estudos correlacionando o consumo de drogas à infecção pelo HIV, VHB e VHC, porém raros investigam outros agentes. No presente estudo transversal e retrospectivo, selecionamos aleatoriamente 300 amostras de um estudo multicêntrico da década de 1990 e fizemos a pesquisa sorológica para *Bartonella* spp., *Coxiella burnetii* e *Hantavirus*. O perfil demográfico e social encontrado mostrou-se em concordância com a literatura: homens, jovens, de baixa renda e com histórico de prisão. A maior parte apresentava situações de risco por injetar drogas com dispositivos previamente usados e por injetar em local público. Alguns fatores foram discordantes da literatura internacional e podem ter influenciado os resultados, uma vez que são considerados situações de risco, como escassez de pessoas que injetaram drogas enquanto presas, que residem em instituições, ou sem-teto. A evidência de infecção por *C. burnetii* foi de 9,3%, praticamente o dobro da observada na população geral brasileira, embora, em comparação com dados internacionais, a prevalência tenha sido menor. Não houve diferença estatística significativa em relação às variáveis demográficas entre os grupos sororeativos e soronegativos para febre Q. A presença de anticorpos anti-*Bartonella* foi de 1%, bem discrepante dos estudos nacionais e internacionais. Pode ser justificado pela não inclusão no teste sorológico de antígeno de *B. elizabethae* e de *B. quintana* e pela reduzida frequência de sem-tetos. Não houve correlação do alto consumo de álcool com maior soroprevalência por *Bartonella* spp., provavelmente pelos motivos acima citados. A soroprevalência para hantavirose de 4% foi semelhante à descrita em estudo brasileiro na população geral. Em relação aos usuários de drogas injetáveis, somente um artigo americano evidenciou uma soroprevalência bem menor, de 0,2%. Isso indica que em meios urbanos brasileiros, hantavírus, provavelmente o Seoul, pode estar circulando. Embora considerando que o estudo foi retrospectivo com base em evidência sorológica e que a possibilidade de reação cruzada não pode ser totalmente descartada, o presente estudo aponta para a importância de se incluir a pesquisa de outros agentes infecciosos além do HIV e dos vírus das hepatites B e C na população injetora de drogas.

Palavras-Chave: pessoas que injetam drogas, infecção, *Bartonella*, *Coxiella*, *Hantavirus*



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

ABSTRACT

Seroprevalence of *Bartonella* sp., *Coxiella burnetii* and *Hantavirus* in Intravenous Illicit Drug Users in the State of Rio de Janeiro in the Years of 1999-2001.

The increased consumption of illicit drugs today is followed not only by a social and economic impact, as well as in health. People who inject drugs are more susceptible to infections by various agents due to drug use and subsequent immunosuppression, as well as the risk of increased exposure to agents transmitted by arthropods and vertebrate reservoirs in unhealthy environments. Many studies link drug use to HIV, HBV and HCV, however only a few investigate other agents. In this retrospective cross-sectional study, we selected randomly 300 samples from a multicenter study from the 1990s and made a serological survey for *Bartonella* spp., *Coxiella burnetii* and hantavirus. The demographic and social profile was found in agreement with the literature: men, young age, low income and with a history of imprisonment. The majority was exposed to risk situations by injecting drugs with previously used devices and by injecting in a public places. Some factors were disagreeing with the international literature and may have influenced the results, since they are considered high-risk situations, such as shortage of people who injected drugs while imprisoned, residing in institutions, or homeless. Evidence of *C. burnetii* infection was 9.3%, almost double the rate in the general Brazilian population, although in comparison with international data, the prevalence was lower. There was no statistically significant difference in relation to demographic variables among seroreactive and seronegative groups for fever Q. The presence of antibodies to *Bartonella* was 1%, significantly discrepant from national/international studies. Possibly justified by the non inclusion of antigen *B. elizabethae* and *B. quintana* in the serological test, and the reduced frequency of homelessness. There was no correlation between high alcohol consumption with higher seroprevalence of *Bartonella* spp., probably for the reasons mentioned above. The seroprevalence of hantavirus 4% was similar to that described in a Brazilian study in the general population. Regarding injecting drug users, only an American paper showed a much lower prevalence of 0.2%. This indicates that in Brazilian urban areas, hantavirus can circulate, probably Seoul hantavirus. While considering that the study was retrospective based on serological evidence and the possibility of cross-reactivity cannot be completely ruled out, this study points to the importance of including the research of other infectious agents other than HIV and hepatitis viruses B and C in injecting drug population.

Keywords: people who inject drugs, infection, *Bartonella*, *Coxiella*, *Hantavirus*

1. INTRODUÇÃO

1.1 – O Uso Drogas Ilícitas e as Políticas Envolvidas

O consumo de drogas é um problema cada vez mais frequente assim como o número de mortes consequentes ao seu consumo nas últimas décadas no Brasil e no mundo. Dados disponibilizados no Informe Mundial das Drogas (2014) mostram que, em 2012, ocorreram aproximadamente 183.000 mortes associadas com o uso de drogas. Apesar dos imensos recursos gastos na sua repressão, a guerra global contra as drogas não somente fracassou como também gerou consequências devastadoras para toda a humanidade como detalhadamente discutido no Relatório da Comissão Global de Políticas sobre Drogas (2011).

Com relação ao uso de drogas injetáveis, o Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC), Programa Conjunto das Nações Unidas sobre vírus da imunodeficiência humana (HIV) / síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (UNAIDS), o Banco Mundial e a Organização Mundial de Saúde (OMS), estimam mais de 12 milhões de usuários de drogas injetáveis, correspondendo a prevalência de 0,27% (intervalo de variação: 0,19% a 0,48%) na população com idade entre 15 e 64 anos, predominantemente no leste e sudeste da Europa, onde a taxa de uso de drogas injetáveis é 4,6 vezes acima da média mundial.

Em relação à AIDS, segundo a OMS, globalmente, existem em torno de 16 milhões de pessoas que injetam drogas e destas três milhões estão infectadas pelo HIV. Em média, um a cada 10 novos casos de infecção por HIV é causado pelo uso de drogas injetáveis e na Europa oriental e Ásia central mais de 80% dos casos de infecção pelo HIV estão relacionados com o uso de drogas (Figura 1.1) (ECDC 2012; OMS, 2014).

Dados recentes no mundo e no Brasil têm demonstrado também que, embora a produção e o uso de substâncias, sob controle internacional, tenham permanecido estáveis, como no caso do anidrido acético usado na produção de heroína, e do permanganato de potássio usado na manufatura da cocaína, tem ocorrido aumento na produção/uso indevido de novas substâncias psicoativas, que não estão sob controle internacional, tornando o tema ainda mais complexo e de difícil controle (Relatório Mundial sobre Drogas, 2014).

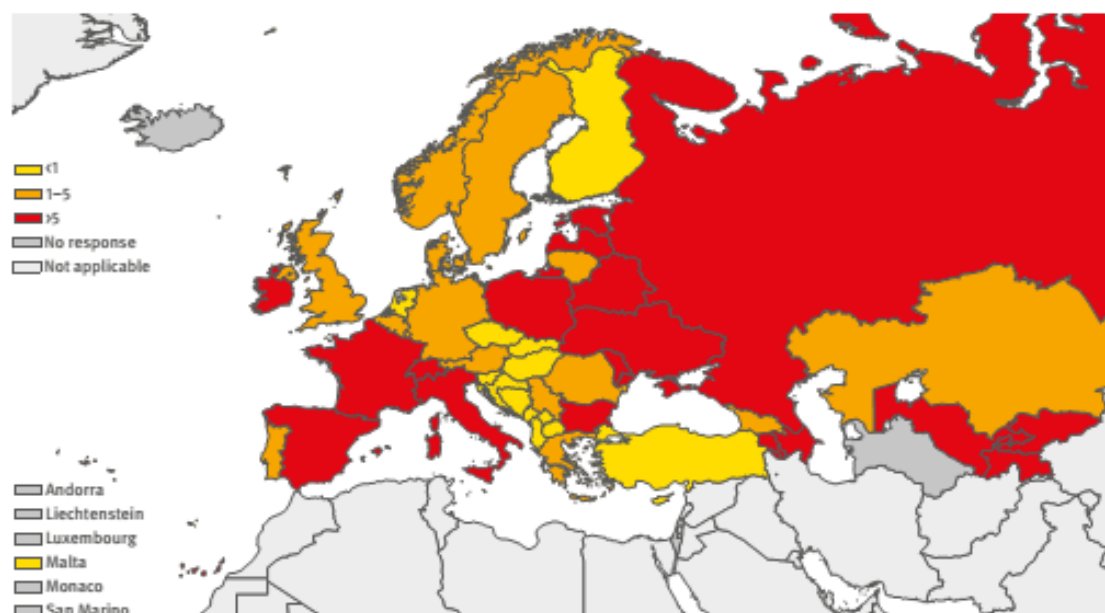


Figura 1.1. Prevalência de infecção pelo HIV em pessoas que injetam drogas na Europa e Ásia (ECDC, 2012)

Neste cenário, desde o final da década de 1980 e início dos anos 90, algumas medidas têm sido implementadas no Brasil com intuito de reduzir os danos relacionados ao consumo de drogas e a própria violência estrutural (Bastos, 2012). Com estas medidas foi possível identificar as rotas de tráfico, a partir da disponibilidade de dados procedentes do confisco da coca pela Polícia Federal, dos esquemas de lavagem de dinheiro e da distribuição de casos de AIDS entre pessoas que injetam drogas (PQID). Paradoxalmente, a clareza e a linearidade do influxo tanto de dinheiro quanto de drogas no país foram perdidas mais recentemente, em decorrência, entre outros fatores, do crescimento econômico brasileiro. Cada região cresceu em ritmos diferentes, aproveitando as diversas oportunidades de mercado, fato que (i) determinou o aumento de áreas onde o consumo e tráfico de cocaína foram intensificados, (ii) impulsionou, com a participação das PQID, a epidemia de AIDS e (iii), as PQID aumentaram a conexão da infecção também com a população não-injetora que vivia em situação de risco social (Bastos, 2012).

Passada a fase política de “tolerância zero”, na qual qualquer iniciativa que não visasse abstinência era desconsiderada, legislações surgiram para ratificar as atividades dos profissionais que exerciam políticas de redução de danos. Observou-se que a integração, entre os procedimentos propostos, seria a forma mais eficaz de abordar o tratamento do usuário de drogas. Assim, foram implantados programas de troca de seringa, nos quais, além do fornecimento de seringas estéreis às PQID, disponibilizava-se o descarte das seringas usadas no mesmo local. Em adição, os postos de atendimento destes programas

foram também aproveitados para distribuição de preservativos, para a vacinação contra hepatite B, além da oferta de tratamento para dependência química. Como resposta, foi observada uma redução significativa da AIDS dentre as PQID (Bastos, 2012). Comparando os aproximados 20% de novos casos de AIDS em PQID nos anos 90, o Ministério da Saúde relatou uma queda no número de novos casos nesta população entre os anos de 2002 a 2012 – 65% em homens e 48% em mulheres (Ministério da Saúde 2014). Uma queda ocorreu também em relação às infecções pelos vírus da hepatite B (VHB) e C (VHC) nas PQID (Oliveira et al, 2005; Fonseca et al, 2006; Oliveira et al, 2009), eventos que reforçam o sucesso dos procedimentos propostos.

No entanto, retrocessos ainda acontecem. No ano de 2012, a cidade do Rio de Janeiro viveu a expansão da cocaína na forma de *crack* (Bastos, 2013), que pode ser consumida na forma de fumo ou injetável (Fonseca et al, 2006). Com uma estimativa de que no Brasil mais de um milhão de pessoas consumiam esta droga (Fisher et al, 2013), em resposta a esta epidemia, foi implementada uma política de detenção e reabilitação compulsórias de usuários de drogas. Contraproducente do ponto de vista de saúde pública, esta medida levou os usuários de drogas a se espalharem por outros locais, até eventualmente se reunirem em outro ponto, fato que atrasou o trabalho de equipes de saúde, tanto pela dificuldade de se criar um vínculo com o usuário, quanto pela demora de se iniciar qualquer tratamento médico (Bastos, 2013).

Diante do exposto, fica claro que a inequidade no acesso aos serviços de saúde, a estigmatização do usuário de drogas, a falta de integração dos serviços de saúde com os de tratamento para dependência química, entre outros fatores, são alguns empecilhos que precisam ser enfrentados dentro e fora do Brasil, para que se possa avançar no controle dos agravos nesta parcela da população cujas comorbidades clínicas e psiquiátricas são, em decorrência da própria complexidade do tema, negligenciadas e parcialmente desconhecidas (Caiaffa et al, 2003; Elias & Bastos, 2011).

1.2 – PQID e o Panorama das Doenças Infecciosas

Apesar da queda das taxas de transmissão de HIV em resposta à implementação de estratégias, visando à redução de danos e ao tratamento da droga, a marginalização dos usuários de droga persistentemente leva a sua residência ou sua permanência em locais com saneamento inadequado, em meio a lixo e roedores, condições que, associadas ao uso compartilhado de seringas aumentam o risco de infecção por diversos agentes infecciosos.

Assim, além da administração intravenosa de substâncias não estéreis e do compartilhamento de seringas que determina a ocorrência de diversas infecções agudas ou mesmo silenciosas que podem cronificar e fazer bacteremias recorrentes (Comer et al, 2001), a maior exposição a artrópodes e a reservatórios vertebrados para diferentes agentes zoonóticos também devem ser considerados neste grupo de população (McGill et al, 2003).

Neste cenário (Figura 1.2), é possível verificar que existem predominantemente muitos trabalhos correlacionando PQID a infecções pelo HIV, VHB e VHC (Hagan et al, 2005; Oliveira et al, 2005; Christensen et al, 2006; Fonseca et al, 2006; Amon et al, 2008; Oliveira et al, 2009; Solomon et al, 2010; Mehta et al, 2011; Garfein et al, 2013; Ruan et al, 2013; Cacoub et al, 2014; Huan et al, 2014; Madden & Wodak, 2014; Maticic, 2014; Mikolajczyk et al, 2014; Nolan et al, 2014; Palmateer et al, 2014; Zaller et al, 2014). Estas associações são tão impactantes que atraem atenção da OMS, que recentemente elaborou diretrizes de prevenção para as hepatites em PQID (Walsh et al, 2014).

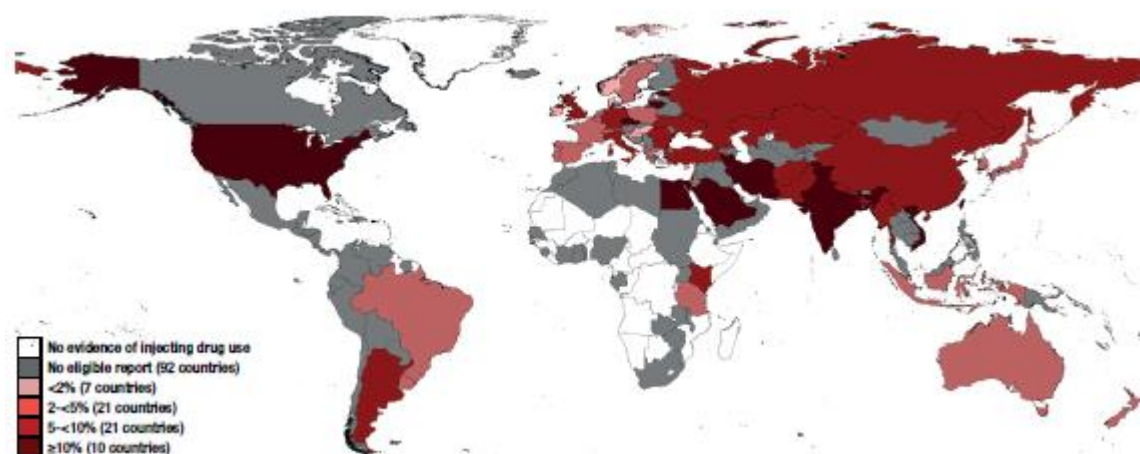


Figura 1.2. Prevalência de infecção pelo VHB em pessoas que injetam drogas (OMS, 2012)

Embora menos frequente, é pertinente destacar a injeção de drogas levando a casos de malária, como observado em diferentes estudos brasileiros (Barata et al, 1990; Barata et al, 1993; Andrade & Wanderley, 1991; Lo et al, 1991; Bastos et al, 1999) e também em um surto descrito no Irã (Alavi et al, 2010).

Quanto às infecções nos sítios de injeção, embora não estejam habitualmente associadas à alta morbidade, são frequentes e requerem tratamento médico, acabando por serem dispendiosas para o sistema de saúde. (Gordon & Lowy, 1995; Hope et al, 2014).

Na Europa e nos Estados Unidos encontramos numerosos casos de botulismo em PQID: Alemanha (Alpers et al, 2005; Schroeter et al, 2009), Inglaterra (Akbulut et al, 2005), Irlanda (FitzGerald et al, 2003), Itália (Rodolico et al, 2010), Noruega (Kuusi et al, 1999; Barry et al, 2008; MacDonald et al, 2013), Suíça (Burnens, 2000) e Estados Unidos (Gordon & Lowy, 1995; Werner et al, 2000; Bangsberg et al, 2002; Davis & King, 2008; Offerman et al, 2009). Esses quadros foram relatados em usuários de heroína subcutânea ou intramuscular, consequentes, muitas vezes, à dificuldade de encontrar veias periféricas para injeção. Uma provável explicação é o uso de acidulantes em maior quantidade na purificação da heroína, levado, assim, ao aumento do dano tecidual – um fator importante para o início da infecção local por *Clostridium* spp. (Hope et al, 2012; Palmateer et al, 2013).

Outras estudos com PQID incluem antraz (Palmateer et al, 2013; Abbara et al, 2014; Booth et al, 2014), citomegalovirose (Bailey & Brown, 1990), herpes (Bailey & Brown, 1990), leishmaniose (Alvar & Jiménez, 1994; Amela et al, 1996; Pineda et al, 2001; Cruz et al, 2002; Pineda et al, 2002), tétano (Gordon & Lowy, 1995), toxoplasmose (Bailey & Brown, 1990; Li et al, 2010; Alavi et al, 2013) e tuberculose (Gordon & Lowy, 1995; Greenfell et al, 2013).

Em relação à febre Q, bartoneloses e hantavirose, não apenas inexitem trabalhos brasileiros como são escassos os internacionais, como exposto no Quadro 1.1 (Boschini et al, 1999; Chmielewski et al, 2007; Comer et al, 1996; Comer et al, 2001; Khabbaz et al, 1994; McGill et al, 2003; Montes et al, 1995; Pons et al, 2008; Ramos et al, 2002; Zupan et al, 2003).

Quadro 1.1 – Estudos sobre soroprevalências de infecção por *Bartonella* spp., *Coxiella burnetii* e *Hantavirus* em pessoas que injetam drogas..

Agente	Local do Estudo	Prevalência
<i>Bartonella</i> sp.	Suécia	59 usuários de drogas = 39% 44 pessoas no grupo controle = 21% (p<0.01)
	Eslovênia	80 usuários de drogas = 49% 80 pessoas no grupo controle = 25% (p<0.01)
	Espanha	196 usuários de drogas = 24% (Catalunha) 241 usuários de drogas = 14% (Sevilha)
	Polônia	6 usuários de drogas = 0%
	EUA	204 usuários de drogas = 47,5% (Nova Iorque) 631 usuários de drogas = 37% (Baltimore)
<i>Coxiella burnetii</i>	Itália	Surtos em um centro rural de reabilitação = 33%
	Espanha	590 usuários de drogas = 21%
	Mundo	Associação com endocardite de cavidade direita
<i>Hantavirus</i>	EUA	635 usuários de drogas = 0,001%

1.3 – Febre Q

1.3.1 – Patógeno

Coxiella burnetii é um cocobacilo Gram-negativo pleomórfico da ordem Legionellales, família *Coxiellaceae*. Sua transmissão ao homem ocorre acidentalmente pela exposição a uma ampla variedade de espécies de animais vertebrados (Lemos, 2013).

A bactéria pode se apresentar de duas formas morfológicas, metabólicas e antigenicamente diferentes: célula variante grande (LCV do inglês *large cell variant*) e pequena (SCV do inglês *small cell variant*). A SCV entra passivamente na célula eucariótica, ocorre acidificação do endossoma, multiplicação por fissão binária e diferenciação em LCV. Após a fusão do endossoma com o lisossomo e a acidificação do meio, a LCV se multiplica também por fissão binária e se diferencia em SCV, que é liberada para o meio extracelular (Van Schaik et al, 2013).

Coxiella burnetii possui duas fases antigênicas. Na natureza e em animais de laboratório é encontrada na fase I, chamada também de forma virulenta. A fase II, chamada de forma avirulenta, pode ser observada em laboratório após passagens em culturas de células (Lemos, 2013). Isto ocorre devido a deleções cromossômicas que resultam em mudanças na composição do lipopolissacarídeo (Marrie, 2010). Os estágios da doença respondem de forma diferente às fases antigênicas. Na fase aguda da infecção, ocorre uma

reposta de anticorpo contra os antígenos de fase II, na fase crônica os títulos de anticorpos da classe IgG contra os antígenos de fase I aumentam (Anderson et al, 2013).

1.3.2 – Transmissão

Animais silvestres, ruminantes e domésticos podem ser infectados pela bactéria e liberá-la em urina, fezes, leite e restos placentários (Marrie & Raoult, 2010). É possível encontrar a bactéria inclusive em amebas de vida livre (Chmielewski & Tylewska-Wierzbanska, 2012).

A transmissão geralmente ocorre pela inalação ou ingestão, e raramente é descrita por transfusão sanguínea, durante assistência em autópsias e trabalho de parto humano (Marrie & Raoult, 2010).

A forma esporulada é altamente resistente, e pode sobreviver no meio ambiente por meses a anos, e ser carregada pelo vento por milhas (Anderson et al, 2013).

1.3.3 – Distribuição

A febre Q foi descrita inicialmente em 1937 na Austrália, sendo de distribuição mundial (Lemos, 2013). No Brasil só recentemente, em 2014, passou a ser uma doença de notificação obrigatória, portanto, não existem dados acurados sobre sua prevalência. Até 2008, relatos de casos e inquéritos sorológicos em amostras de população considerada de risco como trabalhadores de abatedouro demonstraram a circulação do agente no território brasileiro com base apenas em teste sorológico nos estados da Bahia, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo. A partir da confirmação do primeiro caso de febre Q com base na análise molecular no Brasil, estudos posteriores identificaram não somente outros casos humanos, mas também a presença de infecção em diferentes espécies de animais domésticos (Riemann et al, 1975; Costa et al, 2005, 2006; Siciliano et al, 2006; Siciliano et al, 2008; Lamas et al, 2009; Lemos et al 2011, Rozental et al 2012; Lamas et al, 2013a).

1.3.4 – Manifestações Clínicas

O período de incubação é, em média, de 20 dias, variando entre 14 e 39 dias, com uma relação dependente do tamanho do inóculo e da idade do paciente (Marrie & Raoult, 2010).

A taxa de letalidade encontrada na literatura é de 0,5-1,5% na fase aguda e menor que 10% na crônica adequadamente tratada (Angelakis & Raoult, 2011).

As infecções agudas podem ser assintomáticas, apresentar-se como doença febril autolimitada, pneumonia ou hepatite.

A pneumonia pode ser atípica, rapidamente progressiva ou um achado radiológico acidental. Nesses pacientes, febre está presente em 100% dos casos, cefaleia intensa em 75% e tosse em 71%. Muitas vezes o exame físico do aparelho respiratório é normal, a não ser nos casos de pneumonia rapidamente progressiva. Na radiologia podemos encontrar imagens variadas como opacidades justa-pleurais, múltiplas opacidades arredondadas, derrame pleural, atelectasias, adenopatia hilar e padrão lobar. Dentre as alterações laboratoriais, as mais comuns são elevação em 2-3 vezes das transaminases e trombocitose. Leucocitose é um achado em apenas um terço dos pacientes (Anderson et al, 2013; Marrie, 2010).

A hepatite pode se apresentar como um quadro infeccioso propriamente dito, como febre de origem obscura com granulomas na biópsia hepática, e como achado acidental nos pacientes com pneumonia por febre Q. Durante a gravidez, a febre Q pode causar aborto, parto prematuro e crescimento intrauterino retardado. Imunodeficientes podem apresentar quadros sintomáticos de febre Q aguda e desenvolver a forma crônica da doença (Marrie & Raoult, 2010).

As infecções crônicas aparecem meses ou anos pós a infecção aguda, e possuem como manifestações a endocardite, infecção de próteses vasculares, infecção de aneurismas, osteomielite e hepatite (Marrie & Raoult, 2010). A endocardite é sua principal manifestação crônica. Qualquer parte da rede vascular pode ser acometida, mas geralmente próteses e válvulas defeituosas são afetadas. Esses pacientes não costumam ter febre, e cerca de 50% apresentam hepatoesplenomegalia. Laboratorialmente existe anemia, hematúria microscópica, aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS) e hemocultura negativa (Marrie & Raoult, 2010). O ecocardiograma revela pequenas vegetações em apenas 12% dos casos (Anderson et al, 2013).

As outras formas crônicas são raras, bem como as complicações neurológicas (Marrie & Raoult, 2010).

A síndrome da fadiga crônica pós-febre Q é descrita em até 20% dos pacientes que desenvolveram a forma aguda da infecção. Consiste em diversos sintomas como fadiga, cefaleia, sudorese, artralgia, mialgia, visão turva, miofasciculações e adenomegalias dolorosas. Seu mecanismo fisiopatológico não é conhecido.

A cronificação da doença parece depender mais dos fatores relacionados ao hospedeiro. A liberação de interleucina 10 (IL-10) e fator de crescimento transformante β (TGF- β) pelas células mononucleares do sangue periférico prejudicam a função dos macrófagos, favorecendo a cronificação da doença (Marrie & Raoult, 2010).

1.3.5 – Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial de rotina é o teste de imunofluorescência indireta (IFA), nas fases aguda e de convalescência. Soroconversão ou um aumento de quatro vezes no título de anticorpos da classe IgG anti-fase II em amostras pareadas é diagnóstico de febre Q aguda, e no caso de amostra única, um título igual ou superior a 1:128. Nos casos crônicos, especialmente na endocardite, um título de IgG anti-fase I maior ou igual a 1:800 é diagnóstico (Anderson et al, 2013).

Reação de polimerase em cadeia (PCR), isolamento bacteriano e imunohistoquímica são outros métodos de certeza diagnóstica que se encontram disponíveis em laboratórios de referência, lembrando que isolamento bacteriano só é permitido em laboratórios com nível de biossegurança 3 (Anderson et al, 2013).

1.3.6 – Tratamento

A maioria dos casos agudos se resolve em 2-3 semanas independente de tratamento. Pacientes sintomáticos ou em risco de desenvolver doença crônica devem receber doxiciclina (200 mg/dia) nos três primeiros dias dos sintomas, para reduzir a duração da doença e o risco de complicações (Anderson et al, 2013).

Para quadros pneumônicos a antibioticoterapia deve ser instituída por cerca de 10 dias e nas hepatites, 14 dias (Marrie & Raoult, 2010).

Gestantes devem ser tratadas durante toda a gravidez com sulfametoxazol-trimetoprim (Marrie & Raoult, 2010).

No caso de infecção crônica, acrescenta-se hidroxicloroquina ao regime de doxiciclina por um tempo longo – cerca de 18 a 24 meses – dependendo do acompanhamento clínico e sorológico mensal. A cura é definida como título de IgG de fase I menor ou igual a 1:200 ou queda de quatro vezes nos títulos de IgG de fase I com negatificação do IgM de fase II. A retirada de prótese cardíaca pode ser necessária se o paciente não apresentar melhora em vigência de antibioticoterapia adequada (Anderson et al, 2013).

O seguimento dos pacientes tratados para febre Q aguda depende se a pessoa apresenta fator de risco para febre Q crônica. Aqueles sem fator de risco devem ser reavaliados clinicamente e sorologicamente seis meses após o tratamento. Se os títulos de IgG de fase I forem maiores ou iguais a 1:1024, uma avaliação clínica torna-se necessária para excluir a progressão para doença crônica, em especial, da endocardite. Caso contrário, é possível somente orientar o retorno em caso de sintomas. Já os pacientes com fator de risco ou gestantes devem ser reavaliados após 3, 6, 12, 18 e 24 meses do diagnóstico. Se

não houver aumento nos títulos de IgG de fase I maiores ou iguais a 1:1024 após 2 anos, e ausência de sintomas, é possível interromper o acompanhamento e orientar sobre os sintomas da febre Q crônica (Anderson et al, 2013).

O seguimento dos pacientes tratados para febre Q crônica deve ocorrer semestralmente por cinco anos após o tratamento (Anderson et al, 2013).

1.3.7 – Profilaxia

As medidas de profilaxia dependem das formas de contágio da bactéria . Em ambientes rurais e, menos comumente, em ambientes urbanos, torna-se importante o descarte adequado de matéria orgânica derivada do parto ou aborto dos animais, bem como desinfecção do local e controle de ectoparasitas (Marrie & Raoult, 2010, Rozental et al 2012). Embora a transmissão por ingestão oral seja menos frequente o consumo de derivados de leite pasteurizados, até o uso de animais soronegativos em locais de pesquisa tem sido preconizado. Durante períodos de surto, interromper a doação de sangue ou selecionar os doadores parece ser uma medida prudente já que a bactéria se mantém estável mesmo quando extracelular e armazenada a 1-6°C (Kersh et al, 2013).

A vacinação é disponibilizada apenas na Austrália para profissionais em risco de infecção, como os veterinários e pessoas que trabalham em abatedouros. (Marrie & Raoult, 2010).

1.3.8 – Achados em PQID:

Na população de PQID, são muitos os artigos que associam *C. burnetii* à endocardite de cavidade direita (Houpikian P & Raoult D, 2005; Que YA & Moreillon P, 2011). Porém apenas dois descrevem taxas de prevalência e caracterizam o comportamento da doença.

Um artigo italiano descreve, nos anos 80, dois surtos em uma comunidade rural para reabilitação de usuários de drogas. Ambos os surtos ocorreram devido a gado ovino contaminado e a soroprevalência final foi de 33% dentre os 828 indivíduos analisados. Aproximadamente 40% dos 828 eram HIV-positivos; neste grupo houve maior taxa de incidência de febre Q no 1º surto, independente de contagem de linfócitos TCD4. No 2º surto os indivíduos infectados no 1º surto não desenvolveram a doença, incluindo a população HIV-positiva. Não foi observada diferença na apresentação do quadro clínico ou radiológico entre as populações HIV positiva e negativa, bem como desenvolvimento de febre Q crônica (Boschini et al, 1999).

O outro trabalho, desenvolvido na Espanha, identificou soroprevalência de 21% dentre as 590 PQID; 19,3% dentre os 306 HIV-positivos e 22,9% dentre os 291 HIV-negativos (Montes et al., 1995).

1.4 – Bartonelose

1.4.1 – Patógeno

Bartonella sp. é um bacilo Gram-negativo da ordem Rhizobiales, família Bartonellaceae (Coura & Pereira, 2013). É intracelular e parasita eritrócitos, células endoteliais, macrófagos, monócitos e células dendríticas (Eicher & Dehio, 2012). Há mais de 30 espécies atualmente reconhecidas. A espécie *Bartonella bacilliformis*, transmitida por flebótomos, que está restrita à região andina não será abordada neste estudo, *Bartonella henselae* e *Bartonella quintana*, espécies mundialmente dispersas, são as mais frequentemente associadas com doença humana (Angelakis & Raoul, 2014).

O modelo estudado da infecção por *B. henselae* em células nucleadas é dependente do rearranjo do citoesqueleto, já que a entrada da bactéria nos eritrócitos é ativada por um fator extracelular bacteriano chamado deformina, que rearranja o citoesqueleto eucariótico e aparentemente favorece a entrada da bactéria em vacúolos. Uma série de proteínas influi nesse processo, no qual as proteínas de membrana externa bacteriana se ligam a vários componentes da matriz extracelular e às proteínas da membrana da célula hospedeira, com subsequente internalização da bactéria ou grupos de bactéria em vacúolos. Parece haver um papel das proteínas efetoras da *Bartonella* pelo sistema de secreção de proteína tipo IV neste processo (Eicher & Dehio, 2012).

1.4.2 – Transmissão

Essas bactérias infectam vários hospedeiros vertebrados, em especial roedores, gatos e cães. A transmissão ao homem ocorre por vetores artrópodes ou por inoculação direta. Os vetores de *B. quintana* são pulgas, carrapatos e o piolho humano; de *B. henselae*, pulgas e carrapatos (Lamas et al, 2008). Por isso, os estudos apontam uma forte relação entre *B. quintana* e indivíduos em situação de risco social, como os sem-teto (Brouqui, 2011).

Existem relatos de infecção por transplante de órgão sólido (Rostad et al, 2012) e a possibilidade de transmissão por hemoderivados não pode ser descartada (Magalhães et al, 2008).

A bactéria é inoculada no organismo e pode ser controlada pelo sistema imune na forma de linfadenopatia como no caso da doença da arranhadura do gato. Sob circunstâncias ainda indefinidas, às vezes a bactéria pode ser eliminada do sangue após a inoculação, mas pode reaparecer após 4 a 5 dias, com invasão subsequente dos eritrócitos, onde se replica e, posteriormente, se dissemina para focos secundários (Angelakis & Raoul, 2014).

1.4.3 – Distribuição

Dispersas mundialmente, apenas a espécie *B. bacilliformis* é restrita aos Andes (Slater & Welch, 2010). No Brasil, só em 2014 a bartonelose passou a ser considerada uma doença de notificação compulsória e estudos têm demonstrado elevadas prevalências de infecção em amostras humanas e de gatos. Em Minas Gerais, um estudo em amostras humanas revelou soroprevalência de 26,5% para bartoneloses; 13,7% para *B. henselae* e 12,8% para *B. quintana* (Costa et al, 2005). No Rio de Janeiro e São Paulo, a bactéria foi encontrada em casos de endocardite com hemoculturas negativas (Siciliano et al, 2006; Lamas et al, 2007; Lamas et al 2013). Também no Rio de Janeiro, foi encontrada prevalência de 38,4% em uma população HIV positiva, e 24% no grupo controle de amostras provenientes de banco de sangue (Lamas et al, 2010). Estudos em felinos encontrou evidência molecular em 4,5% no Maranhão (Braga et al, 2012), 17% no Rio Grande do Sul (Staggemeier et al, 2010) e 97,3% no Rio de Janeiro (Souza et al, 2010), bem como achados sorológicos de 47,5 a 56,6% no Rio de Janeiro (Crissiuma et al, 2011; Kitada et al, 2013). Pesquisa com 26 ratos urbanos (*Rattus norvegicus*) na Bahia detectou *Bartonella* sp. em 19% deles (Costa et al, 2014).

1.4.4 – Manifestações Clínicas

A infecção por *Bartonella* sp. pode se apresentar sob diversas formas clínicas, com o potencial de persistir na corrente sanguínea (Angelakis & Raoul, 2014).

A doença de arranhadura do gato é geralmente causada por *B. henselae*, apesar de haver relatos envolvendo *B. clarridgeiae*. Uma pápula primária se desenvolve 3 a 10 dias, após arranhadura ou mordedura do gato, seguida por linfadenopatia regional. Podem ainda ocorrer febre baixa e supuração da lesão. Manifestações atípicas incluem a síndrome oculoglandular de Parinaud, osteomielite, pneumonite atípica e síndrome neurológica, entre outras manifestações (Coura & Pereira, 2013).

A febre das trincheiras é causada por *B. quintana*, com período de incubação de 3 a 38 dias e duração de 4 a 42 dias. Além da febre, outras manifestações clínicas incluem

cefaleia, vertigem, dor retro-orbitária, nistagmo, mialgia, artralgia, exantema e hepatoesplenomegalia (Slater & Welch, 2010).

A bacteremia por *B. quintana*, fora do contexto de imunodepressão, tem sido identificada principalmente em indivíduos sem-teto, com baixa letalidade. Nos imunodeprimidos, a bacteremia por *B. quintana* ou *B. henselae* é frequentemente caracterizada por início insidioso de mialgia, fadiga, perda de peso, cefaleia e febre progressiva, podendo ocorrer hepatomegalia (Lamas et al, 2008).

Angiomatose bacilar (AB) é causada por *B. henselae* e *B. quintana*. Consiste de uma proliferação neovascular envolvendo pele, linfonodos regionais e diversos órgãos como fígado, baço, ossos, cérebro, pulmões e intestino. Peliose bacilar (PB) é causada por *B. henselae* e afeta indivíduos imunocomprometidos. Ocorre acometimento hepático, às vezes esplênico, e de linfonodos. Assim como nos imunocomprometidos, especialmente em pacientes com AIDS, por conta da terapia antirretroviral, os casos de AB e PB em imunocompetentes são também agravos atualmente raros (Lamas et al, 2008).

Endocardite é causada por *B. henselae*, *B. quintana* ou *B. elizabethae*. Geralmente os pacientes apresentam lesão valvular cardíaca prévia à infecção. Febre está presente em 90% dos casos (Angelakis & Raoul, 2014).

Síndromes neurológicas podem ser causadas por *B. henselae* e *B. quintana*, em pessoas HIV positivas – meningoencefalite, encefalopatia e doença neuropsiquiátrica (Slater & Welch, 2010).

1.4.5 – Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial de rotina é com base no teste sorológico - teste de IFA -, com a análise de amostras pareadas, além de exame direto, imunohistoquímica, isolamento e análise molecular; os dois últimos restritos a laboratórios de referência (Slater & Welch, 2010).

O IFA é o método mais utilizado para diagnóstico e estudos de prevalência de exposição a *Bartonella*. Não é espécie-específica e pode, inclusive, apresentar reações cruzadas com outros gêneros como *C. burnetii* e *Chlamydia*, evento que pode ser minimizado/eliminado com o pareamento de duas amostras de soro coletadas com um período de 14 a 21 dias entre as duas amostras. Sua sensibilidade é de 84-95% em kits comerciais, com ponto de corte diluição 1:64 (Lamas et al, 2008). Vale lembrar que a detecção de anticorpo depende do indivíduo infectado e, assim, testes sorológicos negativos em indivíduos imunocomprometidos com clínica característica devem estimular a identificação molecular (Favacho et al, 2014).

Para o exame direto podem ser usadas técnicas com impregnação com prata, como Warthin-Starry, ou imunohistoquímica em sangue e tecidos (Slater & Welch, 2010). A histopatologia parece ser dependente do estado imunológico do hospedeiro, com um padrão granulomatoso nos imunocompetentes e um vascular-proliferativo nos imunocomprometidos (Coura & Pereira, 2013).

Para o isolamento, a cultura deve ser feita em ágar-sangue ou ágar-chocolate, por mais de sete dias de incubação a 35°C, sob tensão de 5% de CO₂ e umidade superior a 40% (Slater & Welch, 2010).

1.4.6 – Tratamento

Não existe um consenso no tratamento. Na doença de arranhadura do gato clássica, frequentemente antibióticos não alteram significativamente a taxa de cura nem a duração da doença, e não se sabe se o tratamento da doença localizada reduz o risco de desenvolvimento de doença sistêmica (Prutsky et al, 2013). Nas formas atípicas com neuroretinite, pode ser feito um esquema com doxiciclina e rifampicina por 4 a 6 semanas (Angelakis & Raoul, 2014). Corticóides são frequentemente prescritos pelos oftalmologistas, apesar das restrições diante da possibilidade de agravamento da infecção (Slater & Welch, 2010). Nas formas hepatoesplênicas, rifampicina associada ou não à gentamicina por 4 a 6 semanas (Angelakis & Raoul, 2014).

Na febre das trincheiras e em bacteremias, pode-se usar gentamicina por duas semanas associado à doxicilina por quatro semanas (Angelakis & Raoul, 2014). Esse esquema aumenta a taxa de cura (Prutsky et al, 2013).

Nas endocardites é comum o uso da doxiciclina por seis semanas, associada à gentamicina nas duas primeiras semanas (Angelakis & Raoul, 2014). A ressecção cirúrgica da válvula comprometida é muitas vezes necessária (Lamas et al, 2008).

Na angiomatose e peliose pode-se usar doxicilina ou eritromicina por três meses. Em casos mais complicados associa-se rifampicina (Angelakis & Raoul, 2014).

1.4.7 – Profilaxia

A prevenção inclui erradicação de pulgas e piolhos, evitar locais de exposição de vetores artrópodes, evitar contato com gatos, principalmente os gatos jovens e recém-nascidos, que resultem em arranhadura ou mordedura (Slater & Welch, 2010).

1.4.8 – Achados em PQID:

Estudos com PQID encontraram soroprevalência para bartoneloses variando de zero até 45%, quase sempre superior estatisticamente em relação à população em geral.

Na Suécia, dentre 59 usuários de drogas a prevalência foi de 39% em contraste com 21% das 44 pessoas no grupo controle. Das PQID neste estudo algumas reagiram a mais de uma espécie de *Bartonella*; 39% reagiram contra *B. elizabethae*, 14% contra *B. henselae*, 3% contra *B. quintana* e 3% contra *B. grahamii* (McGill et al, 2003).

Na Eslovênia, dentre 80 usuários de drogas, a prevalência foi de 49%. Todos usuários que reagiram ao antígeno de *B. quintana* reagiram ao de *B. henselae* (49% para *B. henselae* e 37,5% para *B. quintana*), em contraste com 25% das 80 pessoas no grupo controle (Zupan et al, 2003).

Estudos espanhóis analisando soroprevalência de *Bartonella* sp. e sorologia positiva para HIV não encontram associação positiva entre os dois: um analisou 196 PQID com 24% positivos para bartonelose, outro com 241 PQID, cuja soroprevalência foi de 14% positivos para bartonelose (Ramos et al., 2002; Pons et al., 2008).

Uma pesquisa na Polônia com populações diversas (alcoólatras, usuários de drogas intravenosas, veterinários e donos de gatos), os autores não encontraram soropositividade nos seis PQID dentre 120 pacientes (Chmielewski et al, 2007).

Estudos norte-americanos não analisam, de forma comparativa, PQID ao restante da população, mas encontraram soroprevalências de 47,5% em 204 usuários de drogas em Nova Iorque (46% para *B. elizabethae*, 10% para *B. henselae* e 2% para *B. quintana*) e 37% em 631 usuários de drogas em Baltimore (33% para *B. elizabethae*, 11% para *B. henselae* e 10% para *B. quintana*) (Comer et al, 1996; Comer et al, 2001). O estudo em Baltimore ainda associa a prevalência de anticorpos para *Bartonella* sp. à alta frequência de injeções e soronegatividade para o HIV (Comer et al, 1996).

1.5 – Hantavirose

1.5.1 – Patógeno

Os hantavírus, espécies pertencentes à família *Bunyaviridae*, com mais de 300 vírus distintos descritos no mundo, são vírus esféricos e envelopados com RNA de polaridade negativa que medem de 80 a 120 nm de diâmetro podendo atingir o tamanho de 170 nm ou mais. São vírus envelopados por dupla camada lipídica e o seu RNA é composto de três segmentos, um grande que codifica sua RNA polimerase, e dois menores que codificam

duas proteínas glicosiladas do envelope (Gn e Gc) e a proteína N do nucleocapsídeo (Manigold & Vial, 2014).

O vírus se liga a receptores celulares específicos da célula hospedeira do tipo integrinas $\beta 1$ e $\beta 3$, na célula endotelial e é endocitado. Após a liberação do nucleocapsídeo no citoplasma, inicia-se a transcrição dos genes virais para a produção das proteínas que irão constituir parte dos novos vírions e com a ativação da polimerase viral inicia-se também a transcrição do RNA genômico em RNA mensageiro (RNAm). Posteriormente ocorre a tradução das proteínas que irão constituir os novos vírions, assim como a replicação do genoma e amplificação da síntese dos RNAm que irão compor o genoma trissegmentado. Essas partículas recém-formadas são, então, transportadas para vesículas secretoras da membrana citoplasmática e liberadas por exocitose (Vaheri et al, 2013).

A patogênese parece ser um processo complexo e multifatorial, variando desde a ação de citocinas, disfunção plaquetária e quebra da barreira endotelial. Além de fatores ligados à virulência do patógeno, a gravidade da doença parece estar relacionada à predisposição genética e tipo de antígeno leucocitário humano, como o B*35 relacionado como fator de risco para gravidade de doença (Manigold & Vial, 2014).

Os primeiros hantavírus conhecidos foram na Eurásia, associados à febre hemorrágica com síndrome renal (HFRS). Posteriormente, em 1993, hantavírus associados com a síndrome pulmonar por hantavírus (HPS) ou síndrome cardiopulmonar por hantavírus (HCPS) foram identificados no continente americano (Nichol et al, 1993; CDC, 1993; Silva et al, 1997; CDC, 2009) (Figura 1.3). Atualmente, os vírus conhecidos e capazes de provocar HFRS são: Amur, Dobrava, Hantaan, Isla Vista, Khabarovsk, Muju, Prospect Hill, Puumala, Saaremaa, Seoul, Topografov e Tula. O genótipo Seoul, mantido em reservatórios roedores do gênero *Rattus*, se encontra potencialmente disperso em todo o mundo, predominantemente em área urbana, embora, até a presente data, determine manifestação clínica somente no território asiático. Genótipos capazes de provocar SCPH são: (i) na América do Norte, os genótipos Bayou, Black Creek Canal, Monongahela, New York e Sin Nombre; (ii) na América Central, apenas Choclo é conhecido como patogênico e (iii) na América do Sul, Andes, Anajatuba, Araraquara, Bermejo, Castelo dos Sonhos, Choclo, Juquitiba, Laguna Negra, Lechiguanas, Maciel, Maripa, Oran e Tunari, (Jonsson et al, 2010, Oliveira et al 2014).

No Brasil, vários roedores foram identificados como hospedeiros de hantavírus: *Akodon*, *Calomys*, *Holochilus*, *Necromys*, *Oligoryzomys*, *Oxymycterus* e *Rattus* (Jonsson et al, 2010; Lemos & Silva, 2013; Oliveira et al, 2014). O vírus foi detectado também em

marsupiais e morcegos, indicando que outros hospedeiros não roedores podem ser reservatórios de diferentes espécies de hantavírus (Araújo et al, 2012, Oliveira et al 2014).

1.5.2 – Transmissão

Cada espécie viral tem predileção por um hospedeiro roedor principal, apesar de poder infectar outras espécies de roedores (Teixeira et al, 2014). O roedor se torna cronicamente infectado, apesar de desenvolver resposta imune, e passa a eliminar o vírus, principalmente, em urina e saliva por semanas a meses (Manigold & Vial, 2014).

O homem se infecta de forma acidental, através da inalação de aerossóis de excrementos ou secreções de roedores contaminados (Manigold & Vial, 2014). São raros os casos de transmissão por mordedura, contato direto de mucosas com partículas virais, ou ingestão de alimentos contaminados com fezes ou urina de roedores. Existem relatos de transmissão pessoa-a-pessoa nas infecções pelo genótipo Andes (Enria et al, 1996; Padula et al. 1998; Lemos & Silva, 2013). Uma revisão chinesa recente coloca o ácaro como possível fonte de infecção pelo vírus Hantaan, com evidência de transmissão viral transovariana, trans-estadial e do ácaro para ratos de laboratório (Yu & Tesh, 2014).

A maioria das epidemias por hantavírus foram associadas ao aumento da população dos roedores. Isso pode ocorrer por diversos motivos, como ações predatórias e mudanças do clima, assim como pelo fenômeno conhecido como “ratada” (Lemos & Silva, 2013). Em áreas periurbanas, os roedores podem transitar e infectar animais que residem no perímetro urbano, bem como em vigência de escassez alimentar, os animais rurais podem buscar alimento nas casas (Peters, 2010). A dinâmica ecológica dos roedores também influi na distribuição da doença. Ratos mais velhos são associados ao maior risco de infecção pelos hantavirus, provavelmente pelo fator tempo já que aumenta a probabilidade de contato do animal com o vírus. Himsforth e colaboradores mostraram que o período quando os ratos jovens saem dos ninhos e entram na população circulante é o período no qual a infecção do roedor por hantavírus Seoul apresenta a mais baixa prevalência (Himsforth et al, 2013).

A hantavirose pode afetar qualquer indivíduo, mas ocorre predominante nos indivíduos do sexo masculino, em situação socioeconômica baixa, em áreas rurais e que trabalham em atividade agrícola, (Lemos & Silva; 2013). Surtos em extratos econômicos mais altos estão relacionados à entrada das pessoas no ambiente florestal, como em acampamentos e atividades de lazer em campo, bem como compra de animais roedores de estimação infectados (Manigold & Vial, 2014).

1.5.3 – Distribuição

Após a primeira identificação da HPS/HCPS associado com o vírus *Sin Nombre* nos Estados Unidos em 1993, casos foram descritos no Brasil, Argentina, entre outros países, culminando com a identificação de novos hantavírus (Lemos & Silva, 2013) (Figura 1.3).

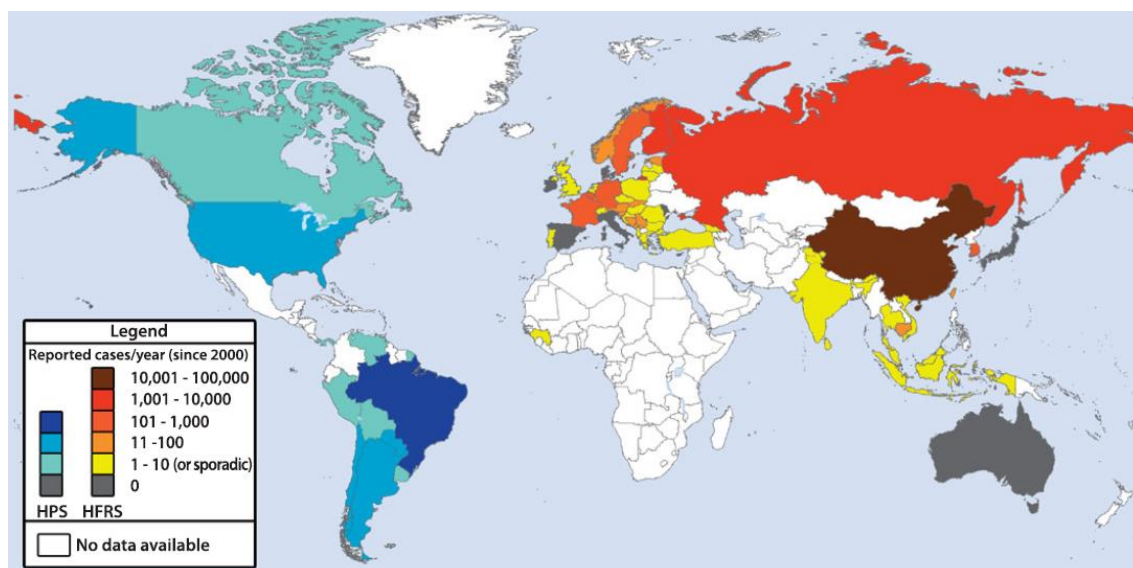


Figura 1.3. Número de casos por ano da febre hemorrágica com síndrome renal e da síndrome pulmonar por hantavírus no mundo e sua distribuição (Watson et al., 2013).

A doença é registrada em 15 unidades federadas brasileiras: Amazonas, Bahia, Distrito Federal, Goiás, Maranhão, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Pará, Paraná, Rio Grande do Sul, Rondônia, Santa Catarina e São Paulo (Ministério da Saúde, 2014). De 1993 a 2013, foram confirmados mais de 1781 casos, com taxa de letalidade de 46,5% (Ministério da Saúde, 2014). Apesar da inexistência de casos de HPS/HCPS notificados, existe evidência sorológica de infecção humana no Ceará e no Rio de Janeiro (Lamas et al, 2013b. Lima et al, 2011).

Os primeiros casos de HPS/HCPS na América do Sul ocorreram em 1993, no Brasil, na cidade de Jquitiba, São Paulo. Desde então, outros estados começaram a detectar continuamente novos casos (Figura 1.4). Os dados brasileiros seguem a literatura: a doença predomina no sexo masculino, na faixa etária em torno dos 30 anos, com forte relação ocupacional rural (Pinto Jr et al, 2014). Ainda assim, alguns estudos soropidemiológicos em áreas urbanas, encontram positividade de 1-4%, sugerindo que o vírus circula também nessas áreas e com um quadro clínico oligo ou assintomático (Cordova & Figueiredo, 2014; Pinto Jr et al, 2014).

Os hantavírus encontrados no Brasil são: Anajatuba, Araraquara, Castelo dos Sonhos, Juquitiba, Laguna Negra-like e Rio Mamoré associados com a HPS/HCPS. Os vírus Jaborá, Rio Mearim e Seoul-like ainda não possuem correlação com a HPS/HCPS, pois foram identificados apenas em roedores (Oliveira et al, 2014a; Oliveira et al 2014b).

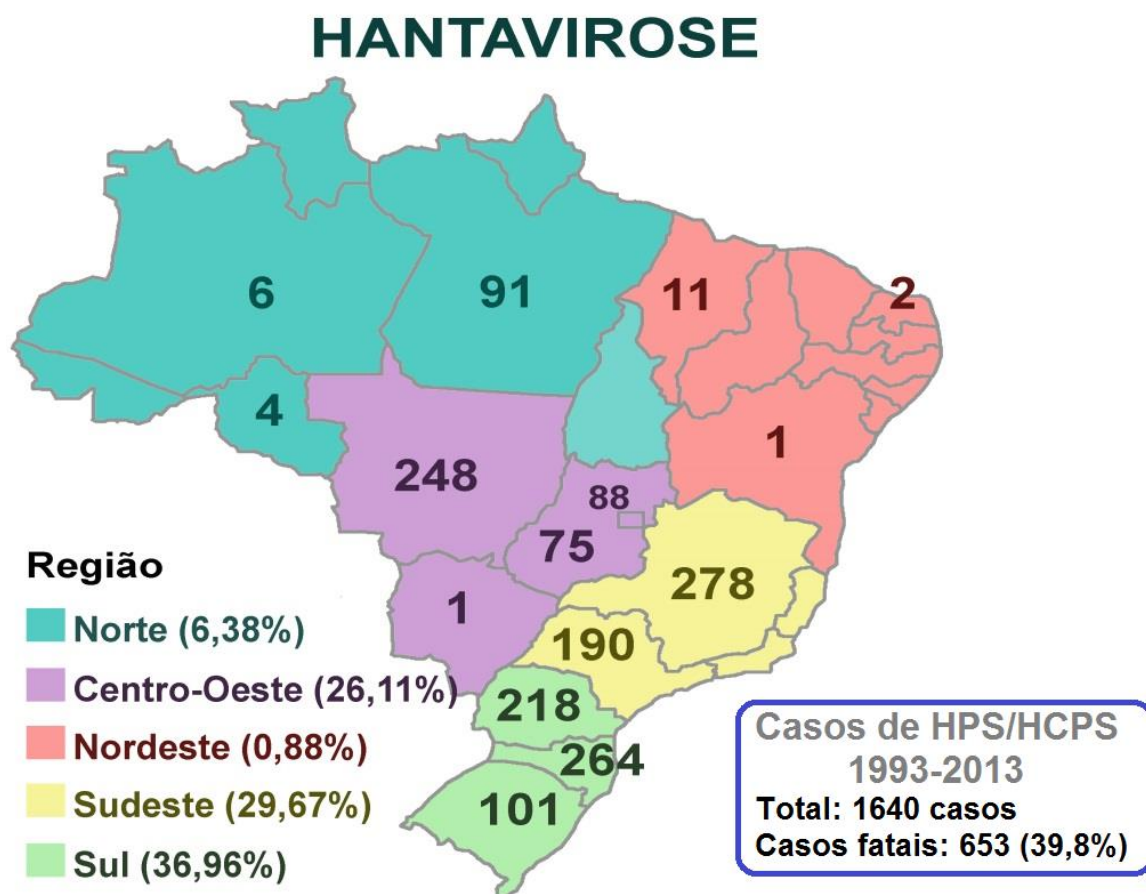


Figura 1.4. Número de casos da síndrome pulmonar por hantavírus por unidade federada no Brasil (1993-2013 – dados do Ministério da Saúde).

1.5.4 – Manifestações Clínicas

A infecção pode determinar duas grandes síndromes: a HFRS, principalmente na Europa e na Ásia, e a HPS/HCPS, restrita ao continente americano. As manifestações clínicas assim como a sua gravidade e letalidade dependem, em parte, do genótipo (Lemos & Silva, 2013).

A HFRS pode se apresentar desde um quadro brando, até a síndrome febril com trombocitopenia e insuficiência renal por nefrite intersticial aguda. O período de incubação médio é de duas semanas, variando entre 7-42 dias (Lemos & Silva, 2013).

Os vírus Hantaan e Dobrava determinam quadros, cuja taxa de letalidade tem sido a mais alta, chegando a 10%. Classicamente o quadro clínico evolui em cinco fases: febril,

hipotensiva, oligúrica, diurética e de convalescência. O paciente apresenta febre, cefaleia e mialgia por 3-7 dias, quando então inicia a fase de choque e manifestações hemorrágicas. Em seguida, se inicia a fase oligúrica com duração de 3-7 dias e depois a fase diurética, que pode durar até semanas (Lemos & Silva, 2013).

O vírus Seoul, disperso mundialmente, mas que determina doença apenas na Ásia, causa um quadro semelhante, com taxa de mortalidade menor, cerca de 2%. Já o vírus Puumala determina quadro clínico mais benigno – chamado de nefrite epidêmica –, caracterizado por manifestações gastrointestinais, com taxa de mortalidade de aproximadamente 0,08 a 0,4% (Manigold & Vial, 2014).

Além das manifestações descritas acima, a HFRS pode também ser acompanhada de sinais neurológicos e respiratórios (Lemos & Silva, 2013).

A HPS/HCPS também possui uma ampla variedade de apresentações clínicas. Pode tanto ser assintomática, quanto iniciar um quadro grave capaz de ser fatal em 40-60% dos indivíduos. Classicamente se apresenta em três fases: prodrômica, cardiopulmonar e convalescência. Após 5 a 42 dias de período de incubação, o paciente inicia febre, mialgia, cefaleia, dor nas costas, mal estar e manifestação gastrointestinal, como vômitos e dor abdominal. Após 3-6 dias, inicia-se o processo de aumento da permeabilidade vascular. O paciente evolui com tosse e dispneia, seguida de hipoxemia intensa e insuficiência respiratória. Nesta etapa o paciente está hipotenso por hipovolemia e em insuficiência respiratória por edema pulmonar não-cardiogênico, com ou sem manifestações hemorrágicas. Após essa fase com a redução da permeabilidade vascular, inicia-se a fase diurética ao redistribuir o volume sequestrado anteriormente. A convalescência, que pode durar até meses, é um período de adinamia intensa (Lemos & Silva, 2013).

A HPS/HCPS pode vir acompanhada de acometimento renal e sinais hemorrágicos (Lemos & Silva, 2013).

1.5.5 – Diagnóstico

Os achados laboratoriais iniciais, associados à história epidemiológica, despertam atenção para a possibilidade de hantavirose. A possibilidade de co-infecção, com outros agentes infecciosos como dengue, leptospirose, por exemplo, deve ser esperada em locais como o Brasil, onde grandes endemias ocorrem em todo seu território (Santos et al, 2010).

Hemoconcentração, trombocitopenia, leucocitose com predomínio de formas jovens, alteração de enzimas hepáticas, lactato desidrogenase, hipoalbuminemia, proteinúria, aumento de lactato e hipoxemia na gasometria arterial são alguns achados inespecíficos presentes na HPS/HCPS (Manigold & Vial, 2014).

A partir da suspeita clínica, o diagnóstico laboratorial específico é realizado. Dentre os métodos sorológicos, o ensaio imunoenzimático com proteína recombinante do nucleocapsídeo é o mais utilizado (Figueiredo et al, 2009). Já foi comprovada eficácia de fita de imunocromatografia em estudos soropidemiológicos (Amada et al, 2014). O isolamento viral em cultivo de células ou animais de laboratório é difícil, portanto a identificação viral geralmente é feita por análise molecular, PCR, após transcrição reversa do RNA viral a partir de sangue ou tecidos. Imunohistoquímica em tecidos também pode ser utilizada (Lemos & Silva, 2013).

1.5.6 – Tratamento

Não existe tratamento específico e as medidas mais importantes no tratamento são as de suporte e monitorização intensiva. O manejo deve incluir ventilação mecânica, uso restrito de fluidos e início precoce de aminas vasoativas. Pacientes com acometimento renal grave devem fazer uso de hemodiálise durante a fase oligúrica (Peters, 2010). O uso de oxigenação extracorpórea não tem ensaio duplo cego randomizado para comprovar eficácia, mas é associado a um melhor desfecho (Lemos & Silva, 2013).

Considerando a similaridade clínica da HPS/HCPS com a dengue, é imprescindível alertar que a terapêutica preconizada para esta arbovirose - reposição e manutenção do volume de líquido perdido pelo paciente -, é totalmente inadequada e prejudicial para a HPS/HCPS. Assim, o tratamento nas hantavirose deve ser baseado no uso de inotrópicos, procedimento que evita a piora da insuficiência respiratória decorrente do aumento do extravasamento de líquido para o pulmão (Lemos & Silva, 2013).

O uso da ribavirina, um análogo da guanossina, tem sido associado a bom prognóstico quando iniciada precocemente no tratamento da HFRS, porém sem benefício na HPS/HCPS. O uso de corticóides recentemente foi contraindicado (Manigold & Vial, 2014).

Um ensaio clínico atualmente está avaliando a resposta de pacientes com HPS/HCPS aguda à transfusão de soro de pacientes convalescentes (com altos títulos de anticorpos neutralizantes). Até o momento 40 pacientes foram tratados e os resultados mostram uma redução importante da taxa de letalidade (Manigold & Vial, 2014).

1.5.7 – Profilaxia

Além do controle do ambiente com a eliminação dos roedores dos domicílios e peridomicílios, é fundamental: (i) dispor de lixo orgânico em recipientes fechados, (ii) armazenar adequadamente grãos e rações, (iii) limpar os locais infestados com roedores

usando equipamento de proteção e (iv) evitar locais com roedores para as atividades de lazer (Lemos & Silva, 2013).

Lembrar que a zoonose pode estar restrita a uma região geográfica, como já foi observado em um estudo em Buenos Aires e, assim, as políticas localizadas de combate ao reservatório se mostram mais eficazes do que a sua aplicação em toda cidade (Himsworth et al, 2013).

Vacinas inativadas são usadas na Coréia do Sul e China, porém sem uso nos países ocidentais (Lemos & Silva, 2013).

1.5.8 – Achados em PQID

Apenas um artigo analisou soroprevalência de hantavírus em PQID. Em 635 PQID em Baltimore, os autores encontraram uma soropositividade para vírus Seoul em uma mulher de 39 anos, negra, de baixa renda, usuária ativa de drogas ilícitas endovenosas (Khabbaz et al, 1994).

2. JUSTIFICATIVA

O aumento do consumo de drogas ilícitas na atualidade vem acompanhado não apenas do impacto social e econômico, como também na saúde. Embora seja de conhecimento que as PQID apresentam maior susceptibilidade a infecções por diversos agentes infecciosos, devido ao uso da droga e à subsequente imunossupressão, os estudos correlacionando consumo de drogas à infecção se resumem, praticamente, à infecção pelo HIV, VHB e VHC.

Assim, no contexto das possíveis causas de infecção em pacientes usuários de drogas injetáveis ilícitas, que não sejam os agentes virais das hepatites e HIV, considerando o risco de maior exposição a agentes transmitidos por artrópodes e reservatórios vertebrados, é possível identificar alguns estudos, todos internacionais, que confirmam a necessidade de se investigar infecção por outros agentes sejam bactérias como *Bartonella* sp, *Rickettsia* sp, *Borrelia*, e *Coxiella burnetii*, protozoários como *Babesia* e *Toxoplasma gondii*, além dos arenavírus e hantavírus (Childs et al, 1991; Gray et al, 1995; Comer et al, 1996, 1999, 2001; Boschini et al, 1999; McGill et al, 2003; Zupan et al, 2003; Houpikian P & Raoult D, 2005; Que & Moreillon P, 2011). Há que se registrar, como reportado acima, a inexistência de estudos brasileiros.

Diante do exposto, a pesquisa de infecção por agentes outros que não sejam HIV, VHB e VHC, poderá preencher uma lacuna do nosso conhecimento sobre a ocorrência de outros patógenos em PQID, contribuindo também com programas de políticas públicas existentes para este grupo populacional marginalizado e vulnerável no Brasil e no mundo.

3. OBJETIVOS

3.1 – Objetivo Geral

Avaliar a presença de infecção por *Bartonella* sp., *Coxiella burnetii* e *Hantavirus* em PQID entre os anos de 1999 a 2001 no estado do Rio de Janeiro.

3.2 – Objetivo Específicos

Detectar a presença de anticorpos anti-*Hantavirus* da classe IgG, em amostras de soro de PQID, utilizando imunoensaio enzimático (antígeno Araraquara).

Detectar a presença de anticorpos anti-*Bartonella* sp. da classe IgG, em amostras de soro de PQID, utilizando teste de IFA comercial.

Detectar a presença de anticorpos anti-*C. burnetii* da classe IgG, em amostras de soro de PQID, utilizando teste de IFA comercial.

Correlacionar os resultados obtidos com os dados epidemiológicos e com as informações sobre o consumo de drogas lícitas e ilícitas.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 – Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo transversal e retrospectivo. Um total de 300 amostras dentre as 608 existentes foi aleatoriamente selecionado, com o auxílio do Epicalc para R versão 2.15.1.0, levando em consideração não somente a disponibilidade de insumos laboratoriais de elevado custo, mas também a representatividade amostral.

O banco de dados, bem estruturado e detalhado, sem identificação pessoal, foi originalmente formulado para um estudo multicêntrico, intitulado “*Estudo multicêntrico de OMS-II, Brasil. Inquérito epidemiológico - risco da infecção pelo HIV e hepatites virais entre usuários de drogas e transições de vias de uso de cocaína*” sob a coordenação do Dr Francisco Inácio Bastos, desenvolvido na década de 1990, e que foi utilizado no presente estudo com a inclusão de todas as variáveis disponíveis.

Este estudo foi realizado de outubro de 1999 a dezembro de 2001, em diferentes locais no Rio de Janeiro onde havia consumo de drogas, como bares, boates e locais públicos. A definição das comunidades a serem visadas foi feita após entrevistas, tanto individuais, mais aprofundadas, e em grupos focais, com informantes chaves e usuários de drogas de diferentes comunidades. Todos os procedimentos foram realizados em concordância com as orientações da Organização Mundial de Saúde e de procedimentos de amostragem alvo elaborados originalmente por Watters & Biernacki.

A equipe responsável pelo recrutamento usou um automóvel para transportar os participantes voluntários do estudo dos locais alvos até o centro do programa de troca de seringa do Núcleo de Estudos e Pesquisas em Atenção ao Uso de Droga da Universidade Estadual do Rio de Janeiro. Todos os participantes voluntários retornaram para os locais iniciais ao término dos procedimentos. É preciso registrar o grande esforço por parte dos recrutadores para recrutar indivíduos geograficamente dispersos, reforçando a complexidade e a dificuldade na execução do projeto.

Os participantes assinaram um termo de consentimento informado, responderam um questionário e doaram 30 ml de sangue. Houve aconselhamento antes e após a realização dos testes sorológicos, bem como encaminhamentos aos pólos de referência para tratamento nos casos necessários. Vacinação gratuita para hepatite B foi oferecida.

Todas as amostras de soro coletadas foram armazenadas a -20°C no laboratório de Hantavirose e Rickettsioses.

A análise estatística foi conduzida em Microsoft Office Professional Plus 2010 – Excel. Os testes χ^2 e Exato de Fisher foram realizados e foi considerado significativo o *p*-valor < 0,05.

Análises univariadas foram usadas para relacionar os resultados dos testes sorológicos com variáveis demográficas (sexo, etnia, escolaridade, fonte de renda e tipo de residência) e variáveis relacionadas ao consumo de drogas (dados do primeiro consumo de drogas, dados da primeira injeção, uso de seringa previamente utilizada, localização para o consumo da droga, uso de álcool e uso de tabaco).

4.2 – Considerações Éticas

O projeto utilizou banco de dados e amostras coletadas para um projeto multicêntrico da Organização Mundial de Saúde sobre usuários de drogas injetáveis e HIV, na década de 1990. Foi aprovado em emenda pelo Comitê de Ética do Instituto Oswaldo Cruz, como comprovado pelo Anexo 1.

4.3 – Metodologia Laboratorial

4.3.1 – Pesquisa de anticorpos anti-*C. burnetii*

A detecção de anticorpos da classe de imunoglobulina G (IgG) anti-*C. burnetii* foi realizada pelo teste de IFA do fabricante Scimedx/Medivax®, com os valores de corte de titulação igual a 1:64. As lâminas de IFA para febre Q contêm organismos purificados nas fases I e II e fixados na base dos orifícios, representados em cada cavidade das lâminas como dois micropontos distintos e contíguos (Figura 4.1).

Para o teste, amostras de soro foram diluídas, com tampão fosfato salino (PBS - pH de 7,3 a 7,5), até a titulação de 1:64. Foram aplicados 30µl das amostras diluídas nos orifícios da lâmina de IFA, na qual dois poços foram reservados para os controles positivos e negativos. A lâmina foi incubada em câmara úmida em estufa a 37°C por 30 minutos, seguida da sua primeira lavagem com PBS, permanecendo imersa nessa solução por 10 minutos. Em seguida aplicou-se o anticorpo anti-IgG humano conjugado com fluoresceína e azul de Evans a 0,01%, de forma cobrir cada orifício da lâmina; novamente permanecendo em incubação em câmara úmida em estufa a 37°C por 30 minutos. Procedeu-se a lavagem descrita anteriormente para eliminar o anticorpo conjugado não ligado nos orifícios, com aplicação subsequente da glicerina para montagem da lamínula. A análise foi feita em microscópio de fluorescência em um aumento de 400-1000x;

amostras foram consideradas positivas quando apareceram com uma coloração verde-fluorescente. Esta análise foi realizada por duas pessoas, sem conhecimento da leitura um do outro; em caso de não concordância de resultado uma terceira pessoa realizou a análise.

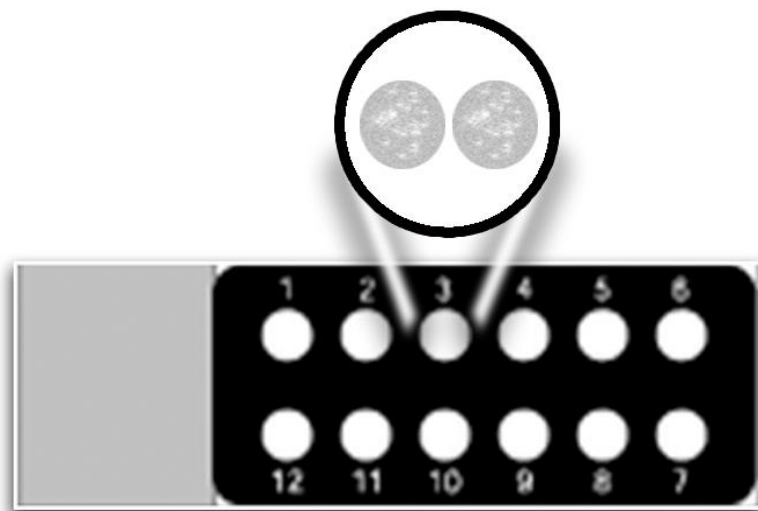


Figura 4.1. Figura esquemática da lâmina para teste de imunofluorescência indireta para febre Q com dois microcírculos dentro do poço contendo antígenos da fase II (microcírculo do lado esquerdo) e da fase I (microcírculo do lado direito) na visualização do microscópio (Mares-Guia, 2011).

4.3.2 – Pesquisa de anticorpos anti- *Bartonella* sp.

A detecção de anticorpos da classe IgG anti-*Bartonella* sp. foi realizada pelo teste de IFA do fabricante Bion Enterprises®, com os valores de corte de titulação igual a 1:64. Amostras de soro foram dispostas nos orifícios das lâminas de IFA que continham células de carcinoma de laringe infectadas por *Bartonella* sp. fixadas, seguindo as recomendações do fabricante.

Para o teste, as amostras de soro foram diluídas com PBS (pH 7,2-7,4) até 1:64. Foram aplicados 30µl das amostras diluídas nos orifícios da lâmina de IFA, sendo dois poços reservados para os controles positivos e negativos. A lâmina foi incubada em câmara úmida em estufa a 37°C por 30 minutos, seguida da sua primeira lavagem com PBS, permanecendo imersa nessa solução por 10 minutos. Em seguida aplicou-se o anticorpo anti-IgG humano conjugado com fluoresceína e azul de Evans a 0,01%, de forma cobrir cada orifício da lâmina; novamente permanecendo em incubação em câmara úmida em estufa a 37°C por 30 minutos. Procedeu-se a lavagem descrita anteriormente para eliminar o anticorpo conjugado não ligado nos orifícios com subsequente aplicação da glicerina para montagem da lamínula. A análise foi feita em microscópio de fluorescência em um

aumento de 400-1000x; amostras foram consideradas positivas quando apareceram com uma coloração verde-fluorescente. Esta análise foi realizada por duas pessoas, sem conhecimento da leitura um do outro; em caso de não concordância de resultado, uma terceira pessoa fez a análise.

4.3.3 – Pesquisa de anticorpos anti-*Hantavirus*

As amostras de soro foram submetidas ao teste sorológico seguindo os procedimentos preconizados na rotina do Laboratório de Hantavirose e Rickettsioses para a pesquisa de anticorpos da classe IgG com a utilização da proteína N recombinante do vírus Araraquara fornecido pela Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto, segundo protocolo descrito por Figueiredo et al (2009). Para realização do teste, placas de 96 poços foram sensibilizadas com proteína recombinante do nucleocapsídeo do hantavírus Araraquara (ARAV-N) na metade superior da placa, e extrato de *Escherichia coli* usado como controle negativo na metade inferior, ambos diluídos em solução tampão carbonato-bicarbonato na concentração de 0,2µg/µL. Após incubação por uma noite a 4°C, lavou-se a placa por cinco vezes com PBS pH 7.4 acrescido de Tween (PBS-T) 1x a 0,05%, e foi adicionado a solução de bloqueio (leite em pó desnatado a 10% em PBS-T). Após incubação da placa a 37°C por duas horas e subsequente etapa de lavagem, as amostras de soro em teste e os controles foram adicionados na diluição de 1:100 em solução de bloqueio. Após nova incubação a 37°C por uma hora e etapa de lavagem por seis vezes, anticorpos anti-IgG humano marcado com peroxidase foram acrescentados na diluição de 1:2000 em solução de bloqueio. Em continuação, após incubar e lavar novamente a placa, o substrato cromogênico 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolína-6-sulfonato) (ABTS; KPL,USA) foi adicionado e a placa foi incubada por vinte minutos a 37°C. Após o bloqueio da placa com adição de HCl a 1M, a absorbância foi mensurada a 405 nm em espectrofotômetro. A amostra foi considerada positiva quando a densidade ótica (DO) foi superior a 0,3. A DO final de cada diluição de soro foi calculada como a diferença entre o valor da DO mensurada nos poços sensibilizados com a proteína ARAV-N e aqueles sensibilizados com o antígeno controle negativo.

5. RESULTADOS

5.1 – Características da População em Estudo

Os fatores sociais e demográficos das 300 PQID incluídas no estudo estão apresentados na Tabela 5.1, sem diferença estatisticamente significativa em comparação com os dados da população total de 608 PQID. A idade média foi de $31,7 \pm 10$ anos (faixa de 16 a 68 anos).

Tabela 5.1 – Fatores sociais e demográficos da população de pessoas que injetam drogas, no estado do Rio de Janeiro (1999-2001).

Variável	População do Estudo (n=300) n (%)	População Total (n=608) n (%)	p-valor
Sexo			0,3
Feminino	20 (6,7)	52 (8,6)	
Masculino	280 (93,3)	556 (91,4)	
Idade			0,7
<20	27 (9,0)	54 (8,9)	
20-29	119 (39,7)	219 (36,0)	
30-39	83 (27,7)	175 (28,8)	
40-49	58 (19,3)	137 (22,5)	
>49	13 (4,3)	23 (3,8)	
Etnia			0,7
Branco	148 (49,3)	295 (48,5)	
Pardo	100 (33,3)	195 (32,1)	
Negro	52 (17,3)	118 (19,4)	
Estado civil			0,9
Solteiro	187 (62,3)	391 (64,3)	
União estável	50 (16,7)	85 (14,0)	
Casado	34 (11,3)	73 (12,0)	
Separado	19 (6,3)	41 (6,7)	
Divorciado	6 (2,0)	10 (1,6)	
Viúvo	4 (1,3)	8 (1,3)	
Escolaridade (anos)			0,9
0	7 (2,3)	18 (2,9)	
1-8	130 (43,3)	261 (42,9)	
9-12	108 (36,0)	221 (36,3)	
>12	55 (18,3)	108 (17,8)	

Tabela 5.1 – Fatores sociais e demográficos da população de pessoas que injetam drogas, no estado do Rio de Janeiro (1999-2001). (continuação)

Variável	População do Estudo (n=300) n (%)	População Total (n=608) n (%)	p-valor
Renda mensal (reais)*			1,0
0	27 (9,0)	54 (8,9)	
1-149	82 (27,3)	161 (26,5)	
150-299	81 (27,0)	175 (28,8)	
300-449	64 (21,3)	116 (19,1)	
450-599	10 (3,3)	28 (4,6)	
600-749	11 (3,7)	26 (4,3)	
750-1049	11 (3,7)	21 (3,4)	
>1050	12 (4,0%)	24 (3,9)	
Ignorado	2 (0,7%)	3 (0,5)	
Fonte de renda			1,0
trabalho temporário	165 (55,0)	321 (52,8)	
autônomo	41 (13,7)	79 (13,0)	
ajuda de parente ou amigo	33 (11,0)	71 (11,7)	
trabalho regular	28 (9,3)	64 (10,5)	
auxílio governo	13 (4,3)	25 (4,1)	
desempregado	8 (2,7)	28 (4,6)	
prostituição	4 (1,3)	6 (1,0)	
mendicância	2 (0,7)	3 (0,5)	
roubo/furto	2 (0,7)	3 (0,5)	
outras atividades ilegais	2 (0,7)	5 (0,8)	
trabalho em família	1 (0,3)	1 (0,2)	
tráfico	1 (0,3)	2 (0,3)	
Moradia			0,8
casa de conhecido	137 (45,7)	272 (44,7)	
própria	72 (24,0)	132 (21,7)	
alugada	26 (8,7)	60 (9,9)	
abrigo	24 (8,0)	50 (8,2)	
sem endereço fixo	20 (6,7)	41 (6,7)	
diária/república	13 (4,3)	27 (4,4)	
comunidade residencial	4 (1,3)	20 (3,3)	
habitação do governo para funcionários	3 (1,0)	3 (0,5)	
instituição de tratamento de dependência	1 (0,3)	1 (0,2)	
ignorado	-	2 (0,3)	

* Faixas com valores aproximados do salário mínimo (R\$150) da época de obtenção dos dados (de acordo com a Justiça Federal Brasileira).

A escolaridade média foi de $9,4 \pm 4,2$ anos (faixa de 0-29 anos): 2,3% não tinham escolaridade nenhuma, 52% tinham 1º grau incompleto, 18% tinham 1º grau completo, 10,3% tinham 2º grau incompleto, 11% tinham 2º grau completo, e 6,3% cursaram nível superior.

Em relação ao grau de instrução do chefe da família, 23% eram analfabetos ou estudaram até 5º ano, 36,7% estudaram além do 5º ano, mas não completaram o 1º grau, 19,7% tinham o 1º grau completo, 16,7% tinham o 2º grau completo, 2,7% tinham o ensino superior completo, 1,3% tinham escolaridade desconhecida.

A média da renda mensal foi de 302,56 ± 427,58 reais (faixa de 0 a 4000 reais); duas pessoas não tiveram a renda preenchida no banco de dados.

Em relação ao tratamento para dependência química, 66% negaram e 34% relataram que foram submetidos e, dos 102 que relataram fazer um tratamento, 39 (38,2%) fizeram mais do que um. As opções mais populares relatadas foram a internação em clínicas para tratamento para uso de drogas (49,7%), procura por apoio de grupos de mútua ajuda (18,6%) e de instituição religiosa (8,6%), internação em hospital psiquiátrico (8,1%) e fazenda terapêutica (7,5%), além de psicoterapia com profissional licenciado (7,5%).

Constatou-se que 44,7% foram presos em algum momento na vida. Destes 134 indivíduos, a prisão ocorreu apenas uma vez em 56% , duas vezes em 20,9%, três vezes em 17,9%, quatro vezes em 3% e cinco vezes em 2,2%. Um total de 23,1% dos que foram presos, injetaram drogas na prisão e, destes, 71% usaram agulha/seringa previamente usada.

No que concerne ao uso de drogas consideradas lícitas (Tabela 5.2), não houve diferença estatisticamente significativa entre a amostra e a população inteira de PQID. Tabagismo foi encontrado em 84% e consumo de álcool em 95,3%. Quanto ao tempo de uso, 54% informaram o do tabaco antes dos 15 anos e 66,4% de álcool antes dos 16 anos. No momento do estudo, 6,7% não fumavam e 9,1% não bebiam. Dos que usavam álcool, 79,2% ingeriam quatro doses de álcool em um dia normal.

No tocante a drogas ilícitas, 53,7% iniciaram consumo antes dos 17 anos. 78% relataram consumo de maconha ou haxixe nos seis meses antecedentes à pesquisa.

Em relação ao uso de droga injetável, a primeira vez foi antes dos 19 anos em 50,7%. Um total de 94,3% informou que usou cocaína de outra forma antes de injetar. No mês antecedente à primeira injeção, 0,7% nunca haviam usado a droga, 0,7% nunca haviam usado a droga uma vez por mês, 2,3% 1-3 vezes por mês, 7,3% uma vez por semana, 17% 2-3 vezes por semana, 22,3% 4-6 vezes por semana, 34% uma vez ao dia, 8,7% 2-3 vezes ao dia e 1,3% usaram quatro ou mais vezes por dia.

Na primeira vez que as PQID injetaram, 50% usaram agulhas e/ou seringas previamente usadas, 46,3% não e 3,7% não se recordavam. O local escolhido para a primeira injeção de droga foi predominantemente local público não destinado ao consumo de drogas em 34%, na casa de um amigo em 29% e na casa onde residia em 18%. O modo

de obtenção da droga foi com dinheiro próprio em 42,3%, como presente em 41,3%, com dinheiro próprio dado a alguém para comprar em 15,7%, dado pelo traficante em 0,3% e no hospital em 0,3%.

Durante a vida, o indivíduo injetou uma única vez em 3,3%, nove vezes em 19,7%, 10-99 vezes em 38,3%, 100-999 vezes em 36% e mil vezes ou mais em 2,7%.

No momento da admissão no estudo, a principal via de consumo de drogas era (i) não-injetável em 87%, (ii) injetável em 5,7%, (iii) ambas igualmente em 4,3% e (iv) 3% recusaram a responder. Um total de 23% havia injetado no mês que antecedeu a pesquisa, 30,7% estavam sem injetar drogas por mais de um mês e menos de um ano, enquanto 46,3% não injetaram drogas por mais de um ano.

Tabela 5.2 – Fatores relacionados ao uso de drogas na população de pessoas que injetam drogas no estado do Rio de Janeiro (1999-2001).

Variável	População do Estudo n (%)	População Total n (%)	p-valor
Idade que iniciou tabagismo (em anos)			0,9
nunca	48 (16,0)	107 (17,6)	
<12	43 (14,3)	91 (15)	
12-18	192 (64,0)	372 (61,2)	
>18	17 (5,7)	38 (6,2)	
Idade que iniciou consumo de álcool (em anos)			0,9
nunca	14 (4,7)	31 (5,1)	
<12	39 (13,0)	83 (13,7)	
12-18	224 (74,7)	442 (52,7)	
>18	23 (7,7)	51 (8,4)	
ignorado	-	1 (0,2)	
Doses de álcool consumidas por dia			0,9
zero	-	2 (0,3)	
uma	4 (1,3)	7 (1,2)	
duas	13 (4,3)	24 (4,0)	
três	37 (12,3)	81 (13,3)	
quatro	206 (68,7)	404 (66,4)	
ignorado	40 (13,3)	90 (14,8)	
Idade que iniciou consumo de drogas ilícitas (em anos)			1,0
<12	9 (3,0)	19 (3,1)	
12-18	231 (77,0)	470 (77,3)	
>18	60 (20,0)	119 (19,6)	

Tabela 5.2 – Fatores relacionados ao uso de drogas na população de pessoas que injetam drogas no estado do Rio de Janeiro (1999-2001). (continuação)

Variável	População do Estudo n (%)	População Total n (%)	p-valor
Primeira droga ilícita consumida			0,8
apenas cocaína	275 (91,7)	548 (90,1)	
meta/anfetamina	15 (5,0)	38 (6,3)	
cocaína+anfetamina	6 (2,0)	11 (1,9)	
apenas heroína	2 (0,7)	2 (0,3)	
heroína+cocaína	1 (0,3)	2 (0,3)	
solventes	1 (0,3)	2 (0,3)	
opióide	-	3 (0,5)	
cocaína+opióide	-	2 (0,3)	
Idade que iniciou injeção de drogas ilícitas (em anos)			0,7
<12	1 (0,3)	3 (0,5)	
12-18	151 (50,3)	314 (51,6)	
19-29	130 (43,3)	236 (38,8)	
>29	18 (6,0)	29 (4,8)	
ignorado	-	26 (4,3)	
Primeira droga ilícita injetada			0,9
apenas cocaína	275 (91,7)	548 (90,1)	
meta/anfetaminas	19 (6,3)	49 (8,0)	
apenas heroína	2 (0,7)	3 (0,5)	
heroína+cocaína	1 (0,3)	1 (0,2)	
benzodiazepínico	1 (0,3)	1 (0,2)	
cocaína+anfetamina	1 (0,3)	2 (0,3)	
opióide	1 (0,3)	4 (0,7)	
Pessoa que injetou pela primeira vez			0,9
amigo íntimo	154 (51,3)	314 (51,6)	
o próprio	69 (23,0)	129 (21,2)	
conhecido	62 (20,7)	125 (20,6)	
parente	7 (2,3)	12 (2,0)	
parceiro sexual principal	4 (1,3)	15 (2,5)	
outro parceiro sexual	2 (0,7)	6 (1,0)	
traficante	1 (0,3)	2 (0,3)	
ignorado	1 (0,3)	3 (0,5)	
desconhecido	-	2 (0,3)	
Como adquiriu a droga injetável pela primeira vez			0,9
comprei com meu dinheiro	127 (42,3)	257 (42,3)	
ganhei de presente	124 (41,3)	237 (39,0)	
dei dinheiro a alguém para comprá-la	47 (15,7)	108 (17,7)	
era traficante	1 (0,3)	2 (0,3)	
trabalhava em hospital	1 (0,3)	1 (0,2)	
dividi com alguém	-	2 (0,3)	
roubei	-	1 (0,2)	

Tabela 5.2 – Fatores relacionados ao uso de drogas na população de pessoas que injetam drogas no estado do Rio de Janeiro (1999-2001). (continuação)

Variável	População do Estudo n (%)	População Total n (%)	p-valor
Local onde injetou pela primeira vez			0,9
qualquer outro lugar público	102 (71,0)	208 (34,2)	
casa de um amigo onde mora	97 (29,0)	178 (29,3)	
casa de alguma outra pessoa	54 (18,0)	90 (14,8)	
algum local fechado onde se consome drogas	10 (3,3)	15 (2,5)	
clubes ou bares	10 (3,3)	24 (3,9)	
algum local aberto onde se consome drogas	10 (3,3)	26 (4,3)	
trabalho	9 (3,0)	16 (2,6)	
hotel	4 (1,3)	9 (1,5)	
casa do meu parceiro sexual	4 (1,3)	9 (1,5)	
casa de um parente	3 (1,0)	4 (0,7)	
colégio/faculdade	3 (1,0)	12 (2,0)	
cadeia	2 (0,7)	5 (0,8)	
hospital	1 (0,3)	6 (1,0)	
instituição	1 (0,3)	1 (0,2)	
abrigo	-	2 (0,3)	
local específico de “uso seguro” de drogas	-	2 (0,3)	
	-	1 (0,2)	
Quantas vezes injetou na vida			0,6
uma única vez	10 (3,3)	21 (3,5)	
2-9 vezes	59 (19,7)	110 (18,1)	
10-99 vezes	115 (38,3)	233 (38,3)	
100-999 vezes	108 (36,0)	214 (35,2)	
mil vezes ou mais	8 (2,7)	30 (4,9)	
Quanto tempo sem injetar (em meses)			0,4
0	69 (23,0)	158 (26,0)	
1-11	92 (30,7)	170 (28,0)	
12-24	53 (17,7)	90 (14,8)	
>24	86 (28,7)	190 (31,2)	

5.2 – Características das PQID com anticorpos anti-*Coxiella burnetii*

A maior soroprevalência encontrada neste estudo foi para febre Q, com 9,3% (28/300). A Tabela 5.3 indica que as variáveis demográficas são independentes da soroprevalência encontrada (vide *p*-valor).

Tabela 5.3: Dados demográficos dos grupos soropositivo e negativo para febre Q em pessoas que injetam drogas pessoas que injetam drogas no estado do Rio de Janeiro.

	Soropositivo (n=28)	Soronegativo (n=272)	p-valor
Idade	(17 a 68 anos)	(16 a 62 anos)	0,3
<25	6	80	
25-29	8	52	
30-39	6	87	
>40	8	53	
Sexo			0,77
Feminino	2 (7,1%)	18 (6,6%)	
Masculino	26 (92,9%)	254 (93,4%)	
Etnia			0,44
Branco	17 (60,7%)	131 (48,2%)	
Pardo	7 (25%)	93 (34,2%)	
Negro	4 (14,3%)	48 (17,6%)	
Estado civil			0,55
Solteiro	18 (64,3%)	169 (62,1%)	
Casado/união estável	6 (21,4%)	78 (28,7%)	
Outros	4 (14,3%)	25 (9,2%)	
Escolaridade			0,69
0	7 (2,6%)	0 (0%)	
1º grau incompleto	142 (52,2%)	14 (50%)	
1º grau completo	76 (27,9%)	9 (32,1%)	
2º grau completo	31 (11,4%)	2 (7,1%)	
3º grau	16 (5,9%)	3 (10,7%)	
Renda mensal (reais)	(R\$0-3000)	(R\$0-4000)	0,24
0	5 (17,9%)	22 (8,1%)	
<1 salário mínimo	5 (17,9%)	77 (28,3%)	
1-2 salários mínimos	10 (35,7%)	109 (40,1%)	
>2 salários mínimos	8 (28,5%)	62 (22,8%)	
Ignorado	0	2 (0,7%)	
Fonte de renda			0,1
trabalho regular	5 (17,9%)	23 (8,5%)	
outros	23 (82,1%)	249 (91,5%)	
Moradia			0,36
própria ou alugada	7 (25%)	91 (33,5%)	
outras	21 (75%)	181 (66,5%)	

Na Tabela 5.4 os dados apresentados permitem verificar que as variáveis relacionadas ao uso de droga também são independentes da soroprevalência encontrada (vide *p*-valor).

Tabela 5.4: Fatores relacionados ao uso de drogas nos grupos soropositivo e negativo para febre Q em pessoas que injetam drogas no estado do Rio de Janeiro.

	Soropositivo (n=28)	Soronegativo (n=272)	p-valor
Tratamento para dependência química			0,84
sim	10 (35,7%)	92 (33,8%)	
não	18 (64,3%)	180 (66,2%)	
Permaneceu preso			0,21
sim	16 (57,1%)	122 (44,9%)	
não	12 (42,9%)	150 (55,1%)	
Injetou na prisão			0,07
sim	6 (21,4%)	25 (9,2%)	
não	6 (21,4%)	97 (35,7%)	
ignorado	16 (57,1%)	150 (55,1%)	
Injetou na prisão com seringa usada			0,43
sim	3 (10,7%)	19 (7,0%)	
não	3 (10,7%)	6 (2,2%)	
ignorado	22 (78,6%)	247 (90,8%)	

5.3 – Características das PQIDs com anticorpos anti-*Bartonella*

A soroprevalência encontrada para bartonelose foi de 1% (3/300). Todos os indivíduos eram do sexo masculino, com nível de escolaridade baixa - 1º grau incompleto -, e que referiam fonte de renda de trabalho temporário, sem relato de tratamento para dependência química. No momento de entrada no estudo, eram tabagistas (início antes dos 14 anos), etilistas com ingestão de quatro doses por dia (início antes dos 15 anos) e usuários de maconha ou haxixe. A primeira droga consumida foi cocaína, todos antes dos 17 anos de idade. Eles referiam que usaram essa droga primeiro por outra via não injetável e que, na primeira injeção, usaram seringas previamente usadas e que por fim, no momento de entrada no estudo, estavam usando drogas por via não-injetável há 7 a 12 meses.

Um paciente de 29 anos tinha anticorpos anti-*Hantavirus* também, e um segundo, de 43 anos, foi sororeativo para febre Q (Tabela 5.5).

Tabela 5.5: Fatores demográficos nas PQID com anticorpos anti-*Bartonella* sp. no estado do Rio de Janeiro.

Idade (anos)	Etnia	Residência	Estado civil	Renda mensal em SM*
29	Branco	Com parceiro do sexo oposto Em imóvel próprio	casado	<1
35	Pardo	Com amigos Em imóvel alugado	solteiro	2
43	Pardo	Sozinho Em imóvel de parentes ou amigos	solteiro	<1

*SM = salário mínimo

Quanto aos fatores relacionados com as injeções nas PQID sororeativas para *Bartonella* sp, os resultados são apresentados na Tabela 5.6.

Tabela 5.6: Fatores relacionados às injeções nas PQID com anticorpos anti-*Bartonella* sp, no estado do Rio de Janeiro.

Idade (anos)	Características da primeira injeção	Prisão	Nº de injeções durante a vida
29	Aos 29 anos Por um amigo íntimo Na casa de um amigo Comprou com o próprio dinheiro Usava a droga 1x/dia no mês antecedente	Não	10-99
35	Aos 19 anos Por parceiro sexual Em local público Alguém comprou com dinheiro dele Usava a droga 2-3x/dia no mês antecedente	1	10-99
43	Aos 16 anos Ele mesmo Em local fechado para consumo de drogas Alguém comprou com dinheiro dele Usava a droga 2-3x/dia no mês antecedente	1	100-999 (injetou na prisão com seringa estéril)

5.4 – Características das PQID com anticorpos anti-*Hantavirus*

A presença de anticorpos anti-*Hantavirus* foi identificada em 4% (12/300) das PQID e todos os indivíduos pertenciam ao sexo masculino.

Quatro (33,3%) das 12 PQID sororeativas para hantavírus procuraram tratamento para dependência química, alguns mais do que uma vez. Foram três permanências em

clínica para tratamento para uso de drogas, uma em fazenda terapêutica, uma em instituição religiosa e uma em instituição psiquiátrica.

No momento de entrada no estudo, 10 destes 12 indivíduos tinham história de tabagismo (início antes dos 23 anos) e dois relataram que tinham parado de fumar ao longo do tempo. Todos os 12 eram etilistas com ingestão de 3 a 4 doses por dia (início antes dos 21 anos). Dois negavam uso de maconha ou haxixe. A primeira droga ilícita consumida foi cocaína por outra via não injetável, com exceção do indivíduo de 42 anos que consumiu anfetamina intravenosa, na idade de 14 a 30 anos. Os demais usaram cocaína como 1ª droga injetada e 50% usaram seringas previamente usadas.

No momento de entrada no estudo, todos usavam drogas por via não injetável há 1 mês até 8 anos.

Um indivíduo de 26 anos e outro de 29 anos apresentaram, respectivamente, também anticorpos anti-*C. burnetii* e anti-*Bartonella* sp..

A análise dos dados disponíveis não identificou qualquer relação com o resultado do teste sorológico para a pesquisa de anticorpos anti-hantavirus, conforme demonstrado na Tabela 5.7.

Tabela 5.7: Fatores demográficos em 12 PQID com anticorpos anti-*Hantavirus* no estado do Rio de Janeiro.

Idade (anos)	Etnia	Residência	Estado civil	Escolaridade e concluída	Fonte de renda	Rensa mensal em SM*
20	Negro	Sozinho Imóvel de parentes	Solteiro	1º grau incompleto	Trabalho temporário	1
21	Branco	Pais Imóvel de parentes	Solteiro	1º grau	Renda de outra pessoa	2
26	Negro	Parceiro do sexo oposto Imóvel próprio	União estável	1º grau incompleto	Trabalho temporário	6
26	Branco	Sozinho Quarto alugado	Solteiro	1º grau incompleto	Sexo comercial	1
29	Branco	Parceiro do sexo oposto Imóvel próprio	Casado	1º grau incompleto	Trabalho temporário	<1
30	Negro	Sozinho Imóvel de parentes	Solteiro	1º grau incompleto	Trabalho temporário	1
30	Branco	Parentes Imóvel de parentes	Solteiro	3º grau	Renda de outra pessoa	4
33	Branco	Sozinho Quarto alugado	Solteiro	1º grau incompleto	Trabalho temporário	<1
33	Negro	Sozinho	Solteiro	1º grau incompleto	Trabalho temporário	1
35	Branco	Sozinho Abrigo do governo	Solteiro	1º grau	Trabalho temporário	1
42	Branco	Sozinho Abrigo do governo	Solteiro	2º grau	Trabalho temporário	<1
48	Branco	Parentes Imóvel de parentes	Solteiro	1º grau incompleto	Mendicância	<1

* SM = salário mínimo

Quanto aos fatores relacionados com o consumo de drogas nas PQID sororeativas para *Hantavirus*, os resultados são apresentados na Tabela 5.8.

Tabela 5.8: Fatores relacionados às injeções de drogas ilícitas em 12 pessoas que injetam drogas com anticorpos anti-*Hantavirus* no estado do Rio de Janeiro.

Idade (anos)	Características da primeira injeção	Prisão	Nº de injeções durante a vida
20	Aos 19 anos Um amigo íntimo Em local público onde não se consomem drogas Ganhou de presente Usava a droga 1x/dia no mês antecedente	1	10-99
21	Aos 19 anos Um amigo íntimo Em local público onde não se consomem drogas Ganhou de presente Usava a droga 1x/dia no mês antecedente	-	2-9
26	Aos 23 anos Um amigo íntimo Em local aberto onde se consome drogas Comprou com próprio dinheiro Usava a droga 4-6x/semana no mês antecedente	-	2-9
26	Aos 19 anos Um amigo íntimo Na casa de um amigo Ganhou de presente Usava a droga 1x/dia no mês antecedente	1	2-9
29	Aos 29 anos Um amigo íntimo Na casa de um amigo Comprou com próprio dinheiro Usava a droga 1x/dia no mês antecedente	-	10-99
30	Aos 19 anos Um conhecido Na casa de alguma pessoa conhecida Alguém comprou com dinheiro dele Usava a droga 2-3x/semana no mês antecedente	-	10-99
30	Aos 17 anos Um amigo íntimo Na casa de um amigo Ganhou de presente Usava a droga 2-3x/semana no mês antecedente	-	2-9
33	Aos 22 anos Um amigo íntimo Local onde mora Ganhou de presente Usava a droga 2-3x/semana no mês antecedente	-	10-99
33	Aos 32 anos Um conhecido Local onde mora Comprou com próprio dinheiro Usava a droga 1x/dia no mês antecedente	1	10-99

Tabela 5.8: Fatores relacionados às injeções de drogas ilícitas em 12 pessoas que injetam drogas com anticorpos anti-*Hantavirus* no estado do Rio de Janeiro. (continuação)

Idade (anos)	Características da primeira injeção	Prisão	Nº de injeções durante a vida
35	Aos 29 anos Um conhecido Local onde mora Ganhou de presente Usava a droga 2-3x/dia no mês antecedente	1	100-999
42	Aos 16 anos Um conhecido No colégio Alguém comprou com dinheiro dele	1	100-999
48	Aos 24 anos Um amigo íntimo Na casa de alguma outra pessoa Ganhou de presente Usava a droga 4-6x/semana no mês antecedente	2	10-99 (injetou na prisão com seringa estéril)

6. DISCUSSÃO

Encontramos uma população de PQID com o perfil demográfico semelhante ao observado em outros estudos com usuário de drogas, como o predomínio de adultos jovens (Comer et al, 1996; Comer et al, 2001; Ramos et al, 2002; McGill et al, 2003) e do sexo masculino (Comer et al, 1996; Boschini et al, 1999; Comer et al, 2001; Ramos et al, 2002; McGill et al, 2003; Pons et al, 2008), com baixa escolaridade (Comer et al, 1996; Comer et al, 2001; Hrta et al, 2011; Capistrano et al, 2013). Adicionalmente foi possível observar também a baixa escolaridade dos chefes da família.

Dos diversos estudos sobre PQID acima citados, apenas em um as etnias das PQID foram descritas. Comer observou nos Estados Unidos o predomínio de latinos/hispânicos em PQID, provavelmente devido às piores condições socioeconômicas desta parcela da população americana (Comer et al, 2001). Entretanto, analisar etnias em estudos brasileiros é uma tarefa complicada por causa, essencialmente, da grande miscigenação da nossa população, cuja escravidão, presente no passado, ainda embute preconceitos de inferiorização dos negros em relação à população branca de origem européia (Petruccelli & Saboia, 2013).

Em relação ao estado civil, encontramos mais da metade dos participantes solteiros, seguido de um pequeno percentual de casados/união estável e separados/divorciados/viúvos. Esse predomínio de solteiros também é encontrado na literatura brasileira (Ferri et al, 2001; Guimarães et al, 2008; Vargens et al, 2011; Capistrano et al, 2013). Isso poderia ser explicado pela maior facilidade de abuso de substâncias estar associado mais frequentemente com pessoas sem rede de apoio emocional. Capistrano e colegas sugerem que a prioridade do usuário de drogas deixa de ser a relação interpessoal e passa a ser a busca da droga (Capistrano et al, 2013).

Sob o ponto de vista econômico, observamos nossa população estudada como sendo predominantemente de classe socioeconômica baixa. Mais da metade dos participantes ganhavam um salário mínimo ou menos (conversão com o valor da época de obtenção dos dados conforme Justiça Federal), tendo como principal fonte de renda, trabalhos temporários. Esse mesmo aspecto de baixa renda foi observado em outros estudo com PQID (Comer et al, 1996; Ferri et al, 2001; Guimarães et al, 2008; Horta et al, 2011; Capistrano et al, 2013), mais um aspecto de vulnerabilidade social que pode inclusive gerar outros problemas legais, como a entrada na criminalidade para obtenção de renda.

Mais um marcador de risco social analisado foi o tipo de moradia do participante; apenas 32,7% habitavam casa própria ou alugada. Como opção mais adotada pelas PQID

deste estudo tivemos a casa de conhecidos, com baixo percentual de pessoas sem endereço ou em instituição de tratamento para dependência química. Um estudo australiano concorda com a instabilidade de moradia dentre os usuários de droga, porém com maiores índices de pessoas sem-teto (Topp et al, 2012). Vale ressaltar que, diferente do Brasil, culturalmente eles consideram sem-tetos as pessoas com moradia bastante precária.

Em concordância com o relatório mundial sobre drogas feito pela Organização das Nações Unidas (United Nations, 2014), em nosso estudo, um histórico de prisão foi uma situação frequente. Na nossa população, a prisão foi na sua maioria um evento único, em concordância com a literatura brasileira (Guimarães et al, 2008). Embora o uso de drogas injetáveis na prisão não tenha sido comum, das PQID que optaram por injetar, a maioria utilizou agulha e/ou seringa previamente usada, em concordância com a literatura (Malliori et al, 1998; Koulierakis et al, 2000; López-Zetina et al, 2001; Alavian et al, 2005; Jürgens & Betteridge, 2005; Stark et al, 2006; Zamani et al, 2006; Hayashi et al, 2009; Polini et al, 2009; Dolan et al, 2010; Izenberg et al, 2014), devido à escassez de seringas e a falta de programas de troca de seringa no sistema penitenciário (Small et al, 2005).

Uma pequena percentagem das PQID participou de tratamento para dependência química, em concordância com um estudo russo (Erityan et al, 2013). No entanto, esses dados são discordantes com outros dois estudos epidemiológicos realizados em dois centros brasileiros de tratamento para dependência química, um mostra 46% (Vargens et al, 2011) e o outro 60% de usuários de drogas buscando algum tipo de tratamento (Guimarães et al, 2008). Entretanto, não se pode excluir a possibilidade da interferência gerada pelas especificidades do local do estudo, assim como de algum viés da amostragem que não puderam ser identificadas para uma discussão mais pormenorizada do assunto.

Tabagismo e etilismo precoces foram extremamente frequentes, em concordância com a literatura (Abelson et al, 2006; Duailibi et al, 2008; Guimarães et al, 2008; Horta et al, 2011), e o abandono dessas práticas foi raro. Mais da metade da população estudada iniciou o consumo de drogas ilícitas antes dos 18 anos, em concordância com a literatura (Abelson et al, 2006; Capistrano et al, 2013), primariamente com drogas não injetáveis, porém, evoluindo para esta forma antes dos 19 anos. Adolescência é um período de transições biopsicossociais, podendo ser impactante no indivíduo em vulnerabilidade social, já que o maior risco se encontra em pessoas com atraso escolar, abandono escolar, baixo nível socioeconômico, pais/parentes permissivos ou abusivos, ausência de religião/fé (Abelson et al, 2006; Duailibi et al, 2008; Capistrano et al, 2013).

A droga de escolha foi cocaína – isoladamente ou em associação – em mais de 90% das pessoas, em acordo com a literatura (Duailibi et al, 2008). O consumo de maconha ou

haxixe foi frequente nos seis meses, antecedentes à pesquisa, período que muitos alegaram consumir drogas predominantemente na forma não injetável. O alto consumo de cocaína injetável (Guimarães et al, 2008) e maconha (Abelson et al, 2006; Duailibi et al, 2008; Guimarães et al, 2008; Horta et al, 2011) foi encontrado em outros estudos brasileiros.

O uso frequente da droga por outras formas que não injetável antecedeu o momento da injeção. Geralmente, a injeção foi feita por um amigo íntimo ou a própria pessoa, com agulhas e/ou seringas previamente usadas, em local público não destinado ao consumo de drogas ou na casa de um amigo. Essas informações sobre a primeira injeção são descritas por Abelson e colegas e por Oliveira e colegas, em concordância com a injeção feita por outra pessoa e na casa de um conhecido (Abelson et al 2006; Oliveira et al, 2006). Vale resaltar que o trabalho de Oliveira e colegas foi desenvolvido a partir do banco de dados usado na presente dissertação (Oliveira et al, 2006).

Considerando a evidência sorológica de infecção por *C. burnetii*, o agente da febre Q, foi possível identificar uma soroprevalência em PQID de 9,3% (IC 95%: 6,0-12,6), quase o dobro de populações de não-PQID. Um estudo com população HIV positiva no Rio de Janeiro encontrou 3,2% (Lamas et al, 2010) e outro com população geral em Minas Gerais revelou 3,9% (Costa et al, 2005). Este resultado poderia ser explicado pela maior susceptibilidade das PQID a infecções por diversos agentes infecciosos, devido ao uso da droga e à subsequente imunossupressão.

Não existem pesquisas brasileiras de soroprevalência em PQID, apenas dois estudos internacionais. Em um dos estudos espanhóis, foi encontrada a soroprevalência de 21% (Montes et al, 1995), com uma superestimação devido ao ponto de corte da IFA de 1:16. Se os autores tivessem considerado um ponto de corte de 1:64, utilizado no presente estudo, a soroprevalência descrita de Montes e colaboradores cairia para 14,6% (IC 95%: 11,8-17,4) em 590 PQID analisadas; ou seja, em concordância com o nosso estudo uma vez que os intervalos de confiança se sobrepõem. O segundo estudo foi realizado na Itália, em PQID que tinham histórico de exposição a gado ovino contaminado com *C. burnetii* foram submetidas ao teste sorológico - fixação de complemento -, cujo resultado confirmou a soroprevalência de 33% após dois surtos da doença (Boschini e al, 1999). É pertinente considerar que, neste caso, as diferenças tanto metodológicas quanto epidemiológicas, entre outros fatores, limitam qualquer análise comparativa dos resultados obtidos por Boschini.

Não encontramos diferença estatisticamente significativa em relação a nenhuma variável demográfica entre os grupos soropositivo e negativo para infecção por *C. burnetii*. A análise dos dados sugere uma tendência da população soropositiva de possuir trabalho

regularizado. Tal resultado pode ser explicado pela forma de transmissão da doença, já que ocorre por inalação de esporos bacterianos em restos biológicos de animais hospedeiros, considerando que a frequência do uso de cocaína inalatória, de custo mais elevado, foi reduzida nesta população de baixo poder aquisitivo.

Em relação à bartonelose, encontramos a soroprevalência de 1%, um índice muito aquém do observado em outros estudos soroepidemiológicos realizados no Brasil, onde, por exemplo, no Rio de Janeiro foi encontrada prevalência de 24% em amostras de banco de sangue e 38,4% em uma população HIV positiva (Lamas et al, 2010).

Embora não existam estudos brasileiros sobre soroprevalência em PQID, seis estudos internacionais comprovam a prevalência elevada de anticorpos anti-*Bartonella* neste grupo populacional quando comparado com a população geral. Nos estudos europeus que concentram populações PQID menores, em comparação com grupos controles, a prevalência é sempre maior estatisticamente significativa em PQID.

Na Suécia, dentre as 59 PQID foi encontrada uma prevalência de 39%, em contraste com 21% identificada em 44 pessoas no grupo controle (McGill et al, 2003).

Na Eslovênia, dentre 80 PQID a prevalência foi de 43%, em contraste com 25% das 80 pessoas do grupo controle (Zupan et al, 2003).

Na Polônia, um trabalho com populações de alcoólatras, pessoas que injetam drogas, veterinários e donos de felinos, encontrou soropositividade nos seis PQID dentre 120 pacientes (Chmielewski et al, 2007).

Dois estudos espanhóis abordaram PQID; um encontrou 13,7% de positivos em uma população de 241 (Ramos et al., 2002); outro com 196 PQID com 24,2% positivos para bartonelose (Pons et al., 2008).

Dois estudos americanos encontraram soroprevalências de 47,5% em 204 PQID (Comer et al, 2001) e 37% em 631 PQID em Baltimore (Comer et al, 1996).

Alguns aspectos que observamos nesses estudos internacionais poderiam explicar a prevalência bem menor identificada no presente estudo. Uma é que nos trabalhos acima citados, as maiores soroprevalências foram observadas contra *B. elizabethae*, seguido de *B. quintana*, a primeira espécie, até a presente data, considerada inexistente e a segunda espécie, raramente detectada no Brasil. Como no presente inquérito foi utilizado exclusivamente o antígeno *B. henselae*, é possível especular que a prevalência seria maior se as outras espécies tivessem sido incluídas no teste sorológico, fato infelizmente impossível, em decorrência da restrição orçamentária e pela falta de disponibilidade de kits comerciais. Outro fator seria a baixa frequência de sem-tetos, descritos como comuns nos escassos estudos internacionais com PQID. E por último, quase metade da nossa população

estava há um ano ou mais sem injetar drogas. Se a injeção é o que leva à inoculação de bactérias do ambiente para a corrente sanguínea, determinando assim níveis elevados de anticorpos, essa queda na injeção levaria a uma queda também nos títulos de anticorpos, embora esta possibilidade seja pouco provável.

A soroprevalência encontrada para hantavirose foi de 4%. Um estudo brasileiro com 314 amostras de banco de sangue encontrou uma soroprevalência de 4,4% (Cordova & Figueiredo, 2014), bem semelhante à nossa. Provavelmente o vírus, circula nos meios urbanos com um quadro clínico oligo ou assintomático. Embora identificado desde a década de 1980 em roedores sinantrópicos em Belém do Pará, pesquisas com ratos urbanos (*Rattus norvegicus*) na Bahia têm possibilitado a detecção do vírus Seoul em 18% (Costa et al, 2014).

Não existem estudos brasileiros com hantavírus na população PQID e somente um artigo americano evidenciou um caso dentre 635 PQIDs com uma soroprevalência de 0,2% (Khabbaz et al, 1994).

Nenhuma variável demográfica ou associada à injeção de drogas foi associada à soroprevalência por hantavirus.

Embora os testes sorológicos utilizados neste estudo sejam considerados testes padrão de referência para o diagnóstico da febre Q, bartonelose e HPS/HCPs é imprescindível considerar a possibilidade de reação cruzada com outros agentes infecciosos. No entanto, apesar das limitações, os resultados sorológicos obtidos neste estudo foram com base na detecção de anticorpos da classe IgG, cuja especificidade é maior. Assim, levando em conta que as amostras se encontram adequadamente acondicionadas no Laboratório de Hantaviruses e Rickettsioses somente a pesquisa do genoma dos agentes, que não foi executada neste trabalho, fornecerá resultados mais robustos que reforçarão os dados deste presente estudo.

O kit comercial usado para detecção de anticorpo IgG anti-*Bartonella* sp. possui sensibilidade de 84-95% (Lamas et al, 2008), com especificidade de 89% (Vermeulen et al, 2010), com risco de reação cruzada com *C. burnetii* e *Chlamydia*. Já o kit comercial usado para detecção de anticorpo IgG anti-*C. burnetii* possui sensibilidade de 100% e especificidade de 95,3% (Meekelenkamp et al, 2012); bons índices, porém com possibilidade de reação cruzada com *Legionella* e *Bartonella* (Finidori et al, 1992). E por último, o teste *in house* ELISA para detecção de anticorpo IgG anti-*Hantavirus* possui sensibilidade de 100% e especificidade de 97,2% (Machado et al, 2012); ambos altos e com risco de reação cruzada entre os genótipos (Figueiredo et al, 2009), sem afetar nossa análise.

Apesar das limitações inerentes a um estudo retrospectivo, com base em evidência sorológica e com possibilidade de reatividade cruzada, do qual não tivemos acesso aos resultados dos testes sorológicos para HIV, VHB e VHC, além dos dados de desnutrição, contato com felinos e condições de saneamento, entre outros fatores, os resultados, inéditos no Brasil, apontam para a necessidade de incluir a pesquisa de infecção por outros agentes infecciosos nas PQIDs. Estudos prospectivos, com base na análise sorológica e molecular, certamente poderão contribuir para aumentar o nosso conhecimento não somente sobre a febre Q, hantavirose e bartonelose nessa população, mas também sobre outros agentes como os vírus das hepatites A e E, além das infecções por *Toxoplasma goondi* e HTLV, entre outros.

7. CONCLUSÕES

- O perfil demográfico e social (homem, jovem, baixa renda e histórico de prisão) das PQID participantes deste estudo está em concordância com os descritos na literatura.
- A maior parte das PQID deste estudo apresentava situações de risco por injetar drogas com agulhas e/ou seringas previamente usadas e injeção em local público.
- A evidência de infecção por *C. burnetii* de 9,3%, foi praticamente o dobro da observada na população geral brasileira, embora, em comparação com dados internacionais, a prevalência tenha sido menor.
- Não houve diferença estatística significativa em relação às variáveis demográficas entre os grupos sororeativos e soronegativos para febre Q.
- A presença de anticorpos anti-*Bartonella* de 1%, bem discrepante dos estudos nacionais e internacionais, pode ser justificado pela não inclusão no teste sorológico de antígeno de *B. elizabethae* e de *B. quintana*.
- A soroprevalência para hantavirose de 4% foi semelhante à descrita em estudo brasileiro na população geral. Em relação às PQID, somente um artigo americano evidenciou uma soroprevalência bem menor, de 0,2%. Este resultado sugere a circulação de hantavírus em meios urbanos brasileiros, provavelmente o Seoul.

8. PERSPECTIVAS

Analisar todas as amostras sorológicas que se encontram disponíveis com a inclusão de testes para pesquisa de infecção pelos vírus das hepatites A e E, além do HTLV 1 e 2, visando à publicação de artigo científico em revista científica de nível internacional.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbara A, Brooks T, Taylor GP, Nolan M, Donaldson H, Manikon M, Holmes A 2014. Lessons for control of heroin-associated anthrax in Europe from 2009-2010 outbreak case studies, London, UK. *Emerg Infect Dis* 20: 1115-22.
- Abelson J, Treloar C, Crawford J, Kippax S, van Beek I, Howard J 2006. Some characteristics of early-onset injection drug users prior to and at the time of their first injection. *Addiction* 101: 548-55.
- Akbulut D, Dennis J, Gent M, Grant KA, Hope V, Ohai C, McLaughlin J, Mithani V, Mpamugo O, Ncube F, De Souza-Thomas L 2005. Wound botulism in injectors of drugs: upsurge in cases in England during 2004. *Euro Surveill* 10.
- Alavi SM, Alavi L, Jaafari F 2010. Outbreak investigation of needle sharing-induced malaria, Ahvaz, Iran. *Int J Infect Dis* 2010; 14: 240-2.
- Alavi SM, Jamshidian R, Salmanzadeh S 2013. Comparative study on toxoplasma serology among HIV positive and HIV negative illicit drug users in Ahvaz, Iran. *Caspian J Intern Med* 4: 781-4.
- Alavian SM, Adibi P, Zali MR 2005. Hepatitis C virus in Iran: Epidemiology of an emerging infection. *Arch Iranian Med* 8: 84-90.
- Alpers K, van Treeck U, Frank C 2005. Outbreak of wound botulism in injecting drug users in Germany, October-December 2005. *Euro Surveill* 10.
- Alvar J, Jiménez M 1994. Could infected drug-users be potential *Leishmania infantum* reservoirs? *AIDS* 8: 854.
- Amada T, Yoshimatsu K, Koma T, Shimizu K, Gamage CD, Shiokawa K, Nishio S, Ahlm C, Arikawa J 2014. Development of an immunochromatography strip test based on truncated nucleocapsid antigens of three representative hantaviruses. *Virol J* 111: 87
- Amela C, López-Gay D, Alberdi JC, Castilla J 1996. Injecting drug use as a risk factor for visceral leishmaniasis in AIDS patients. *Eur J Epidemiol* 12:91-2.
- Amon JJ, Garfein RS, Ahdieh-Grant L, Armstrong GL, Ouellet LJ, Latka MH, Vlahov D, Strathdee SA, Hudson SM, Kerndt P, Des Jarlais D, Williams IT 2008. Prevalence of hepatitis C virus infection among injection drug users in the United States, 1994-2004. *Clin Infect Dis* 46: 1852-8.
- Anderson A, Bijlmer H, Fournier PE, Graves S, Hartzell J, Kersh GJ, Limonard G, Marrie TJ, Massung RF, McQuiston JH, Nicholson WL, Paddock CD, Sexton DJ 2013. Diagnosis and Management of Q Fever - United States, 2013. *MMWR Recomm Rep* 62: 1-28.

- Andrade JCR, Wanderley DMV 1991. Malária Induzida no Estado de São Paulo, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 24: 157-161.
- Angelakis E & Raoult, D 2011. Emergence of Q fever. *Iranian J Publ Health* 40: 1-18.
- Angelakis E, Raoult D 2014. Pathogenicity and treatment of Bartonella infections. *Int J Antimicrob Agents* 44: 16-25.
- Araujo J, Thomazelli LM, Henriques DA, Lautenschlager D, Ometto T, Dutra LM, Aires CC, Favorito S, Durigon EL 2012. Detection of hantavirus in bats from remaining rain forest in São Paulo, Brazil. *BMC Res Notes* 5:690-4.
- Bailey JA, Brown LS Jr 1990. Serologic investigations in a New York City cohort of parenteral drug users. *J Natl Med Assoc* 82: 405-8.
- Bangsberg DR, Rosen JI, Aragón T, Campbell A, Weir L, Perdreau-Remington F 2002. Clostridial myonecrosis cluster among injection drug users: a molecular epidemiology investigation. *Arch Intern Med* 162: 517-22.
- Barata LCB, Andriguetti MTM, Cortás MC, Meneguetti C 1990. Nota sobre surto de malária em usuários de drogas injetáveis. *Rev Saúde Públ S Paulo* 24: 321-2.
- Barata LCB, Andriguetti MTM, Matos MR 1993. Surto de malária induzida entre usuários de drogas injetáveis. *Rev Saúde Públ* 27: 9-14.
- Barry J, Ward M, Cotter S, Macdiarmada J, Hannan M, Sweeney B, Grant KA, McKeown P 2008. Botulism in injecting drug users, Dublin, Ireland, November-December 2008. *Euro Surveill* 14.
- Bastos FI, Barcellos C, Lowndes CM, Friedman SR 1999. Co-infection with malaria and HIV in injecting drug users in Brazil: a new challenge to public health? *Addiction* 94: 1165-74.
- Bastos FI 2012. Structural violence in the context of drug policy and initiatives aiming to reduce drug-related harm in contemporary Brazil: a review. *Subst Use Misuse* 47: 1603-10.
- Bastos FI 2013. Against the tide: current perspectives in Brazilian drug policy. *Cad Saude Publica* 29: 216-8.
- Booth M, Donaldson L, Cui X, Sun J, Cole S, Dailsey S, Hart A, Johns N, McConnell P, McLennan T, Parcell B, Robb H, Shippey B, Sim M, Wallis C, Eichacker PQ 2014. Confirmed *Bacillus anthracis* Infection among Persons Who Inject Drugs, Scotland, 2009-2010. *Emerg Infect Dis* 20: 1452-63.
- Boschini A, Di Perri G, Legnani D, Fabbri P, Ballarini P, Zucconi R, Boros S, Rezza G 1999. Consecutive epidemics of Q fever in a residential facility for drug abusers:

- impact on persons with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 28: 866-72.
- Braga MS, Diniz PP, André MR, Bortoli CP, Machado RZ 2012. Molecular characterization of *Bartonella* species in cats from São Luís, state of Maranhão, north-eastern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 107: 772-7.
- Brouqui P 2011. Arthropod-borne diseases associated with political and social disorder. *Annu Rev Entomol* 56: 357-74.
- Burnens A 2000. Cases of wound botulism in Switzerland. *Euro Surveill* 4.
- Cacoub P, Dabis F, Costagliola D, Almeida K, Lert F, Piroth L, Semaille C 2014. Burden of HIV and hepatitis C co-infection: the changing epidemiology of hepatitis C in HIV-infected patients in France. *Liver Int*: 6p.
- Caiaffa WT, Bastos FI, Proietti FA, Reis ACM, Mingoti SA, Gandolfi D, Doneda D, AjUDE-Brasil II Project 2003. Practices surrounding syringe acquisition and disposal: effects of Syringe Exchange Programmes from different Brazilian regions—the AjUDE-Brasil II Project. *Intern J Drug Pol* 14: 365-371.
- Capistrano FC, Ferreira ACZ, Silva TL, Kalinke LP, Maftum MA 2013. Perfil Sociodemográfico e clínico de dependentes químicos. *Esc Anna Nery* 17: 234-241.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Update 1993. Hantavirus disease - United States. *MMWR* 42: 612-614.
- CDC 2009. Hantavirus pulmonary syndrome in five pediatric patients - four states, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58: 1409-12.
- Childs JE, Glass GE, Ksiazek TG, Rossi CA, Oro JG, Leduc JW, 1991. Human-rodent contact and infection with lymphocytic choriomeningitis and Seoul viruses in an inner-city population. *Am J Trop Med Hyg* 44: 117-21.
- Chmielewski T, Podsiadły E, Tylewska-Wierzbowska S 2007. Presence of *Bartonella* spp. in various human populations. *Pol J Microbiol* 56: 33-8.
- Chmielewski T, Tylewska-Wierzbowska S 2012. Q Fever at the Turn of the Century. *Pol J Microbiol* 61: 81-93.
- Christensen PB, Kringsholm B, Banner J, Thomsen JL, Cowan S, Stein GF, Jürgensen GW, Grasaasen K, Georgsen J, Pedersen C 2006. Surveillance of HIV and viral hepatitis by analysis of samples from drug related deaths. *Eur J Epidemiol* 21: 383-7.
- Comer JA, Flynn C, Regnery RL, Vlahov D, Childs JE 1996. Antibodies to *Bartonella* species in inner-city intravenous drug users in Baltimore, Md. *Arch Intern Med* 156: 2491-5.

- Comer JA, Tzianabos T, Flynn C, Vlahov D, Childs JE 1999. Serologic evidence of rickettsialpox (*Rickettsia akari*) infection among intravenous drug users in inner-city Baltimore, Maryland. *Am J Trop Med Hyg* 60: 894-8.
- Comer JA, Diaz T, Vlahov D, Monterroso E, Childs JE 2001. Evidence of rodent-associated *Bartonella* and *Rickettsia* infections among intravenous drug users from Central and East Harlem, New York City. *Am J Trop Med Hyg* 65: 855-60.
- Cordova CM, Figueiredo LT 2014. Serologic survey on hantavirus in blood donors from the state of Santa Catarina, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 56: 277-9.
- Costa PSG, Brigatte M, Greco DB 2005. Antibodies to *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia typhi*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana*, and *Ehrlichia chaffeensis* among healthy population in Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 100: 853-859.
- Costa PSG, Brigatte M, Greco DB 2006. Questing one Brazilian query - reporting 16 cases of Q fever from Minas Gerais, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 48: 5-9.
- Costa F, Porter FH, Rodrigues G, Farias H, de Faria MT, Wunder EA, Osikowicz LM, Kosoy MY, Reis MG, Ko AI, Childs JE 2014. Infections by *Leptospira interrogans*, Seoul virus, and *Bartonella* spp. among Norway rats (*Rattus norvegicus*) from the urban slum environment in Brazil. *Vector Borne Zoonotic Dis* 14: 33-40.
- Coura JR, Pereira, NG 2013. Bartonelose. In: JR Coura (ed.). Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias. Guanabara Koogan, São Paulo, vol. 2, p. 1671-1672.
- Crissiuma A, Favacho A, Gershony L, Mendes-de-Almeida F, Gomes R, Mares-Guia A, Rozental T, Barreira J, Lemos E, Labarthe N 2011. Prevalence of *Bartonella* species DNA and antibodies in cats (*Felis catus*) submitted to a spay/neuter program in Rio de Janeiro, Brazil. *J Feline Med Surg* 13: 149-51.
- Cruz I, Morales MA, Nogueira I, Rodríguez A, Alvar J 2002. *Leishmania* in discarded syringes from intravenous drug users. *Lancet* 359: 1124-5.
- Davis LE & King MK 2008. Wound botulism from heroin skin popping. *Curr Neurol Neurosci Rep* 8: 462-8.
- Dolan K, Teutsch S, Scheuer N, Levy M, Rawlinson W, Kaldor J, Lloyd A, Haber P 2010. Incidence and risk for acute hepatitis C infection during imprisonment in Australia. *Eur J Epidemiol* 25: 143-8.
- Duailibi LB, Ribeiro M, Laranjeira R 2008. Perfil dos usuários de cocaína e crack no Brasil. *Cad Saúde Pública* 24: S545-S557.

- Eicher SC, Dehio C 2012. *Bartonella* entry mechanisms into mammalian host cells. *Cell Microbiol* 14: 1166-73.
- Elias LA, Bastos FI 2011. Public health, damage containment and the prevention of blood-borne and sexually transmitted infections: a review of the core concepts and their implementation in Brazil. *Cien Saude Colet* 16: 4721-30.
- Enria DA, Padula P, Segura EL, Pini N, Edelstein A, Riva Posse C, Weissenbacher MC 1996. Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. Possibility of transmission person-to-person. *Medicina (Buenos Aires)* 56: 709-711.
- Eritsyanyan K, Heimer R, Barbour R, Odinkova V, White E, Rusakova MM, Smolskaya TT, Levina OS 2013. Individual-level, network-level and city-level factors associated with HIV prevalence among people who inject drugs in eight Russian cities: a cross-sectional study. *BMJ Open* 3: 11p.
- European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC 2013. Background and methods. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2012 progress report. Stockholm. Disponível em: <<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/dublin-declaration-background-methods.pdf>>. Acesso em 21 de outubro de 2014 – 13:00:00.
- Favacho AR, Roger I, Akemi AK, Pessoa AA Jr, Varon AG, Gomes R, Godoy DT, Pereira S, Lemos ER 2014. Molecular identification of *Bartonella henselae* in a seronegative cat scratch disease patient with AIDS in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 56: 363-5.
- Ferri CP, Gossop M, Laranjeira RR 2001. High dose cocaine use in São Paulo: a comparison of treatment and community samples. *Subst Use Mis* 36: 237–255.
- Figueiredo LT, Moreli ML, Borges AA, de Figueiredo GG, Badra SJ, Bisordi I, Suzuki A, Capria S, Padula P 2009. Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay based on Araraquara virus recombinant nucleocapsid protein. *Am J Trop Med Hyg* 81: 273-6.
- Finidori JP, Raoult D, Bornstein N, Fleurette J 1992. Study of cross-reaction between *Coxiella burnetii* and *Legionella pneumophila* using indirect immunofluorescence assay and immunoblotting. *Acta Virol* 36: 459-65.
- Fischer B, Cruz MS, Bastos FI, Tyndall M 2013. Crack across the Americas – a massive problem in continued search of viable answers: exemplary views from the North (Canada) and the South (Brazil). *Int J Drug Policy* 24: 631-3.

- FitzGerald S, Lyons R, Ryan J, Hall W, Gallagher C 2003. Botulism as a cause of respiratory failure in injecting drug users. *Ir J Med Sci* 172: 143-4.
- Fonseca EM, Ribeiro JM, Bastos FI 2006. Syringe exchange programs in Brazil: preliminary assessment of 45 programs. *Cad Saude Pública* 22: 761-70.
- Garfein RS, Rondinelli A, Barnes RF, Cuevas J, Metzner M, Velasquez M, Rodriguez D, Reilly M, Xing J, Teshale EH 2013. HCV infection prevalence lower than expected among 18-40-year-old injection drug users in San Diego, CA. *J Urban Health* 90: 516-28.
- Gordon RJ, Lowy FD 2005. Bacterial infections in drug users. *N Engl J Med* 353: 1945-54.
- Grenfell P, Baptista Leite R, Garfein R, de Lussigny S, Platt L, Rhodes T 2013. Tuberculosis, injecting drug use and integrated HIV-TB care: a review of the literature. *Drug Alcohol Depend* 129: 180-209.
- Guimarães CF, Santos DVV, Freitas RC, Araujo RB 2008. Perfil do usuário de crack e fatores relacionados à criminalidade em unidade de internação para desintoxicação no Hospital Psiquiátrico São Pedro de Porto Alegre. *Rev Psiquiatr RS* 30: 101-108.
- Hagan H, Thiede H, Des Jarlais DC 2005. HIV/hepatitis C virus co-infection in drug users: risk behavior and prevention. *AIDS* 19: S199-207.
- Hayashi K, Milloy MJ, Fairbairn N, Kaplan K, Suwannawong P, Lai C, Wood E, Kerr T 2009. Incarceration experiences among a community-recruited sample of injection drug users in Bangkok, Thailand. *BMC Public Health* 9: 492.
- Himsworth CG, Parsons KL, Jardine C, Patrick DM 2013. Rats, cities, people, and pathogens: a systematic review and narrative synthesis of literature regarding the ecology of rat-associated zoonoses in urban centers. *Vector Borne Zoonotic Dis* 13: 349-59.
- Hope VD, Ncube F, Parry JV, Hickman M 2014. Healthcare seeking and hospital admission by people who inject drugs in response to symptoms of injection site infections or injuries in three urban areas of England. *Epidemiol Infect* 24: 1-12.
- Hope VD, Palmateer N, Wiessing L, Marongiu A, White J, Ncube F 2012. A decade of spore-forming bacterial infections among European injecting drug users: pronounced regional variation. *Am J Public Health* 102: 122-5.
- Horta RL, Horta BL, Rosset AP, Horta, CL 2011. Perfil dos usuários de crack que buscam atendimento em Centros de Atenção Psicossocial. *Cad Saúde Pública* 27: 2263-2270.
- Houpikian P & Raoult D 2005. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine* 84:162-73.

- Huang YF, Yang JY, Nelson KE, Kuo HS, Lew-Ting CY, Yang CH, Chen CH, Chang FY, Liu HR 2014. Changes in HIV incidence among people who inject drugs in Taiwan following introduction of a harm reduction program: a study of two cohorts. *PLoS Med* 11: 12p.
- Izenberg JM, Bachireddy C, Wickersham JA, Soule M, Kiriazova T, Dvoriak S, Altice FL 2014. Within-prison drug injection among HIV-infected Ukrainian prisoners: Prevalence and correlates of an extremely high-risk behaviour. *Int J Drug Policy* 25: 845-52.
- Jonsson CB, Figueiredo LTM, Vapalahti O 2010. A Global Perspective on Hantavirus Ecology, Epidemiology, and Disease. *Clin Microbiol Rev* 23:412.
- Jürgens R, Betteridge G 2005. Prisoners who inject drugs: public health and human rights imperatives. *Health Hum Rights* 8: 46-74.
- Justiça Federal. Disponível em <<http://www5.jfpr.jus.br/ncont/salariomin.pdf>>. Acesso em 05 de outubro de 2014 – 21:00:00.
- Kersh GJ, Priestley R, Massung Rf 2013. Stability of *Coxiella burnetii* in stored human blood. *Transfusion* 53: 1493-6.
- Khabbaz RF, Ksiazek TG, Caiaffa WT, Rollin PE, Taylor E, Vlahov D 1994. Seoul hantavirus seropositivity among injecting drug users in Baltimore. *J Infect Dis* 170: 1636-7.
- Kitada AA, Favacho AR, Oliveira RV, Pessoa AA Jr, Gomes R, Honse CO, Gremião ID, Lemos ER, Pereira SA 2014. Detection of serum antibodies against *Bartonella* species in cats with sporotrichosis from Rio de Janeiro, Brazil. *J Feline Med Surg* 16: 308-11.
- Koulierakis G, Gnardellis C, Agrafiotis D, Power KG 2000. HIV risk behavior correlates among injecting drug users in Greek prisons. *Addiction* 95: 1207-16.
- Kuusi M, Hasseltvedt V, Aavitsland P 1999. Botulism in Norway. *Euro Surveill* 4.
- Lamas C, Favacho A, Ramos RG, Santos MS, Ferravoli GI, Weksler C, Rozental T, Bóia MN, Lemos ER 2007. *Bartonella* native valve endocarditis: the first Brazilian case alive and well. *Braz J Infect Dis* 11: 591-4.
- Lamas C, Curi A, Bóia M, Lemos E 2008. Human bartonellosis: seroepidemiological and clinical features with an emphasis on data from Brazil - a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 103: 221-35.
- Lamas CC, Rozental T, Bóia MN, Favacho AR, Kirsten AH, da Silva AP, de Lemos ER 2009. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* antibodies in human immunodeficiency

- virus-positive patients in Jacarepaguá, Rio de Janeiro, Brazil. *Clin Microbiol Infect* 15: 140-141.
- Lamas CC, Mares-Guia MA, Rozental T, Moreira N, Favacho ARM, Barreira J, Guterres A, Bóia MN, Lemos, ERS 2010. *Bartonella* spp. infection in HIV positive individuals their pets and ectoparasites in Rio de Janeiro, Brazil: Serological and molecular study. *Acta Trop* 115: 137-41.
- Lamas CC, Ramos RG, Lopes GQ, Santos MS, Golebiovski WF, Weksler C, Ferraiuoli GI, Fournier PE, Lepidi H, Raoult D 2013a. *Bartonella* and *Coxiella* infective endocarditis in Brazil: molecular evidence from excised valves from a cardiac surgery referral center in Rio de Janeiro, Brazil, 1998 to 2009. *Int J Infect Dis* 17: 65-6.
- Lamas CC, Oliveira Rd, Silva RG, Vicente LH, Almeida EB, Lemos ER, Bóia MN 2013b. Hantavirus infection in HIV positive individuals in Rio de Janeiro, Brazil: a seroprevalence study. *Braz J Infect Dis* 17:120-1.
- Lemos ER, Rozental T, Mares-Guia MA, Almeida DN, Moreira N, Silva RG, Barreira JD, Lamas CC, Favacho AR, Damasco PV 2011. Q fever as a cause of fever of unknown origin and thrombocytosis - first molecular evidence of *Coxiella burnetii* in Brazil. *Vector Borne Zoonotic Dis* 11: 85-87.
- Lemos ERS 2013. Rickettsioses. In: JR Coura (ed.). *Dinâmica das Doenças Infeciosas e Parasitárias*. Guanabara Koogan, São Paulo, vol. 2, p. 1626-1645.
- Lemos ERS & Silva MV 2013. Hantavírus. In: JR Coura (ed.). *Dinâmica das Doenças Infeciosas e Parasitárias*. Guanabara Koogan, São Paulo, vol. 2, p. 1885-1897.
- Li JR, Gong RY, Li YP, Bai Y, You F, Deng S 2010. Research on HIV/*Toxoplasma gondii* co-infection and cytokine levels among intravenous drug users. *Parasite Immunol* 32: 161-4.
- Lima DM, Sabino-Santos Junior G, Oliveira AC, Fontes RM, Colares JK, Araújo FM, Cavalcanti LP, da Fonseca BA, Figueiredo LT, Pompeu MM 2011. Hantavirus infection in suspected dengue cases from State of Ceará, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 44: 795-6.
- Lo SS, de Andrade JC, Condino ML, Alves MJ, Semeghini MG, Galvão Eda C 1991. Malaria in intravenous drug users associated with HIV seropositivity. *Rev Saude Publica* 25: 17-22.
- López-Zetina J, Kerndt P, Ford W, Woerhle T, Weber M 2001. Prevalence of HIV and hepatitis B and self-reported injection risk behavior during detention among street-recruited injection drug users in Los Angeles County, 1994-1996. *Addiction* 96: 589-95.

- MacDonald E, Arnesen TM, Brantsaeter AB, Gerlyng P, Grepp M, Hansen BÅ, Jonsrud K, Lundgren B, Mellegård H, Møller-Stray J, Rønning K, Vestrheim DF, Vold L 2013. Outbreak of wound botulism in people who inject drugs, Norway, October to November 2013. *Euro Surveill* 18.
- Machado AM, Machado AR, Moreli ML, Ribeiro BM, Figueiredo LT, Wolff JL 2011. Expression of recombinant Araraquara Hantavirus nucleoprotein in insect cells and its use as an antigen for immunodetection compared to the same antigen expressed in *Escherichia coli*. *Viol J* 8: 218.
- Madden A, Wodak A 2014. Australia's response to HIV among people who inject drugs. *AIDS Educ Prev* 26: 234-44.
- Magalhães RF, Pitassi LH, Salvadego M, de Moraes AM, Barjas-Castro ML, Velho PE 2008. *Bartonella henselae* survives after the storage period of red blood cell units: is it transmissible by transfusion? *Transfus Med* 18: 287-91.
- Malliori M, Sypsa V, Psychogiou M, Touloumi G, Skoutelis A, Tassopoulos N, Hatzakis A, Stefanis C 1998. A survey of bloodborne viruses and associated risk behaviours in Greek prisons. *Addiction* 93: 243-51.
- Manigold T, Vial P 2014. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Swiss Med Wkly* 144: 10p.
- Mares-Guia, MAMM. Estudo da febre Q em seres humanos, animais domésticos e artrópodes em uma área no Município de Itaboraí, Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ: Originalmente apresentada como dissertação de mestrado, Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), 2011.
- Marrie TJ 2010. Q Fever Pneumonia. *Infect Dis Clin N Am* 24: 27–41.
- Marrie TJ & Raoult D 2010. *Coxiella burnetii* (Q Fever). In: GL Mandell et al. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier Saunders, Philadelphia, Capítulo 189.
- Maticic M 2014. A national multidisciplinary healthcare network for treatment of hepatitis C in people who inject drugs in Slovenia. *BMC Infect Dis* 14: S6.
- McGill S, Rajs J, Hjelm E, Lindquist O, Friman G 2003. A study on forensic samples of *Bartonella* spp. antibodies in Swedish intravenous heroin addicts. *APMIS* 111: 507–13.
- Medved MM, Markotić A, Cebalo L, Turković B, Zupanc TA 2002. Haemorrhagic fever with renal syndrome in Croatia. *Lancet* 360: 415-6.
- Meekelenkamp JC, Schneeberger PM, Wever PC, Leenders AC 2012. Comparison of ELISA and indirect immunofluorescent antibody assay detecting *Coxiella burnetii*

- IgM phase II for the diagnosis of acute Q fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31: 1267-70.
- Mehta SH, Astemborski J, Kirk GD, Strathdee SA, Nelson KE, Vlahov D, Thomas DL 2011. Changes in blood-borne infection risk among injection drug users. *J Infect Dis* 203: 587-94.
- Mikolajczyk RT, Horn J, Prins M, Wiessing L, Kretzschmar M 2014. Trajectories of injecting behavior in the Amsterdam Cohort Study among drug users. *Drug Alcohol Depend*: 7p.
- Ministério da Saúde. 2013. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/hantavirose>>. Acesso em: 31 set. 2014, 14:00:00.
- Ministério da Saúde, 2013. Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55559/_p_boletim_2013_internet_pdf_p__51315.pdf>. Acesso em 12 de agosto de 2014 – 13:00:00.
- Montes M, Cilla G, Marimon JM, Diaz de Tuesta JL, Perez-Trallero E 1995. *Coxiella burnetii* infection in subjects with HIV infection and HIV infection in patients with Q fever. *Scand J Infect Dis* 27: 344-6.
- Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldmann H, Sanchez A, Childs JE, Zaki S, Peters 1993. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 262: 914-917.
- Nolan S, Dias Lima V, Fairbairn N, Kerr T, Montaner J, Grebely J, Wood E 2014. The impact of methadone maintenance therapy on hepatitis C incidence among illicit drug users. *Addiction*: 7p.
- Offerman SR, Schaefer M, Thundiyil JG, Cook MD, Holmes JF 2009. Wound botulism in injection drug users: time to antitoxin correlates with intensive care unit length of stay. *West J Emerg Med* 10: 251-6.
- Oliveira ML, Yoshida CF, Telles PR, Hacker MA, Oliveira SA, Miguel JC, do O KM, Bastos FI 2009. Trends in HCV prevalence, risk factors and distribution of viral genotypes in injecting drug users: findings from two cross-sectional studies. *Epidemiol Infect* 137: 970-9.
- Oliveira RC, Cordeiro-Santos M, Guterres A, Fernandes J, de Melo AX, João GA, Novais MA, Travassos da Rosa ES, Vasconcelos PF, Vilges de Oliveira S, de Albuquerque BC, de Lemos ER 2014a. Rio Mamoré virus and hantavirus pulmonary syndrome, Brazil. *Emerg Infect Dis* 20: 1568-70.

- Oliveira RC, Guterres A, Fernandes J, D'Andrea PS, Bonvicino C, Lemos ERS 2014b. Hantavirus reservoirs: current status in the world with an emphasis on data from Brazil. *Viruses* 6: 1929-73.
- Oliveira SA, Hacker MA, Oliveira ML, Yoshida CF, Telles PR, Bastos FI 2005. A window of opportunity: declining rates of hepatitis B virus infection among injection drug users in Rio de Janeiro, and prospects for targeted hepatitis B vaccination. *Rev Panam Salud Publica* 18: 271-7.
- Oliveira ML, Hacker MA, Oliveira SA, Telles PR, O KM, Yoshida CF, Bastos FI 2006. "The first shot": the context of first injection of illicit drugs, ongoing injecting practices, and hepatitis C infection in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica* 22: 861-70.
- Organização Mundial da Saúde – HIV/AIDS, Disponível em: <<http://www.who.int/hiv/topics/idu/en/>>. Acesso em 21 de outubro de 2014 – 11:00:00.
- Organização Mundial da Saúde 2012. Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75357/1/9789241504041_eng.pdf?ua=1>. Acesso em 21 de outubro de 2014 –13:00:00.
- Padula P, Edelstein A, Miguel SD, Lopez NM, Rossi CM, Rabinovich RD 1998. Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: molecular evidence for person-person transmission of Andes virus. *Virology* 241: 323-330
- Palmateer NE, Hope VD, Roy K, Marongiu A, White JM, Grant KA, Ramsay CN, Goldberg DJ, Ncube F 2013. Infections with spore-forming bacteria in persons who inject drugs, 2000-2009. *Emerg Infect Dis* 19: 29-34.
- Palmateer NE, Taylor A, Goldberg DJ, Munro A, Aitken C, Shepherd SJ, McAllister G, Gunson R, Hutchinson SJ 2014. Rapid decline in HCV incidence among people who inject drugs associated with national scale-up in coverage of a combination of harm reduction interventions. *PLoS One* 9: 14p.
- Peters CJ. California Encephalitis, Hantavirus Pulmonary Syndrome, and Bunyavirid Hemorrhagic Fever. In: Mandell GL et al. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010, 7th edition. Chapter 166.
- Petrucelli JL, Saboia AL 2013. Características Étnico-raciais da População - Classificações e identidades. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Volume 2.

- Pineda JA, Macías J, Morillas F, Fernandez-Ochoa J, Cara J, de La Rosa R, Mira JA, Martín-Sánchez J, González M, Delgado J, Acedo C, Lissen E 2001. Evidence of increased risk for *Leishmania infantum* infection among HIV-seronegative intravenous drug users from southern Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20: 354-7.
- Pineda JA, Martín-Sánchez J, Macías J, Morillas F 2002. *Leishmania* spp. infection in injecting drug users. *Lancet* 360: 950-1.
- Pinto Junior VL, Hamidad AM, Albuquerque Filho Dde O, dos Santos VM 2014. Twenty years of hantavirus pulmonary syndrome in Brazil: a review of epidemiological and clinical aspects. *J Infect Dev Ctries* 8: 137-42.
- Pons I, Sanfeliu I, Nogueras MM, Sala M, Cervantes M, Amengual MJ, Segura F 2008. Seroprevalence of *Bartonella* spp. infection in HIV patients in Catalonia, Spain. *BMC Infect Dis* 8: 58.
- Poulin C, Alary M, Lambert G, Godin G, Landry S, Gagnon H, Demers E, Morarescu E, Rochefort J, Claessens C 2007. Prevalence of HIV and hepatitis C virus infections among inmates of Quebec provincial prisons. *CMAJ* 177: 252-6.
- Prutsky G, Domecq JP, Mori L, Bebko S, Matzumura M, Sabouni A, Shahrour A, Erwin PJ, Boyce TG, Montori VM, Malaga G, Murad MH 2013. Treatment outcomes of human bartonellosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 17: 811-9.
- Que YA & Moreillon P 2011. Infective endocarditis. *Nat Rev Cardiol* 8:322-36.
- Ramos AJ, Vargas J, Fernández-Rivera J, Macías J, Mira JA, Pineda JA 2002. Prevalence of *Bartonella* spp. seropositivity in human immunodeficiency virus-infected and non infected intravenous drug abusers. *Med Clin (Barc)* 119: 565-7.
- Relatório da Comissão Global de Políticas sobre Drogas. 2011. Disponível em: <http://www.globalcommissionondrugs.org/wp-content/themes/gcdp_v1/pdf/Global_Commission_Report_Portuguese.pdf>. Acesso em: 21 out. 2014, 09:00:00.
- Riemann HP, Brant PC, Behymer DE, Franti CE 1975. *Toxoplasma gondii* and *Coxiella burnetii* antibodies among Brazilian slaughterhouse employees. *Am J Epidemiol* 102: 386-93.
- Rodolico C, Barca E, Fenicia L, Anniballi F, Sinardi AU, Girlanda P 2010. Wound botulism in drug users: a still underestimated diagnosis. *Neurol Sci* 31: 825-7.
- Rostad CA, McElroy AK, Hilinski JA, Thompson MP, Drew CP, Denison AM, Zaki SR, Mahle WT, Rogers J, Abramowsky CR, Shehata B 2012. *Bartonella henselae*-

- mediated disease in solid organ transplant recipients: two pediatric cases and a literature review. *Transpl Infect Dis* 14: 71-81.
- Rozenbaum T, Mascarenhas LF, Rozenbaum R, Gomes R, Mattos GS, Magno CC, Almeida DN, Rossi MI, Favacho AR, de Lemos ER 2012. *Coxiella burnetii*, the agent of Q fever in Brazil: its hidden role in seronegative arthritis and the importance of molecular diagnosis based on the repetitive element IS1111 associated with the transposase gene. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 107: 695-697.
- Ruan Y, Liang S, Zhu J, Li X, Pan SW, Liu Q, Song B, Wang Q, Xing H, Shao Y 2013. Evaluation of harm reduction programs on seroincidence of HIV, hepatitis B and C, and syphilis among intravenous drug users in southwest China. *Sex Transm Dis* 40: 323-8.
- Santos VM, Sá DA, Martins RR, Paz BC, Oliveira ER, Barcelos MS 2010. Hantavirus pulmonary syndrome coexistent with Dengue. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 52: 249-51.
- Schroeter M, Alpers K, Van Treeck U, Frank C, Rosenkoetter N, Schaumann R 2009. Outbreak of wound botulism in injecting drug users. *Epidemiol Infect* 137: 1602-8.
- Siciliano RF, Strabelli TM, Zeigler R, Rodrigues C, Castelli JB, Grinberg M, Colombo S, da Silva LJ, Mendes do Nascimento EM, Pereira dos Santos FC, Uip DE 2006. Infective endocarditis due to *Bartonella* spp. and *Coxiella burnetii*: experience at a cardiology hospital in São Paulo, Brazil. *Ann N Y Acad Sci* 1078: 215-22.
- Siciliano RF, Ribeiro HB, Furtado RH, Castelli JB, Sampaio RO, Santos FC, Colombo S, Grinberg M, Strabelli TM 2008. Endocarditis due to *Coxiella burnetii* (Q fever): a rare or underdiagnosed disease? Case report. *Rev Soc Bras Med Trop* 41:409-12.
- Silva MV, Vasconcelos MJ, Hidalgo NT, Veiga AP, Canzian M, Marotto PC, De Lima VC 1997. Hantavirus pulmonary syndrome. Report of the first three cases in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 39: 231-234.
- Slater LN, Welch DF. *Bartonella*, including cat-scratch disease. In: Mandell GL et al. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010, 7th edition. Chapter 235.
- Small W, Kain S, Laliberte N, Schechter MT, O'Shaughnessy MV, Spittal PM 2005. Incarceration, addiction and harm reduction: inmates experience injecting drugs in prison. *Subst Use Misuse* 40: 831-43.
- Solomon SS, Celentano DD, Srikrishnan AK, Vasudevan CK, Murugavel KG, Iqbal SH, Anand S, Kumar MS, Latkin C, Solomon S, Mehta SH 2010. Low incidences of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection and declining risk

- behaviors in a cohort of injection drug users in Chennai, India. *Am J Epidemiol* 172: 1259-67.
- Souza AM, Almeida DNP, Guterres A, Gomes R, Favacho ARM, Moreira NS, Maia LMP, Rozental T, Torres Filho RA, Cerqueira AMF, Lemos ERS, Almosny NRP 2010. Bartonelose: análise molecular e sorológica em gatos do Rio de Janeiro – Brasil. *R bras Ci Vet* 17: 7-11.
- Staggemeier R, Venker CA, Klein DH, Petry M, Spilki FR, Cantarelli VV 2010. Prevalence of *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* in cats in the south of Brazil: a molecular study. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 105: 873-878.
- Stark K, Herrmann U, Ehrhardt S, Bienzle U 2006. A syringe exchange programme in prison as prevention strategy against HIV infection and hepatitis B and C in Berlin, Germany. *Epidemiol Infect* 134: 814-9.
- Teixeira BR, Loureiro N, Strecht L, Gentile R, Oliveira RC, Guterres A, Fernandes J, Mattos LH, Raboni SM, Rubio G, Bonvicino CR, dos Santos CN, Lemos ER, D'Andrea PS 2014. Population ecology of hantavirus rodent hosts in southern Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 91: 249-57.
- Topp L, Iversen J, Baldry E, Maher L, Collaboration of Australian NSPs 2013. Housing instability among people who inject drugs: results from the Australian needle and syringe program survey. *J Urban Health* 90: 699-716.
- United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report 2014.
- Vaheri A, Strandin T, Hepojoki J, Sironen T, Henttonen H, Mäkelä S, Mustonen J 2013. Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Nat Rev Microbiol* 11: 539-50.
- Van Schaik EJ, Chen C, Mertens K, Weber MM, Samuel JE 2013. Molecular pathogenesis of the obligate intracellular bacterium *Coxiella burnetii*. *Nat Rev Microbiol* 11:561-73.
- Vargens RW, Cruz MS, dos Santos MA 2011. Comparison between crack and other drugs abusers in a specialized outpatient facility of a university hospital. *Rev Lat Am Enfermagem* 19: 804-12.
- Vermeulen MJ, Verbakel H, Notermans DW, Reimerink JH, Peeters MF 2010. Evaluation of sensitivity, specificity and cross-reactivity in *Bartonella henselae* serology. *J Med Microbiol* 59: 743-5.
- Walsh N, Verster A, Rodolph M, Akl EA 2014. WHO guidance on the prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. *Int J Drug Policy* 25: 363-71.
- Watson DC, Sargianou M, Papa A et al 2013. Epidemiology of hantavirus infections in humans: a comprehensive, global overview. *Crit Rev Microbiol* 40(3): 261-72

- Werner SB, Passaro D, McGee J, Schechter R, Vugia DJ 2000. Wound botulism in California, 1951-1998: recent epidemic in heroin injectors. *Clin Infect Dis* 31: 1018-24.
- Yu XJ, Tesh RB 2014. The Role of Mites in the Transmission and Maintenance of Hantaan Virus (Hantavirus: Bunyaviridae). *J Infect Dis*: 7p.
- Zaller N, Mazhnaya A, Larney S, Islam Z, Shost A, Prokhorova T, Rybak N, Flanigan T 2014. Geographic variability in HIV and injection drug use in Ukraine: Implications for integration and expansion of drug treatment and HIV care. *Int J Drug Policy*: 6p.
- Zamani S, Kihara M, Gouya MM, Vazirian M, Nassirimanesh B, Ono-Kihara M, Ravari SM, Safaie A, Ichikawa S 2006. High prevalence of HIV infection associated with incarceration among community-based injecting drug users in Tehran, Iran. *J Acquir Immune Defic Syndr* 42: 342-6.
- Zupan S, Poljak M, Avsic-Zupanc T 2003. Prevalence of *Bartonella* infections in Slovenian intravenous drug users. *Ann N Y Acad Sci* 990: 414-8.

10. ANEXOS

10.1 – Anexo 1: Folha de Aceitação do Projeto pelo CEP

Em 1 de abril de 2014 15:27, Jose Henrique Pilotto <pilotto@ioc.fiocruz.br> escreveu:

Olá Elba,

A documentação para submissão da emenda está OK, só precisa ser assinada e enviada para o CEP sem o número do CAAE, pode ser por e-mail. O projeto não tem Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE), porque é anterior ao funcionamento da Plataforma Brasil.

Vamos proceder a aprovação da emenda imediatamente.

Abraço,

Pilotto

--

Jose Henrique Pilotto, M.D.,Ph.D
Coordenador do CEP Fiocruz/IOC
Laboratório de AIDS e Imunologia Molecular
Instituto Oswaldo Cruz
Fundação Oswaldo Cruz
Tel: [+ 55 21 38658106](tel:+552138658106)
Mobile: [+ 55 21 81829797](tel:+552181829797)

EMENDA

Título da Pesquisa: Estudo multicêntrico de OMS-II, Brasil. Inquérito epidemiológico - risco da infecção pelo HIV e hepatites virais entre usuários de drogas e transições de vias de uso de cocaína.

Número CAAE: não tem

Pesquisador Responsável: Francisco Inácio Bastos

Última Modificação: sem dado

Data de Aprovação: 07/06/1999

Tipo de Submissão Situação da Pesquisa: Emenda

Justificativa da Emenda:

O aumento do consumo de drogas ilícitas na atualidade vem acompanhada não apenas do impacto social e econômico, como também na saúde. Embora seja de conhecimento que os usuários de drogas ilícitas endovenosas (UDIE) apresentam maior susceptibilidade a infecções por diversos agentes infecciosos, devido ao uso da droga e a subsequente imunossupressão, os estudos correlacionado consumo de drogas à infecção se resumem praticamente à infecção pelos vírus da imunodeficiência adquirida e das hepatites B e C.

Assim, no contexto das possíveis causas de infecção em pacientes usuários de drogas injetáveis ilícitas, que não sejam os agentes virais das hepatites e hiv, considerando o risco de maior exposição a agentes transmitidos por artrópodes e reservatórios vertebrados, é possível identificar alguns estudos que confirmam a necessidade se investigar infecção por outros agentes sejam bactérias como *Bartonella* sp, *Rickettsia* sp, *Borrelia*, e *Coxiella burnetii*, protozoários como *Babesia* e *Toxoplasma gondii*, além dos arenavírus e hantavírus (Gray et al 1995, McGill et al, 2003; Zupan et al, 2003; Comer et al, 1996, 1999, 2001; Houpijian P & Raoult D, 2005; Que & Moreillon P, 2011, Boschini et al, 1999)

Consideradas zoonoses de amplo espectro clínico mundialmente dispersas, com exceção da bartonelose por *Bartonella bacilliformis*, as bartonclases são causadas principalmente pelas espécies *Bartonella hensalae* e *Bartonella quintana*. A doença da arranhadura do gato é a sua manifestação mais frequente e a endocardite, a mais grave e de difícil tratamento. Estudos de seroprevalência de infecção por bartonela em UDIE

têm demonstrado taxas de 37 até 45%, na dependência da localidade (McGill et al, 2003; Zupan et al, 2003; Comer et al, 2001; Comer et al, 1996).

Em relação ao agente da febre Q, *C. burnetii*, uma zoonose de amplo espectro clínico, também associado com endocardite, pneumonia e hepatite, estudo conduzido por Boschini e colaboradores demonstrou uma soroprevalência de 33%, reforçando a necessidade de mais pesquisas (Boschini et al, 1999).

Com o objetivo de complementar a investigação de infecção por outros agentes, anticorpos anti-arenavírus, hantavírus, borrelia e babesia serão pesquisados assim como anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* (Childs et al 1991; Khabbuz et al 1994, Bailey & Brown, 1991, Li et al 2010). Em relação à infecção por *T. gondii*, o estudo realizado por Bailey e Brown em 1991 demonstrou que usuários de droga intravenosa apresentam maior prevalência de anticorpos do que a população geral.

Diante do exposto e levando em consideração que o projeto foi originalmente desenvolvido no final da década de 1990 e constituído por amostras biológicas sem identificação pessoal, a proposta, com a autorização do coordenador (anexo), é somente investigar, retrospectivamente, a eventual presença dos referidos patógenos nas amostras biológicas estocadas, sem a função de fornecer diagnóstico individual, já que as amostras que compõem a soroteca não são, como informado previamente, identificadas.

Referências

Bailey JA, Brown LS Jr. 1999. Serologic investigations in a New York City cohort of parenteral drug users J Natl Med Assoc; 82(6):405-8.

Boschini A, Di Perri G, Legnani D, Fabbri P, Ballarini P, Zucconi R, Boros S, Rezza G 1999. Consecutive epidemics of Q fever in a residential facility for drug abusers: impact on persons with human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis. 28(4):866-72.

Childs JE, Glass GE, Ksiazek TG, Rossi CA, Oro JG, Leduc JW, 1991. Human-rodent contact and infection with lymphocytic choriomeningitis and Seoul viruses in an inner-city population Am J Trop Med Hyg. 44(2):117-21

Comer JA, Diaz T, Vlahov D, Monterroso E, Childs JE 2001. Evidence of rodent-associated *Bartonella* and *Rickettsia* infections among intravenous drug users from Central and East Harlem, New York City. *Am J Trop Med Hyg.*;65(6):855-60.

Comer JA, Flynn C, Regnery RL, Vlahov D, Childs JE 1996. Antibodies to *Bartonella* species in inner-city intravenous drug users in Baltimore, Md. *Arch Intern Med.*156(21):2491-5.

Comer JA, Tzianabos T, Flynn C, Vlahov D, Childs JE 1999. Serologic evidence of rickettsialpox (*Rickettsia akari*) infection among intravenous drug users in inner-city Baltimore, Maryland. *Am J Trop Med Hyg.*60(6):894-8.

Gray GC, Rodier GR, Matras-Maslin VC, Honein MA, Ismail EA, Botros BA, Soliman AK, Merrell BR, Wang SP, Grayston JT 1995. Serologic evidence of respiratory and rickettsial infections among Somali refugees. *Am J Trop Med Hyg.* 52(4):349-53.

Khabbaz RF, Ksiazek TG, Caiaffa WT, Rollin PE, Taylor E, Vlahov D, 1994. Seoul hantavirus seropositivity among injecting drug users in Baltimore. *J Infect Dis.* 170(6):1636-7.

Li JR, Gong RY, Li YP, Bai Y, You F, Deng S, 2010. Research on HIV/*Toxoplasma gondii* co-infection and cytokine levels among intravenous drug users *Parasite Immunol.* 2010; 32(2):161-4.

McGill S, Rajs J, Hjelm E, Lindquist O, Friman G 2003. A study on forensic samples of *Bartonella* spp. Antibodies in Swedish intravenous heroin addicts. *APMIS* 111(4):507-13

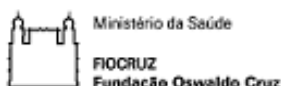
Que YA & Moreillon P 2011. Infective endocarditis. *Nat Rev Cardiol.*8(6):322-36.

Zupan S, Poljak M, Avsic-Zupanc T 2003. Prevalence of *Bartonella* infections in Slovenian intravenous drug users. *Ann N Y Acad Sci.* 990:414-8.

Em 01/04/2014


Elba Regina Sampaio de Lemos

ANEXO



Rio de Janeiro, 19 de março de 2014

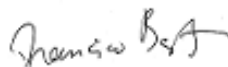
Ao CEP do Instituto Oswaldo Cruz - FIOCRUZ

Na qualidade de Investigador Principal do "Projeto Brasil: Estudo Multicêntrico em Usuários de Drogas Injetáveis em 5 cidades brasileiras", originalmente desenvolvido no final da década de 1990, com financiamento do Ministério da Saúde, e apoio do Organização Mundial da Saúde e da FAPERJ, autorizo a pesquisadora Dra. Elba Regina Sampaio de Lemos, Chefe do Laboratório de Hantavírus e Rickettsioses, a analisar as amostras biológicas, não identificadas, que compõem a soroteca do referido projeto com relação aos patógenos listados a seguir:

- Agentes etiológicos da febre maculosa, febre Q, hantelose, borreliose, babesiose, hepatite e toxoplasmosose.


No contexto da dissertação de Anamaria Vaz, aluna do Curso de Pós-graduação em Medicina Tropical.

Uma vez que se trata de estudo seccional conduzido há quase duas décadas, com uma soroteca sem identificação pessoal, as novas análises não têm função de fornecer diagnóstico individual, mas tão-somente investigar, retrospectivamente, a eventual presença dos referidos patógenos nas amostras biológicas estocadas.



Francisco Inácio Bastos
Pesquisador Titular da Fundação Oswaldo Cruz/Pesquisador IA do CNPq
Investigador Principal

10.2 – Anexo 2: Resumo Publicado no Anais do 50º Congresso de Medicina Tropical

	
Prezado(a) Sr(a). ANAMARIA SZRAJBMAN VAZ DA SILVA,	
A Comissão de Temas Livres do L CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, tem o prazer de informar que seu trabalho abaixo especificado foi classificado para apresentação na forma de pôster.	
Atenciosamente,	
COMISSÃO ORGANIZADORA	
DADOS DO TRABALHO	
Título: SOROPREVALÊNCIA DE COXIELLA BURNETII E FATORES ASSOCIADOS EM USUÁRIOS DE DROGAS ILÍCITAS ENDOVENOSAS NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO ENTRE OS ANOS DE 1999 A 2001 – RESULTADOS PRELIMINARES.	Instituição: INSTITUTO OSWALDO CRUZ - FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
Área Temática: b) Doenças por bactérias	Situação: Aprovado (Pôster)
Autor Principal: ANAMARIA SZRAJBMAN VAZ DA SILVA	Outros Autores: TATIANA ROZENTAL BURDMAN RAPHAEL GOMES DA SILVA FRANCISCO INACIO PINKUSFELD MONTEIRO BASTOS MARIA DE LOURDES AGUIAR OLIVEIRA ELBA REGINA SAMPAIO DE LEMOS
Apresentadores: ANAMARIA SZRAJBMAN VAZ DA SILVA	
Informações da Apresentação: Data da Apresentação: 29/08/2014	