



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DA AMAZÔNIA (UFRA)

INSTITUTO DA SAÚDE E PRODUÇÃO ANIMAL (ISPA)

CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

INDIANA CORREA NOGUEIRA

**OCORRENCIA DA HANTAVIROSE NO ESTADO DO PARÁ NO ANO DE 2005
A 2017 , NOVA ZOONOSE**

BELÉM/PA

2019

INDIANA CORREA NOGUEIRA

**OCORRENCIA DA HANTAVIROSE NO ESTADO DO PARÁ NO ANO DE 2005
A 2017 , NOVA ZOONOSE**

Trabalho de Conclusão de curso
para obtenção do título de
Bacharel em Medicina Veterinária.

Área de concentração: Zoonoses e
Saúde Pública.

Orientador: Prof. Dr. Raimundo
Nelson Souza da Silva.

BELÉM

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Bibliotecas da Universidade Federal Rural da Amazônia
Gerada automaticamente mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

N778o Nogueira, Indiana Correa
 Ocorrência da Hantavirose no Estado do Pará no ano de 2005 a 2017, Nova Zoonose : Zoonoses e
 Saúde Publica / Indiana Correa Nogueira. - 2019.
 46 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Curso de Medicina Veterinária, Campus
Universitário de Belém, Universidade Federal Rural da Amazônia, Belém, 2019.
Orientador: Prof. Dr. Raimundo Nelson Souza da Silva

1. HANTAVIROSE. 2. NOVA ZOONOSE. 3. SAÚDE PÚBLICA. 4. ROEDORES SILVESTRES. 5.
HANTAVIRUS. I. Souza da Silva, Raimundo Nelson , *orient.* II. Título

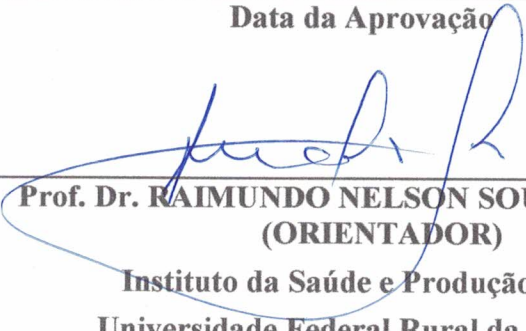
CDD 613.098115

INDIANA CORREA NOGUEIRA
OCORRENCIA DA HANTAVIROSE NO ESTADO
DO PARÁ NO ANO DE 2005 A 2017, NOVA
ZOONOSE

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de
graduação em Medicina Veterinária na Universidade Federal
Rural da Amazônia como requisito básico para obtenção do
título de bacharel em Medicina Veterinária.

13/11/2019

Data da Aprovação



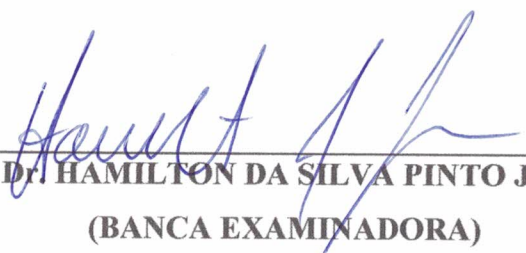
Prof. Dr. RAIMUNDO NELSON SOUZA DA SILVA
(ORIENTADOR)

Instituto da Saúde e Produção Animal
Universidade Federal Rural da Amazônia



Prof. Dra. ANDREA MARIA GOES NEGRÃO
(BANCA EXAMINADORA)

Instituto da Saúde e Produção Animal
Universidade Federal Rural da Amazônia



Prof. Dr. HAMILTON DA SILVA PINTO JÚNIOR
(BANCA EXAMINADORA)

Instituto de Saúde e Produção Animal
Universidade Federal Rural da Amazônia

SUMÁRIO

RESUMO.....	4
ABSTRACT.....	5
INTRODUÇÃO	6
1. REVISÃO DE LITERATURA	7
1.1. HISTÓRICO DA HANTAVIROSE.....	9
1.2. HANTAVIROSE NO MUNDO	11
1.3. HANTAVIROSE NO BRASIL.....	12
1.4. HANTAVIROSE NO PARÁ.....	13
1.5. ETIOLOGIA.....	13
1.6 RESERVATÓRIOS	14
1.7. HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA.....	15
1.8. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.....	17
1.9. FATORES DE RISCO PARA OCORRENCIA DA HANTAVIROSE.....	18
1.9.1. Fenômeno da ratada.....	19
1.9.2. Atividades agrícolas	20
1.9.4. Construções inadequadas e crescimento urbano	21
1.9.5. Atividades domésticas	22
1.9.6 Atividades de lazer.....	23
1.9. SISTEMA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA HANTAVIROSE (SVEH).....	23
2. OBJETIVOS.....	29
3. METODOLOGIA.....	29
4. RESULTADOS	30
5. CONCLUSÃO.....	36
6. REFERENCIAS.....	3

RESUMO

A Hantavirose é uma zoonose pouco conhecida, entretanto já existe o relato da ocorrência e comprovação, desta doença no Estado do Pará, por se tratar de enfermidade de circulação no meio rural em função do seu modo de transmissão por roedores silvestres, e as peculiaridades das atividades do nosso agronegócio, como exploração de madeira, pecuária, garimpos etc, é necessário um estudo mais aprofundado sobre ela e também uma divulgação das possibilidades de sua ocorrência, associado a tudo isso ainda observamos um grande desconhecimento dos profissionais da saúde acerca da enfermidade e difícil diagnóstico, visto que cursa com sintomas pouco específicos na fase inicial, Não existe tratamento específico. São adotados procedimentos gerais de suporte, como hidratação, controle da pressão e alívio sintomático é possível que o número de casos estejam sub estimados, em especial no Pará, onde apenas 4 municípios possuem casos com circulação comprovada, sendo importante maiores investigações acerca da epidemiologia da enfermidade Alguns destes municípios não possuem estrutura necessária ao atendimento do paciente, justificando-se o deslocamento dos mesmos para um melhor atendimento. Os sintomas da doença aparecem de 4 a 60 dias após a contaminação. No Pará, a média é de 15 dias para o aparecimento dos primeiros sintomas que são: febre, dor de cabeça, mal estar geral, dores no corpo, tosse seca, dificuldade respiratória que aparece rapidamente, “da noite para o dia”.

O hantavírus é eliminado através da saliva, fezes ou urina dos roedores. Essas secreções secam e misturam-se à poeira do ar. A principal forma de infecção ocorre quando a pessoa inala poeira em ambientes onde o vírus esteja presente, principalmente, locais fechados. Estima-se que para cada caso novo confirmado, 05 outros casos aconteceram sem registro, o que pode estar elevando sobremaneira o percentual de óbitos sem assistência médica nas áreas rurais. A falta de suporte para o primeiro atendimento em tempo tem acarretado muitos óbitos o que poderia ser facilmente evitado com uma anamnese mais cuidadosa e atenção à evolução do quadro clínico do paciente.

Hantavirose,hantavírus,sáude publica,zoonose,roedores

ABSTRACT

Hantavirus is a little known zoonosis, however there is already a report of the occurrence and confirmation of this disease in the State of Pará, because it is a disease of circulation in rural areas due to its mode of transmission by wild rodents, le peculiarities of The activities of our agribusiness, such as logging, livestock, gold mining, etc., are necessary to further study it and also to disclose the possibilities of its occurrence. In addition, we observe a great lack of knowledge of health professionals about the disease and It is difficult to diagnose, as it has poor symptoms at an early stage. There is no specific treatment. General supportive procedures are adopted, such as hydration, pressure control and symptomatic relief. It is possible that the number of cases is underestimated, especially in Pará, where only 4 municipalities have cases with proven circulation. disease Some of these municipalities do not have the necessary structure for patient care, justifying their displacement for better care.

Symptoms of the disease appear 4 to 60 days after contamination. In Pará, the average is 15 days for the onset of the first symptoms that are: fever, headache, general malaise, body aches, dry cough, rapid breathing difficulty, "overnight."

Hantavirus is eliminated through rodent saliva, feces or urine. These secretions dry out and mix with the dust in the air. The main form of infection occurs when a person inhales dust in environments where the virus is present, especially indoors. It is estimated that for each confirmed new case, 05 other cases occurred without registration, which may be greatly increasing the percentage of deaths without medical care in rural areas.

The lack of support for first time care has led to many deaths, which could easily be avoided with a more careful history and attention to the evolution of the patient's clinical condition.

INTRODUÇÃO

Hantavirose é uma Doença febril aguda, grave, com alta letalidade, cujo nome tem origem no rio “Hantan” na Coréia, onde vários soldados americanos adoeceram durante a guerra dos anos 50. A doença se manifesta sob a forma renal, com febre hemorrágica, na Europa e Ásia e sob a forma Pulmonar, nas Américas. É uma doença de caráter agudo com manifestações clínicas semelhantes à de outros agravos comuns em nossa região (Dengue, Influenza, Leptospirose, Pneumonias virais, bacterianas, fungicas e atípicas, Histoplasmosse, Malária, Febre Amarela, Hepatite e outras), porém, quando não diagnosticada precocemente, evolui rapidamente para a forma grave e nesse estágio exige que o serviço de saúde disponha de uma estrutura especial para o atendimento dos pacientes. Foram revistos diferentes aspectos da síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus, uma doença emergente transmitida pela inalação das excretas de roedores silvestres e que ocorre principalmente em indivíduos que têm contato com o meio rural e com estes animais. Trata-se de doença grave, com letalidade acima de 50%, que leva à insuficiência respiratória e ao choque. A terapia de suporte ventilatório e cardiovascular deve ser precocemente instituída, preferencialmente em unidades de terapia intensiva. A presença de edema pulmonar exige cuidados de ventilação precoces. Apesar dos pacientes apresentarem-se em choque, deve-se ter cuidados com a infusão de líquidos para que não se agrave o edema pulmonar. É necessário informar os profissionais de saúde sobre a doença, considerando que muitos casos devem passar despercebidos. O diagnóstico laboratorial de hantavirose acessível e rápido precisa ser implementado e para tanto, precisa-se de pesquisas desenvolvendo métodos diagnósticos sensíveis e confiáveis. O controle da doença exige envolvimento de múltiplos profissionais visando conhecer sua história natural, a biologia do reservatório e a do vírus. É uma zoonose emergente que preocupa as autoridades sanitárias de todo o mundo. Sua ocorrência deve-se principalmente a alterações ecológicas, como o desmatamento, mudanças nos ecossistemas associados ao comportamento econômico, social e cultural do homem, aliados à crescente expansão da fronteira agrícola. A virose surge como um importante problema de Saúde Pública na zona rural. (SESPA 2018)

No Pará, o primeiro registro do agravo ocorreu no ano de 1995, em uma área de garimpo, da localidade de Castelo dos Sonhos (Município de Altamira). A partir de

2005, houve aumento significativo de casos em áreas onde ocorreu impacto ambiental devido a ocupação e exploração desordenada do homem na floresta, transformando-a em áreas de plantio e criação extensiva de animais de produção. Depois de 2005 os casos tornaram-se mais frequentes em um curto espaço de tempo, acometendo pessoas de uma mesma família ou famílias de localidades próximas, configurando-se em surtos, e a partir daí a doença foi classificada como endêmica na Região Oeste do Estado. (SESPA,2018)

1. REVISÃO DE LITERATURA

A hantavirose é uma zoonose distribuída em todo o mundo, e no continente Americano é considerada emergente (ACHA PN,2003) O agente etiológico é um vírus da família Bunyaviridae e possui diferentes variantes distribuídas mundialmente. Os roedores murídeos são os hospedeiros e reservatórios naturais do hantavírus. A transmissão entre os roedores é horizontal. Roedores infectados não desenvolvem o quadro clínico da doença e, embora haja produção de anticorpos contra o agente, o vírus continua a ser eliminado pelas fezes, urina e saliva dos animais durante toda a vida (BRASIL,2013).Nos humanos a transmissão da hantavirose ocorre a partir da exposição a aerossóis de secreções/excreções de roedores infectados (ACHA PN et al 2003). Após o contato com o hantavírus, o período de incubação pode ser de até 60 dias, sendo este em média, duas ou três semanas (BRASIL,2016). A doença apresenta quatro fases clínicas distintas: prodrômica, cardiopulmonar, diurética e de convalescença. As manifestações clínicas no quadro inicial incluem febre, astenia e cefaleia (BRASIL, 2013.) A detecção precoce e a adoção de condutas adequadas de tratamento da hantavirose são fundamentais para o sucesso da vigilância e do controle desse agravo em face de sua alta letalidade (Elkhoury et al 2016) O teste sorológico IgM para detecção laboratorial da doença é usualmente considerado padrão ouro para o diagnóstico de rotina, uma vez que cerca de 95% dos indivíduos apresentam níveis de IgM detectáveis no início dos sintomas. Pode-se, também, utilizar a imunohistoquímica (particularmente indicada nos casos de óbitos) e o RT-PCR, sendo estes considerados exames complementares para fins de pesquisa (BRASIL, 2013). Não existe tratamento específico e o manejo clínico adequado do indivíduo deve ser prontamente instituído mesmo em casos suspeitos. Casos que evoluam para a segunda fase da doença,

cardiopulmonar, necessitam de internação em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), sendo o tratamento de suporte a principal medida terapêutica. A eficácia de tratamentos medicamentosos no tratamento da hantavirose, em particular a Ribavirina, ainda não está totalmente estabelecida (ENRIA DAM,2004). A letalidade da hantavirose nas Américas varia entre 11% e 50% (KRUGER DH et al 2013). Ainda que seja uma doença com potencial alto de gravidade, ações específicas são capazes de reduzir sua letalidade. No Chile, a letalidade foi reduzida de 60% para cerca de 30% entre os casos de hantavirose por ano a partir de treinamentos e informação sobre a doença, ocasionando melhora no diagnóstico oportuno e na intervenção adequada durante o tratamento do indivíduo (MANIGOLD T,2014). No Brasil, os primeiros registros de casos de hantavirose ocorreram no Estado de São Paulo em 1993 e, deste então, casos foram detectados em várias partes do país: Pará (1995), Bahia (1996), Rio Grande do Sul e Minas Gerais (1998), Mato Grosso, Paraná, Rio Grande do Norte e Santa Catarina (1999), Goiás e Maranhão (2000), e Amazonas, Rondônia e Distrito Federal (2004), Mato Grosso do Sul (2012), Rio de Janeiro (2015) (BRASIL 2016). Já foram identificadas nove variantes de hantavírus no país, sendo sete associadas com a Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus - SCPH (Araraquara, Juquitiba, Castelo dos Sonhos, Anajatuba, Laguna Negra, Paranoá e Rio Mamoré) e duas (Rio Mearim e Jaborá) detectadas até o momento apenas em roedores (MELO-SILVA CR et al 2009). Em 2012, Elkhoury et al. realizaram o primeiro estudo contendo análises do histórico clínico dos casos de hantavirose e de fatores prognósticos para o óbito causados pela doença no Brasil. Os autores descrevem que no período de 1993 a 2006, a letalidade média anual por hantavirose no Brasil foi de 39,3% sendo esta semelhante à observada nos anos de 2012 a 2014 (35,7%) (BRASIL,2016.). Mais recentemente, em um estudo transversal, Menezes et al. (KRÜGER DH,2001) identificaram persistência da alta letalidade da doença, associada principalmente com insuficiência respiratória no Estado de Goiás. Em um estudo de caso-controle, com descrição dos fatores de risco associados ao óbito por hantavirose no Brasil, Willemann e Oliveira (WILLEMANN MCA,2014) observaram importantes variações de letalidade entre as regiões do país. Esse resultado apontou a necessidade de estudos mais específicos para determinar quais os fatores podem estar envolvidos no risco de morrer por hantavirose em cada localidade. A alta letalidade conferida pela gravidade e caráter agudo da hantavirose justifica a necessidade de realizar estudos que descrevam o perfil epidemiológico dos óbitos por hantavirose e analisa os fatores que podem estar envolvidos nos altos valores de

letalidade no Brasil. Portanto, o presente trabalho teve como objetivos iniciais descrever os óbitos por hantavirose e analisar os fatores associados ao óbito ao óbito por essa doença no Brasil. Os resultados deste estudo tem o intuito de subsidiar intervenções da vigilância epidemiológica, assim como medidas de prevenção desses desfechos e promover o manejo clínico adequado para reduzir a letalidade da doença.

1.1. HISTÓRICO DA HANTAVIROSE

Os hantavírus podem causar duas doenças em humanos: a FHRS-Febre Hemorrágica com Síndrome Renal, causada por vírus chamados “Hantavírus do Velho mundo, Europa e Ásia. E a SCPH – Síndrome cardiopulmonar por hantavírus, causada por vírus do “Novo Mundo”, Américas (Figura 1).



Figura1. Distribuição geográfica de variantes de hantavírus patogênicas e as principais patologias associadas com humanos. Legenda: HCPS = Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus; HFRS =Febre Hemorrágica com Síndrome Renal; NE = Nefropatia Endêmica Fonte: (Manigold & Vial,2014.)

O histórico da Hantavirose aparentemente remete à década de 50. Entre 1951 a 1954, soldados americanos, que lutavam na Guerra da Coreia apresentavam sintomas de uma doença (incluindo febre, mialgia, dor de cabeça e manifestações hemorrágicas, podendo levar ao choque e acometimento renal) que posteriormente seria chamada de febre hemorrágica coreana. Após anos de pesquisa, foi noticiada a detecção do primeiro

hantavírus denominado Hantaan. Este nome foi dado em referência ao rio no Sul da Coreia, no qual o referido vírus foi isolado de um roedor silvestre, *Apodemus Agrarius* (OPAS Et al 2014). Adotado pela Organização Mundial de Saúde em 1983, o termo Febre Hemorrágica com Síndrome Renal (FHSR), sugerido por Gajdusek, em 1962, seria então designado para infecções clínicas por Hantavírus em toda a Eurásia (WHO,1983). A FHSR pode ser causada por quatro variantes do hantavírus: Seoul (SEO), podendo ser transmitida em todo o mundo, Hantaan (HTN) no Extremo Oriente e Puumala (PUU), na Rússia e Europa Ocidental, além de Dobrava (DOB) na Europa Central e Oriental (CLEMENT JP,2001). Nas Américas, mesmo com informações sobre circulação viral em roedores, (LeDuc JW et al 1986) apenas na década de 1990 a doença foi reconhecida em humanos. Em maio de 1993, um surto de uma doença semelhante à gripe seguido pelo rápido aparecimento de insuficiência respiratória sem explicação foi notificado em uma região semi-árida do Sudoeste dos Estados Unidos da América (EUA), denominada Four Corners, situada entre o Arizona, Novo México, Colorado e Utah. O surto inicialmente restrito a uma comunidade de índios Navajos chamou a atenção das autoridades da região por ter uma alta letalidade (80%) e atingir indivíduos jovens e previamente saudáveis (DUCHIN JS et al 1994). Em Four Corners, EUA, no inverno entre 1991 e 1992, devido ao fenômeno El Niño, houve chuvas intensas nessa região que é habitualmente seca, promovendo grande crescimento da vegetação, e alimentação abundante para os roedores. A partir dessa disponibilidade de alimento, associada à alta capacidade reprodutiva dos roedores houve um crescimento na população destes animais silvestres, favorecendo o contato com os humanos, aumentando assim o número de casos da doença e óbitos inexplicáveis (MERTZ GJ et al, 1998). Nessa ocasião, os resultados dos testes laboratoriais a partir de amostras de soro e tecido de vários indivíduos sugeriram uma infecção aguda com uma nova espécie de hantavírus. Portanto, a existência, testes laboratoriais específicos permitiram um rápido progresso na compreensão da hantavirose nas Américas e confirmou, de fato, que havia uma nova doença, a síndrome cardiopulmonar por hantavírus (SCPH) (PETERS CJ et al 2002). Após isolar o vírus de um roedor silvestre, *Peromyscus maniculatus*, o agente etiológico da HPS, inicialmente denominado Four Corners e Muerto Canyon, foi denominado, então, de Sin Nombre (SNV) (CHILDS JE,1994). Também no ano de 1993, houve o registro dos três primeiros casos de hantavirose no Brasil. Estes ocorreram no município de Juquitiba, em São Paulo, e acometeu 3 irmãos, residentes da Mata Atlântica em uma região de desmatamento florestal recente. Dois dos casos

evoluíram para óbito. No indivíduo que evoluiu para cura foi possível detectar anticorpos específicos das classes IgM e IgG, a partir da técnica de imunofluorescência indireta. Em um dos casos que evoluiu para óbito a confirmação foi feita a partir da técnica imuno-histoquímica, a partir de cortes histológicos do pulmão e coração. Já no outro indivíduo, o diagnóstico foi obtido por critério clínico e epidemiológico (SILVA MV DA et al ,1997).

1.2. HANTAVIROSE NO MUNDO

A África é hoje o continente com o progresso científico mais recente sobre hantavírus. Hoje, aproximadamente dez hantavírus foram identificados não somente em roedores, mas também em musaranhos e morcegos. Estudos soropidemiológicos sugerem a presença de hantavírus na África anteriormente, porém o primeiro hantavírus africano, Virus Sangassou (SANGV), foi encontrado no rato de madeira (*Hylomyscus simus*) na Guiné em 2006. Em um estudo retrospectivo anticorpos anti-hantavirus foram identificados em amostras de indivíduos com febre de origem desconhecida, indicando que a doença possa ser um problema médico subestimado (WITKOWSKI PT et al 2014). A Ásia é o continente com o maior registro de infecção por hantavírus, o Hantaan e o Seoul são os principais agentes, causadores de FHSR, com letalidade aproximada de 1-4% na Coreia. Na China, mais de 11.000 casos de FHSR foram relatados (SONG KJ et al,2007). Muitos países europeus relatam a infecção por hantavírus, para o período de 2000 a 2009 a média anual de casos foi de 3138 casos. Existem dois vírus causadores de doença na Europa, na região Ocidental e Norte, predomina o Puumala (PUUV), transmitidos por *Myodes glareolus*, causando a FHSR, ou comumente conhecida como nefropatia epidêmica, e no Sudeste as infecções são ocasionadas pelo Dobrava (DOBV), transmitidos por ratos do gênero *Apodemus*, com a letalidade chegando a 12% (6,48). Nas Américas, cerca de 4000 casos de hantavirose foram notificados desde 1993, sendo causada por 30 genótipos de hantavírus. Os vírus Sin Nombre (SNV) e Andes (ANDV) são os mais predominantes, na América do Norte e do Sul, respectivamente, na América Central o vírus Choclo (CHOV) se destaca (VINCENT MJ et al 2000). Na América do Norte já foram identificados casos no Canadá, especialmente no sul do país. Nos EUA os casos de hantavirose apresentam uma letalidade em torno de 40% a 50%. Grande parte dos casos ocorre durante a primavera e verão no sudoeste americano (CDC C FOR

DC AND P,2016). Não há relatos de casos na América Central e México, exceto por poucos casos no Panamá e Caribe. Vale notar, no entanto, que alguns hantavírus já foram identificados em roedores capturados no México e na Costa Rica (MILAZZO ML et al 2012). A hantavirose é considerada uma doença emergente na América do Sul. Isso ocorre em parte devido ao crescimento urbano e a expansão da agricultura e pecuária em ecossistemas que abrigam mais de 500 espécies conhecidas de roedores da subfamília Sigmodontinae, reservatórios do hantavírus (MILLS JN et al,2007) Nesta região, além do Brasil, já foram confirmados casos na Argentina, Uruguai, Chile, Paraguai, Bolívia e Venezuela (BUTLER JC et al ,1994).

1.3. HANTAVIROSE NO BRASIL

A incidência média da hantavirose no Brasil no período de 1993 a 2013 foi de 0,06 casos por 100.000 habitantes, com uma letalidade média de 41% (BRASIL,2014). De 2010 a 2014, a grande maioria (95,3%) dos casos foram confirmados por meio do diagnóstico laboratorial, apresentando resultado “IgM positivo”. Os casos notificados distribuem-se por todo o ano (58) Acredita-se que exista circulação do hantavirus em todas as regiões do Brasil. No período de 1993 a 2014, as regiões Sul (32%), Centro-oeste (26,6%) e Sudeste (23,8%) foram as que notificaram maior número de casos confirmados, distribuídos em 16 estados. Os estados que mais contribuíram nas proporções de casos foram: Mato Grosso (20%), Santa Catarina (17%), Minas Gerais (15%) e São Paulo (15%). Outros estados apresentaram também casos notificados em menor proporção, a saber: Rondônia, Pará, Amazonas, Maranhão, Rio Grande do Norte, Bahia, Rio de Janeiro, Paraná, Rio Grande do Sul, Mato Grosso do Sul, Goiás e Distrito Federal (BRASIL,2016) Existem ainda áreas (estados) silenciosas, onde não há detecção de casos, porém apresentam evidências da circulação do hantavírus. Este é o caso dos estados do Ceará, Espírito Santo e Acre onde a circulação viral foi demonstrada apenas por meio de pesquisa sorológica em roedores silvestres capturados (NUNES ML ET AL 2010). Além disso, alguns trabalhos demonstram que há circulação viral em humanos nos estados do Ceará e Pernambuco por meio da detecção de anticorpos anti-hantavírus em soro humano, embora não tenha havido notificação de casos confirmados desses estados (HINDRICHSEN S et al, 2011). Não há informação suficiente ainda sobre os outros Estados. Quanto a distribuição dos casos segundo

características das pessoas acometidas, foram descritos o predomínio de homens jovens (com idades de 20 a 39 21 anos), infectados em áreas rurais, expostos no trabalho ou em ambiente doméstico, em atividades de exposição ou limpeza de casa, despensa, galpão, depósitos, sótão, porão, contato direto ou indireto com roedor silvestre e moagem e armazenamento de grãos, ou outras atividades semelhantes (BRASIL,2016). Com respeito à evolução dos casos notificados no período de 2010 a 2014, mais de 90% foram hospitalizados, quase 50% fizeram uso de suporte respiratório e 70% dos casos apresentaram a forma de Síndrome Cardiopulmonar da doença. Como mencionado anteriormente, 41% dos casos notificados evoluíram para óbito (BRASIL,2014).

1.4. HANTAVIROSE NO PARÁ

No Pará, o primeiro registro do agravo ocorreu no ano de 1995, em uma área de garimpo, da localidade de Castelo dos Sonhos (Município de Altamira). A partir de 2005, houve aumento significativo de casos em áreas onde ocorreu impacto ambiental devido a ocupação e exploração desordenada do homem na floresta, transformando-a em áreas de plantio e criação extensiva de animais de produção. Depois de 2005 os casos tornaram-se mais frequentes em um curto espaço de tempo, acometendo pessoas de uma mesma família ou famílias de localidades próximas, configurando-se em surtos, e a partir daí a doença foi classificada como endêmica na Região Oeste do Estado.

1.5. ETIOLOGIA

A hantavirose é sorologicamente, geneticamente e epidemiologicamente relacionadas ao grupo de vírus do gênero Hantavírus, da família Bunyaviridae (ELLIOTT RM et al 1991). Eles são vírus envelopados, podem ser inativados por pH ácido, detergentes, formalina e calor (MERTZ GJ,1998). Nas Américas foram descritos mais de 40 tipos de hantavírus e aproximadamente a metade deles são patogênicos para humanos. Em roedores esses vírus causam infecção persistente, sem desenvolver doença clínica. (FIGUEIREDO LTM et al 2014). No Brasil, há circulação viral em todas as regiões, apresentando oito espécies de hantavírus. Destas espécies, duas não estão relacionadas com a doença em humanos, são elas: Rio Mearim e Jaborá, respectivamente no Norte e no Sul do país (JONSSON CB,2010). No Brasil, seis genótipos de hantavírus têm sido

associados com a Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus (SCPH), são eles: Juquitiba/Araucária (JUQV), Araraquara/Paranoá (ARAV), Castelo dos Sonhos (CASV), Anajatuba (ANAJ), Laguna Negra (LANV) e Rio Mamoré (RIOMV) (GUTERRESA A et al 2014).



FIGURA 2 : Vírus Do Gênero Hantavírus, Da Família Bunyaviridae.

1.6. RESERVATÓRIOS

Os roedores silvestres da família Muridae são os principais reservatórios dos hantavírus (OPAS OP DE LA S, 1999). No velho mundo, a predominância é da subfamília Murinae, já nas Américas, a subfamília Sigmodontinae se destaca. No Hemisfério Norte a subfamília Arvicolinae, tanto na América quanto na Europa e Ásia, hospedam uma linhagem de hantavírus que não é considerada patogênica (PINCELLI MP et al 2003). Morcegos e Mussaranhos também foram encontrados abrigando hantavírus, porém descrito até então sem envolvimento na transmissão do vírus ao homem (SABINO-SANTOS G et al 2015). A via natural de transmissão entre os roedores supõe-se que seja principalmente através aerossóis e / ou mordedura (CALISHER CH et al 2009). Uma vez infectado o reservatório permanece portador crônico, aparentemente assintomático e, provavelmente durante toda a vida irá eliminar o vírus através da urina, saliva e fezes (OPAS OP DE LA S et al 1999). Entretanto, em experimentos laboratoriais, a transmissão parece ser facilitada por roedores com maior viremia e quantidade de ferimentos. Assim, os machos, possivelmente, são indivíduos com grande importância na cadeia de transmissão entre as populações naturais, já que estão em constante disputa por territórios e fêmeas. (CALISHER CH 2005). No Brasil, a subfamília Sigmodontinae possui 120 espécies e 41 gêneros descritos (BONVICINO C et al 2008). Até o momento, quatro espécies são conhecidas: Akodon spp, presentes na Mata Atlântica, Campos do Sul, áreas florestais da Caatinga, e Cerrado; Calomys spp. presentes em formações florestais

e abertas da Caatinga, do Cerrado e do Pantanal, e em alguns locais da Mata Atlântica em seu limite com o Cerrado; *Necormys* spp., cuja espécie de maior importância é a *Necromys lasiurus*, encontrada no Cerrado e Mata Atlântica, além de áreas de vegetação aberta no estado do Pará e *Oligoryzomys* spp, distribuídos pela Floresta Amazônica, Mata Atlântica, Cerrado, Caatinga e Pantanal (BAGAMIAN KH et al 2012). Áreas com interface entre o ambiente silvestre, o ambiente rural e o peridomicílio (plantações), possuem grande importância epidemiológica para os surtos de hantavirose, já que há maior presença de roedores silvestres nesses locais (PEREIRA LE,2016).

1.7. HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

A transmissão da hantavirose para o homem ocorre, em geral, por via aérea a partir da inalação de aerossóis provenientes de fezes, urina ou saliva do roedor infectado, mas, possivelmente, pode também ocorrer através de mordedura, inoculação em pele ou mucosas que apresentem solução de continuidade, ou ainda por ingestão de água ou alimentos contaminados (CHILDS JE et al,1995). A transmissibilidade do hantavírus entre humanos é desconhecida. Estudos sugerem que o período de maior viremia seria alguns dias antes das manifestações clínicas e não há registros de reinfecção humana (BRASIL,2013). A primeira hipótese de transmissão interpessoal foi levantada por Wells et al. (1997), em 1996, e posteriormente estudos comprovaram que a transmissão pelo vírus Andes ocorreu em leito hospitalar entre médicos e funcionários do serviço de saúde após entrar em contato com indivíduos com quadro de SCPH. Após este evento, houve outro relato de transmissão pessoa-a-pessoa em 2011 (MARTINEZ-VALDEBENITO C et al, 2014). A infecção por hantavirus acomete uma variedade de órgãos e tipos de células. Mas, as primeiras células alvo da infecção são as células endoteliais de capilares principalmente dos pulmões e rins. Ocorre um comprometimento da função da barreira das células endoteliais ocasionando o extravasamento de líquidos e insuficiência dos órgãos. A infecção de células endoteliais por hantavírus não é citopatogênica, levando à hipótese de que uma forte resposta imune, induzida por células citotóxicas, linfócitos T CD8, possa ser responsáveis pela patogênese da doença (MA Y-Q et al 2007). A diminuição do fluxo plasmático renal por hipovolemia e os infiltrados na região medular dos rins aparentemente explicam as alterações da função renal e supõe-se que o mesmo seja consequente à depressão da função miocárdica ocasionada por elevados níveis de fator de necrose tumoral (TNF) (BRASIL,2013). O período de incubação da doença pode variar de 3 a 60, com uma média de 14 a 17 dias

(YOUNG JC et al 2000). Os sinais e sintomas da hantavirose são desencadeados devido à quebra da barreira endotelial nos vasos capilares, podendo manifestar-se em quatro fases distintas: prodrômica, cardiopulmonar, diurética e de convalescença (MANIGOLD T et al 2014). Fase prodrômica: é a fase inicial, considerada também fase febril os indivíduos inicialmente podem apresentar sinais e sintomas inespecífico, dentre os mais frequentes estão: febre, mialgias, dor dorsolombar, dor abdominal, astenia, cefaleia intensa e sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreia. Estes podem durar até 6 dias, podendo, no entanto, prolongar por até 15 dias e depois, regredir. Os achados laboratoriais incluem trombocitopenia, leucocitose ou leucopenia, hematócrito elevado, devido ao extravasamento de fluidos, imunoblastos periféricos demonstrando uma estimulação imune massiva, testes de função hepática anormal, um leve aumento da creatinina, hiponatremia e proteinúria. Acredita-se que a metade desses casos evolui para a cura e muitos destes não são diagnosticados e/ou notificados ao sistema de vigilância. Fase cardiopulmonar: Apesar da apresentação da doença variar de acordo com os diferentes vírus, aproximadamente 50% das infecções podem evoluir da fase prodrômica para uma fase cardiopulmonar. Nesta fase ocorre a tosse, que em geral é seca, podendo em alguns casos, ser produtiva, acompanhada por taquicardia, taquidispneia e hipoxemia, podendo ainda evoluir para um rápido edema pulmonar não cardiogênico (CAMPOS GM et al,2009). A radiografia do tórax habitualmente demonstra infiltrado intersticial difuso bilateral que rapidamente evolui com enchimento alveolar, especialmente nos hilos e nas bases pulmonares. Derrame pleural, principalmente bilateral, de pequena magnitude é comum. A área cardíaca é normal. O índice cardíaco é baixo e a resistência vascular periférica é elevada; o oposto do que se observa no choque séptico, pode haver comprometimento renal moderado. Consequentemente, choque cardiogênico é a principal causa de morte. A letalidade na fase cardiopulmonar é elevada, em torno de 45%. O óbito ocorre, geralmente, no prazo de 5 a 6 dias do início da doença. Trombocitopenia e síndrome de coagulação intravascular são comumente refletidas em manifestações hemorrágicas em vários locais (hematúria, sangramento intestinal, metrorragia) indicando um prognóstico desfavorável (MANIGOLD T,2014). Uma característica da hantavirose é o desenvolvimento fulminante da depressão respiratória, seguida de choque necessitando muitas vezes de ventilação mecânica, drogas vasoativas. Devido ao rápido aparecimento e evolução dos sintomas nesta fase, 90% das mortes ocorrem durante as primeiras 48 horas do curso da doença (CAMPOS GM et al 2009). Fase diurética: a fase diurética caracteriza-se pela recuperação das alterações

de permeabilidade do endotélio, ocorrendo a rápida reabsorção do líquido sequestrado. Esta etapa evolui para a recuperação hemodinâmica, diurese intensa, principalmente nos primeiros cinco dias, podendo persistir durante a fase de convalescença. Fase de convalescença: esta fase pode durar até dois meses, quando há persistência da adinamia e da prostração. Após esse período há melhora progressiva das manifestações clínicas (BRASIL,2013). Existem evidências de que a gravidade e a letalidade da hantavirose variam entre as regiões geográficas e entre os diferentes vírus circulantes. A infecção aguda pela maioria dos hantavírus do Novo mundo, incluindo Sin Nombre, Andes, Araraquara e Juquitiba, resulta em letalidade altas, entre 25% a 40%. Por outro lado, no Panamá a letalidade pelo vírus Choclo é de cerca de 10%, e no Paraguai a letalidade pelo vírus da Laguna Negra é em torno de 15% (ARMIEN B et al,2013). Não há nenhum sinal patognomônico da hantavirose. Os achados anatomopatológicos ocorrem basicamente no pulmão e baço, fígado e nódulos linfáticos. O pulmão pode estar mais denso e maior, além de poder ser encontrado flutuando na cavidade pleural. Outros achados, como dilatação capilar, edema endotelial, presença de infiltrado intersticial linfocitário, edema alveolar difuso e de membranas hialinas podem ocorrer. No baço, no fígado e nos linfonodos pode haver presença de imunoblastos nas regiões periarteriolas e ainda, no fígado pode haver necrose centrolobular (BRASIL,2013).

1.8. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O quadro clínico associado à exposição à situação de risco, antecedentes epidemiológicos de possível contato com os reservatórios e suas excretas e secreções, são fatores importantes para auxiliar no diagnóstico da doença (TERAJIMA M et al 1999). Para o diagnóstico laboratorial específico os testes sorológicos Elisa, para detecção de anticorpos (IgM), são realizados no Brasil pelos Laboratórios de Saúde Pública e Laboratórios de referência. Estes últimos realizam também a Reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR), útil para identificar o vírus e seu genótipo, sendo considerado exame complementar (BUTLER, 1994). Dentre as doenças para as quais devem ser realizado diagnóstico diferencial para hantavirose, estão: leptospirose, influenza e parainfluenza, dengue, febre amarela e febre do Valle Rift, doenças por vírus Coxsackies, Adenovírus e Arenavírus (febre de Lassa), triquinelose, malária, pneumonias (virais, bacterianas, fúngicas e atípicas), septicemias, riquetsioses, histoplasmose, pneumocistose, abdômen agudo de etiologia variada, SARA por outras etiologias, edema agudo de pulmão (cardiogênico), pneumonia intersticial por

colagenopatias (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide) e doença broncopulmonar obstrutiva crônica –DBPOC (BRASIL,2016). Não existe tratamento com drogas antivirais específicas com eficácia demonstrada para hantavírus. O tratamento é baseado em tratamento de suporte. Devido à rápida evolução, é consenso de que, sempre que possível, todo caso suspeito de hantavirose deve ser removido para Unidade de Terapia Intensiva (UTI) o mais breve possível (PETERS CJ et al,1997).

1.9. FATORES DE RISCO PARA OCORRENCIA DA HANTAVIROSE

Como mencionado anteriormente, a transmissão da hantavirose para o homem ocorre principalmente por via aérea a partir da inalação de aerossóis provenientes de fezes, urina ou saliva do roedor infectado (CHILDS JE et al,1995) Assim, a exposição à presença ou sinais de roedores, constituem os principais fatores de risco para a ocorrência das infecções por hantavírus. Consequentemente, a biologia dos roedores silvestres, precárias condições de vida e moradia, em particular no meio rural, estão relacionadas ao maior risco de adoecer. Adicionalmente, alterações ambientais influenciam também na incidência da doença (BRASIL,2013).

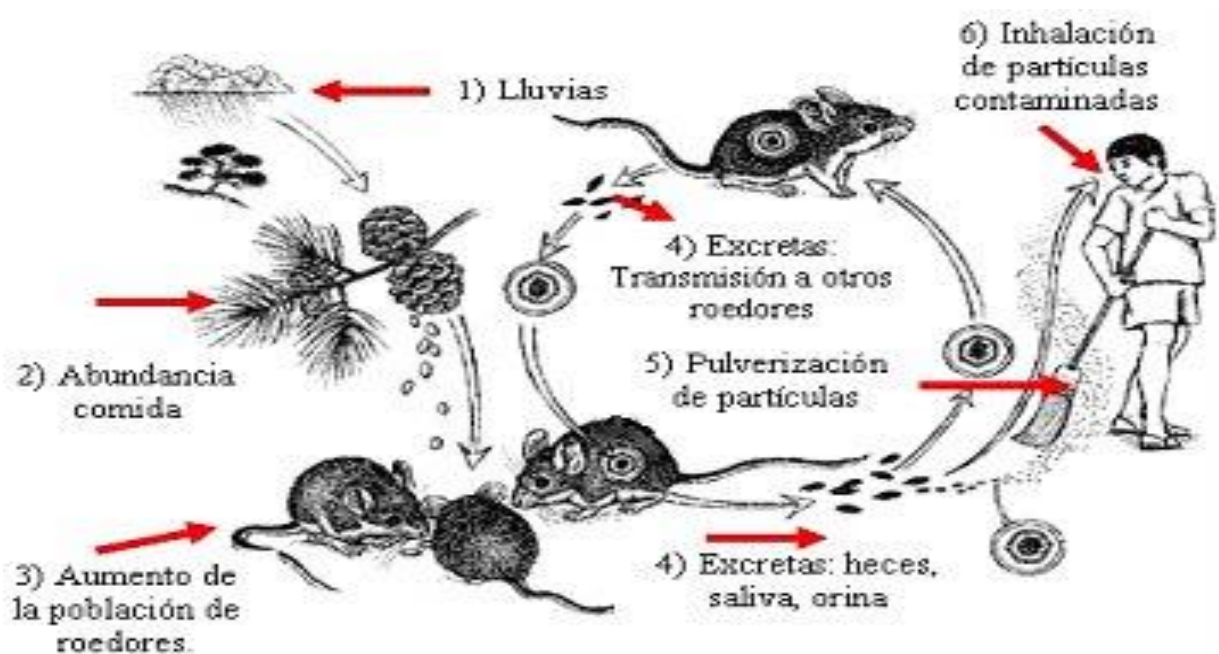


FIGURA 3: Ciclo do hantavírus. <http://hanta-virus.blogspot.com/2006/06/mecanismos-de-transmisin-y-factores-de.html>

A cadeia de transmissão é influenciada por contextos ambientais, ecológicos, ocupacionais e relativos às relações do homem com o ambiente, tanto de forma isolada quanto em conjunto (DONALISIO MR et al,2008). Esses fatores determinam a complexidade da epidemiologia da hantavirose assim como das estratégias para o seu controle. Nesse sentido, situações específicas de exposição merecem destaque, entre elas: o fenômeno da ratada, a atividade agrícola, as construções inadequadas e o crescimento urbano, as atividades domésticas e as atividades de lazer. Estes temas serão tratados brevemente a seguir.

1.9.1. FENÔMENO DA RATADA “RATADAS”

São fenômenos biológicos caracterizados por um aumento exacerbado do número de roedores em uma determinada área, gerando uma superpopulação desses animais. Esta pode ocorrer devido a uma mudança ambiental, causada por maior oferta de sementes produzidas durante a floração e a frutificação cíclicas (a cada 10, 20 ou mais anos) de determinadas espécies de bambus, conhecidos popularmente como taquaras (PEREIRA C.,1941). Acredita-se que fatores ambientais regulam mecanismos endógenos dessas plantas frutíferas que proporcionam o longo intervalo entre os episódios reprodutivos das mesmas e a sua floração e frutificação cíclicas (CAMPBELL JIN et al 1985). No final desses ciclos de frutificação dos bambus, após o término da oferta das sementes, os roedores silvestres, já em superpopulação, vão em busca de outras fontes de alimentação, destruindo plantações de qualquer natureza e buscando locais onde são depositados alimentos, principalmente grãos. Nessa ocasião é favorecido o ingresso de roedores em locais de armazenamento de alimentos e em domicílios em geral, ampliando assim o contato com o homem e o risco da transmissão de doenças associadas a esses animais, incluindo entre elas a hantavirose (PEREIRA C.,1941). Um exemplo deste fenômeno está associado à ocorrência dos três primeiros casos de hantavirose notificados em 1993 no Brasil no município de Juquitiba, estado de São Paulo. Nesta ocasião, a transmissão da doença foi associada a dois fatores: 26 à ocorrência do fenômeno da “ratada” associado ao desmatamento de áreas naturais para construção de habitações precárias (BRASIL,2013).



FIGURA 4: Inalação da poeira com fezes, urina e saliva de roedores contaminados. <https://meioambiente.culturamix.com/blog/wp-content/gallery/hantavirose/hantavirose-2.jpg>

1.9.2. ATIVIDADES AGRÍCOLAS

A partir dos dados da hantavirose no Brasil desde os primeiros casos notificados (1993), mais de 50% dos casos ocorreram em indivíduos que realizaram atividades agropecuárias, sendo a zona rural o principal local de transmissão (OLIVEIRA SV DE et al

2012). O cultivo de plantas de interesse comercial fornece aos roedores uma nova fonte de alimentação e abrigo, atraindo-os para as proximidades do homem. Além disso, levando em consideração a biologia desses roedores, esses ambientes propiciam aumento expressivo de sua densidade populacional. Dentre as plantações mais associadas à essa exposição, destacam-se: as culturas de milho e da cana-de-açúcar; o plantio de soja, do arroz, dos capins braquiária e colonião e o plantio para reflorestamentos (SCHMIDT RAC 2007). Destaca-se a seguir as particularidades associadas ao cultivo do capim braquiária associadas à transmissão da hantavirose no Brasil.



FIGURA 5: O cultivo de alimentos expostos em galpões.

https://static.tuasaude.com/media/article/xe/pc/hantavirose_29615_m.jpg

1.9.3. CONSTRUÇÕES INADEQUADAS E CRESCIMENTO URBANO

A construção de casas, silos, paióis, pocilgas, granjas, cocheiras, galpões, garagens e demais anexos domiciliares inseridos no ambiente silvestre ou agrícola ou rural, sem obedecer a uma distância mínima de 50 metros desses ambientes, atuam como corredores naturais permitindo a entrada de roedores nos ambientes humanos. Aliado a esse fato, péssimas condições de manutenção e conservação favorecem a entrada de roedores silvestres atraídos por alimento ou mesmo acidentalmente, e ampliam o contato destes com o homem (BRASIL,2013). Adicionalmente, a expansão por vezes desordenada das cidades tem trazido consigo a construção de moradias em regiões rurais, agrícolas e silvestres que circundam os municípios. Essa ação leva à invasão de locais de plantio abandonados ou mesmo trechos da vegetação silvestre, fazendo com que existam na zona urbana áreas que podem ser encontradas populações de roedores

silvestres. Esses fatores favorecem ocasional contato do roedor com o homem e amplia o risco da infecção humana (PEREIRA LE et al 1999).

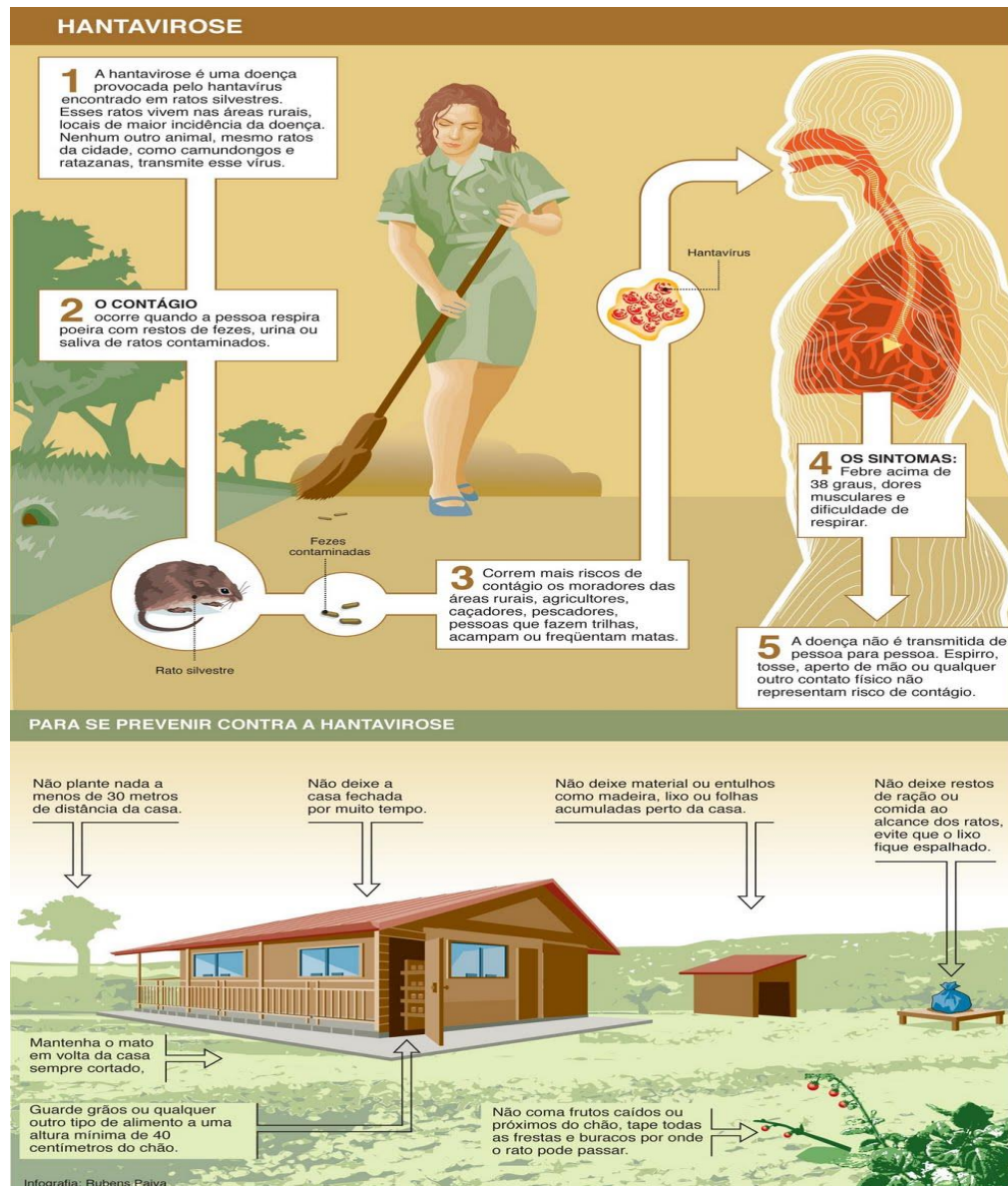


FIGURA 6: Construção inadequada próximo da área onde fica as instalações de alimentos da colheita.

<http://consultoriodefisioeacup.blogspot.com/2009/11/hantavirose.html>

1.9.4. ATIVIDADES DOMÉSTICAS

Além da atividade agrícola, outras atividades também se associam com um maior risco de infecção por hantavirus. O acometimento de mulheres pela doença, em sua grande maioria, está associado à atividade doméstica. Particularmente as atividades de limpeza de ambientes potencialmente contaminados, fechados ou abandonados favorecem a

eventual inalação de aerossóis provenientes de fezes, urina ou saliva do roedor infectado. (BRASIL,2013). Incluem nessas atividades também a varredura do peridomicílio, a limpeza de silos, depósitos de grãos ou celeiros entre outros, o que constitui também em fatores associados à ocorrência de casos de hantavirose em todo o país (LIMONGI JE,2007).

1.9.5. ATIVIDADES DE LAZER

As atividades ligadas ao ecoturismo ou esportes em ambiente silvestre ou rural, como a caça e a pesca, representam usualmente um limitado risco de exposição à hantavirose, por serem ao ar livre. No entanto, alguns casos foram registrados associados à essas atividades. Por exemplo, no Distrito Federal e na fronteira do Rio Grande do Sul com o Uruguai, foram notificados casos de hantavirose. Nesses contextos, a situação de risco principal foram atividades ligadas à pesca, onde ocorreu contato com roedores, vivos ou mortos ou com suas excretas. Montar acampamento ou armar barracas em solo com sinais recentes da presença de roedores também representam exposições com potencial risco ligadas à essas atividades (BRASIL,2013).

1.10. SISTEMA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA HANTAVIROSE (SVEH)

O Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica da Hantavirose (SVEH) é responsável principalmente por monitorar e analisar a ocorrência da doença em todo o território do Brasil a fim de detectar precocemente casos e surtos, identificar fatores de risco e recomendar medidas de prevenção e controle da doença. Como mencionado, em 1993 ocorreram os primeiros casos notificados de hantavirose no Brasil. Em 1999, a doença foi inserida na Portaria de Notificação compulsória no Brasil como doença de notificação imediata (CENEPI CN DE E,2000). A partir deste ano, o Ministério da Saúde passou a organizar o SVEH com a implantação e implementação gradativa ao longo dos anos, incluindo atividades de prevenção, controle e atenção dirigidas a todos estados e municípios do Brasil, juntamente com a ampliação da oferta de diagnóstico laboratorial e a disseminação regular e sistemática de dados e informações técnico-científicas (ELKHOURY M DA R,2007). Atualmente (2017), existem atividades da vigilância epidemiológica da hantavirose nos estados Rondônia, Amazonas, Pará, Maranhão, Rio Grande do Norte, Bahia, Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Goiás, e Distrito

Federal. A hantavirose tem um caráter transcendente. Isso significa que ela possui de acordo com sua apresentação clínica e epidemiológica severidade como característica importante. De fato, este é o critério que mais se aplica para que a doença possa ser inserida na lista de doenças de notificação compulsória. Destacase, nesse sentido, a sua letalidade elevada, podendo superar 40% dos casos notificados, seu custo socioeconômico, por acometer pessoas, particularmente homens, na faixa de 20 a 39, em plena atividade produtiva (SANTOS ED DOS, GARRETT DO,2005). De acordo com a legislação atual, Portaria nº 204 de fevereiro de 2016, a hantavirose é de notificação compulsória imediata, devendo, portanto, ser notificada pelo meio de comunicação mais rápido em até 24 horas (BRASIL,2016). Em 2016, o Ministério da Saúde publicou nota informativa, NI nº 11, de 2016, na qual foram reforçadas orientações sobre medidas que devem ser adotadas em casos suspeitos de hantavirose e estabelece como as informações devem ser encaminhadas aos SVEH (92). Como mencionado, o SVEH tem o objetivo de detectar precocemente casos e surtos, identificar fatores de risco associados à doença, recomendar medidas de prevenção e controle e estudar a tendência da doença (BRASIL,2013) A notificação de casos deve ser feita de forma ascendente iniciando do município para o estado, chegando ao Ministério da Saúde. A partir da notificação de um caso, deve-se iniciar a investigação a fim de encontrar a fonte de infecção e possíveis novos casos para que sejam aplicadas medidas de prevenção e controle. Além disso, o SVEH, coleta e analisa dados dos casos confirmados para subsidiar capacitações e treinamentos a serem realizados (BRASIL,2016).

A hantavirose na forma de SCPH é considerada uma doença emergente, com várias características biológicas, ambientais, epidemiológicas e clínicas que necessitam ser mais investigadas, como, por exemplo:

- Período de transmissão da doença, atualmente desconhecido;
- Comportamento da doença no tocante a endemicidade, potencial epidêmico e sazonalidade; 30
- Fatores ambientais que influenciam no aumento da frequência da doença;
- Proteção e duração da imunidade conferida pela doença;

- Ocorrência de transmissão pessoa a pessoa relacionada ao vírus Andes, que, até o momento da conclusão deste estudo, só foi observada na Argentina; viabilidade de desenvolvimento de uma vacina para prevenir a forma pulmonar da doença, entre outras (SANTOS ED DOS, GARRETT DO, 2005).

O Guia de Vigilância Epidemiológica define os critérios de suspeita de casos de hantavirose para o Brasil, colocados abaixo:

Caso suspeito:

Indivíduo com quadro febril (acima de 38°C), mialgia, cefaleia e sinais e sintomas de insuficiência respiratória aguda de etiologia não determinada, na primeira semana da doença; ou indivíduo com enfermidade aguda, apresentando quadro de insuficiência respiratória aguda, com evolução para óbito na primeira semana da doença; ou indivíduo com quadro febril (acima de 38°C), mialgia, cefaleia e que tenha exposição a uma situação de risco, relacionado ou não a casos confirmados laboratorialmente hantavirose. (BRASIL, 2016).

Entende-se atividade de risco como: “situações ocorridas nos últimos 60 dias como exposição para infecção por hantavírus, ou existência de população de roedores silvestres e/ou condições ambientais favoráveis à sua fixação nos locais frequentados pelo indivíduo” (BRASIL, 2016). A partir de uma suspeita o caso pode ser confirmado por dois critérios: Laboratorial ou Clínico Epidemiológico.

De acordo com o Guia de Vigilância Epidemiológico de Hantavirose:

Critério Laboratorial:

- Sorologia reagente para anticorpos séricos específicos para hantavírus da classe IgM;
- Imuno-histoquímica de tecidos positiva (identificação de antígenos específicos de hantavírus); ou
- RT-PCR detectável para hantavírus.

Critério clínico-epidemiológico:

- Indivíduo com quadro clínico de insuficiência respiratória aguda, que tenha evoluído para óbito, sem coleta de amostras para exames específicos, e que tenha frequentado áreas conhecidas de transmissão de hantavírus ou exposição à mesma situação de risco de indivíduos confirmados laboratorialmente nos últimos 60 dias.

Descartado:

- Todo caso suspeito que, durante a investigação, tenha diagnóstico confirmado laboratorialmente de outra doença ou que não preencha os critérios de confirmação acima definidos (BRASIL,2016).

De acordo com o Manual de Vigilância, Controle e Prevenção das hantavirose, as atividades relacionadas à notificação e investigação de casos devem ocorrer simultaneamente, a notificação deve ser feita por meio da ficha de notificação (anexo A). A partir de então se deve seguir um roteiro de investigação de casos:

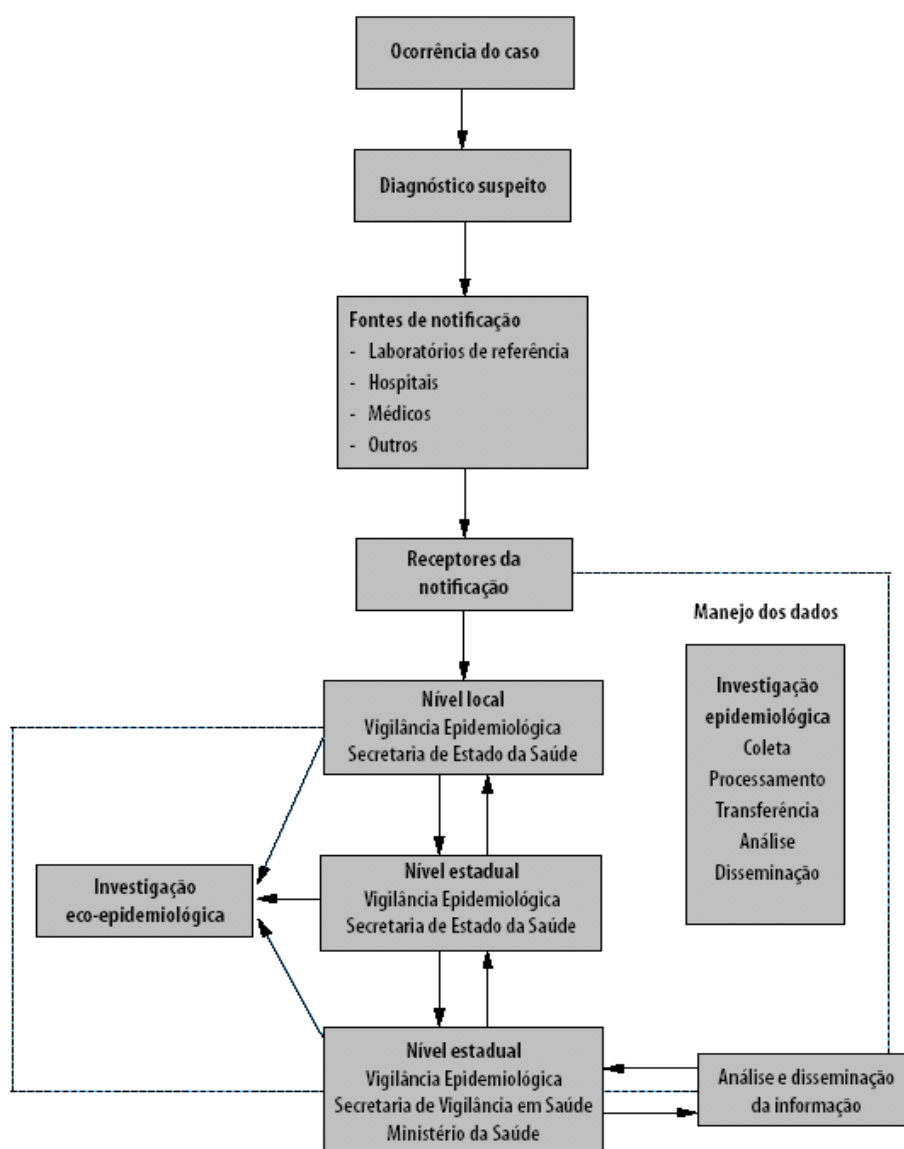


FIGURA 7: Fluxograma de ações do sistema de vigilância da hantavirose Fonte: Manual de vigilância prevenção e controle das hantavirose (2) *LPI: local provável de infecção.

Após a notificação, a investigação clínica e laboratorial do caso suspeito, ocorre a partir da coleta de amostra para teste laboratoriais bioquímicos e exames específicos para verificar se a suspeita clínica de hantavirose é compatível com os critérios para definição de caso. Como mencionado, deve-se iniciar a investigação o mais rápido possível, visando identificar o local provável de infecção (LPI) e dos fatores que propiciaram a ocorrência da infecção, utilizando a ficha de investigação do Sinan (Anexo A) analisando principalmente a exposição a atividades de risco para infecção por hantavírus nos 60 dias que precedem o início dos sintomas, na qual incluem-se:

- Desmatamento, corte de árvores, corte de lenha;
- Aragem, plantio ou colheita em campo;
- Transporte, armazenagem e moagem de grãos;
- Arrumação ou manuseio de fardos de capim, lenha ou outros semelhantes;
- Limpeza de celeiros ou outras construções (estufas, tulhas, paióis e silos);
- Limpeza de maquinário agrícola;
- Adentramento, repouso, descanso e/ou limpeza de residências ou qualquer outro tipo de habitação ocupada ou não, independentemente do período; e
- Exposição a ambiente rural e/ou silvestre em atividades profissionais ou de lazer (caça, pesca, ecoturismo, treinamento militar, pesquisas científicas). Deve-se analisar também a existência de população de roedores silvestres e/ou condições ambientais favoráveis ao seu estabelecimento, em locais frequentados pelo indivíduo:
- Contato direto e/ou presença de roedores silvestres vivos/mortos ou suas excretas/vestígios (fezes, urina e/ou cheiro da urina);
- Presença de capim *Brachiaria* sp.;
- Roças abandonadas, faixas de capim não ocupadas;
- Mudança no perfil agrícola ou outros fenômenos naturais periódicos que alterem a disponibilidade de alimentos (grãos) para os roedores silvestres, como frutificação de árvores nativas e floração das taquaras;

- Fatores ambientais que provoquem o deslocamento de roedores para as residências ou arredores de habitações humanas como desmatamento, queimadas, enchentes, alagamentos, entre outros; e
- alterações climáticas e fenômenos naturais periódicos com reflexos diretos na população de roedores (BRASIL,2016). O Manual de Vigilância, prevenção e controle das hantavirose preconiza a realização de busca ativa de casos a partir dos contatos do caso confirmado e define como contato (BRASIL,2013): “Indivíduo sob a mesma situação ou exposição de risco do caso investigado confirmado, considerando os 60 dias da data de início dos sintomas” (BRASIL,2016) Devendo, para cada caso suspeito encontrado, coletar material para diagnóstico sorológico, usando a detecção de IgG, por meio da técnica Elisa e preencher a ficha de notificação. Além das ações de investigação de casos para a determinação do LPI, para busca ativa de casos, há outra ação desempenhada pela vigilância epidemiológica dependendo da necessidade, a vigilância eco-epidemiológica, que é essencial para identificar as espécies prevalentes de roedores silvestres além de determinar possíveis reservatórios e identificar novas variantes virais. Esta atividade decorre de uma resposta à ocorrência de casos ou surtos, prioritariamente em áreas antes indenes, tendo como referência o local provável da infecção. (Ibama/MMA) (2,90). O caso investigado de hantavirose deve ser encerrado no Sinan em um prazo de 60 dias (BRASIL,2016)

2. OBJETIVOS

Objetivo Geral:

- Demonstrar a Epidemiologia da hantavirose no Estado do Pará, no período de 2007 a 2017.

Objetivos Específicos:

- Descrever o perfil epidemiológico e clínico da hantavirose e analisar fatores de risco associados à sua ocorrência no Estado do Pará.

3. MÉTODOLOGIAS

Trata-se de um estudo descritivo dos casos e óbitos por hantavirose ocorridos no Pará no período de 2005 a 2017. O material analisado foi obtido através de dados da Secretaria de Saúde Pública do Estado do Pará (SESPA), departamento de controle de doenças transmissíveis por vetores.

3.1. População de estudo

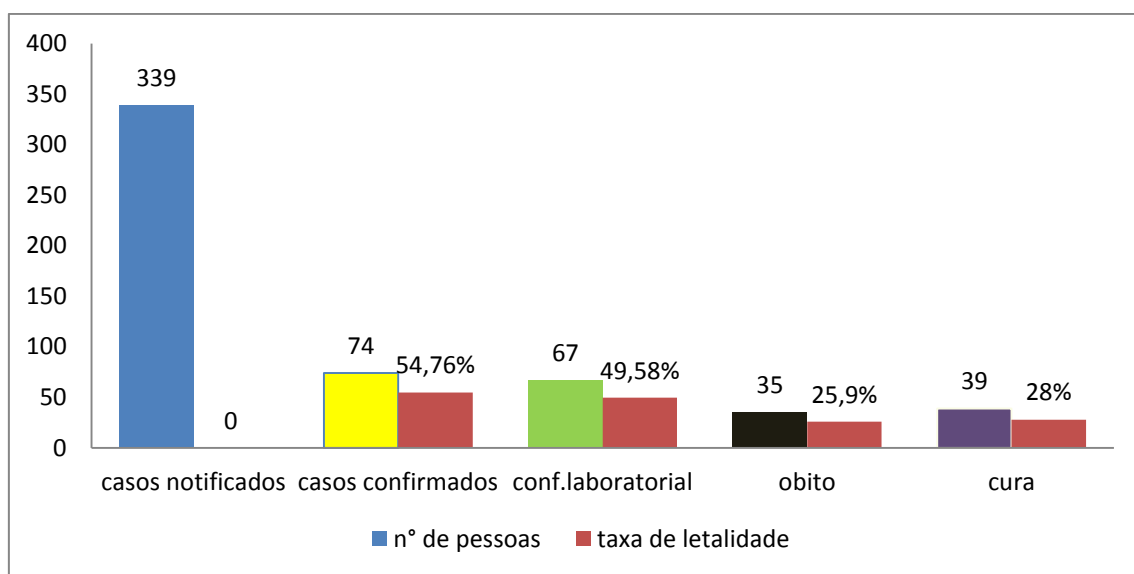


FIGURA 8: Total de ocorrência no Estado do Pará.

3.2 RESULTADOS

Nesse período foram notificados 339 casos, desses 74 casos foram confirmados para hantavirose e, entre estes, foi identificado 35 óbitos na população de estudo. Os casos confirmados para hantavirose é definido como caso suspeito que apresentou clínica compatível e resultado de exame laboratorial positivo, ou caso suspeito que tenha sido confirmado pelo critério clínico epidemiológico. Recomenda-se a prova sorológica (ELISA) para detecção de anticorpos da classe IgM. O período de referência de início de sintomas é de 2007 a 2017. Além disso, “óbito por hantavirose” é definido como caso confirmado de hantavirose que evoluiu para óbito.

A notificação do agravo até a presente data está restrita a Região Oeste do Estado Paraense, 9ª Regional de Proteção Social (RPS), especificamente aos municípios de Santarém, Novo Progresso e Altamira na localidade de Castelo de Sonhos. Em 2011, Oriximiná (área diferente da concentração dos casos anteriores) apresentou 2 casos, passando a fazer parte dos municípios endêmicos para o agravo e gerando um alerta da Coordenação Estadual para a necessidade de intensificar a vigilância e monitoramento da circulação viral em outras áreas do Estado consideradas como endemias. Alguns destes municípios não possuem estrutura necessária ao atendimento do paciente, justificando-se o deslocamento dos mesmos para um melhor atendimento.

Tabela 1: Principais Indicadores em Hantavirose no Estado do Pará, 2005 a 2017

INDICADORES	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Casos notificados	7	21	21	31	33	7	65	33	20	42	13	24	22
Casos Confirmados	3	14	6	12	10	2	11	5	4	2	2	2	1
Conf. Laboratorial	3	14	6	9	7	2	11	5	4	2	2	1	1
Óbito	2	6	4	3	1	0	9	3	2	1	0	2	1
Cura	1	8	2	9	9	2	2	1	2	1	2	0	0
Taxa de Letalidade	67%	43%	67%	25%	10%	0%	82%	60%	50%	50%	0%	100%	100%

Na tabela 1 podemos analisar a evolução da doença através de notificação e confirmação de casos, bem como da taxa de letalidade. Com a instalação da Sala de Estabilização no município de Novo Progresso em 2008, conseguiu-se chegar a uma redução do número de óbitos em 2009 e o Estado apresenta uma taxa de zero por cento na taxa de letalidade em 2010. Concomitantemente a instalação da sala de estabilização, foi realizado um trabalho de educação em saúde, sensibilizando tanto a população local, e principalmente o corpo clínico médico dos municípios que apresentam o agravo, ficando mais fácil assim o diagnóstico oportuno, o que reflete diretamente na cura. Infelizmente em 2011, o Estado teve um aumento significativo na letalidade do agravo e investiu em cursos de atendimento para os profissionais de saúde dos municípios de Novo Progresso e Santarém. Estes profissionais foram ao Estado do Mato Grosso para a participação em um curso: Manejo Clínico em UTI para pacientes de Hantavirose e em outra oportunidade, o Estado do Pará realizou o mesmo curso no Hospital de Santarém com a presença de uma médica, vinda do Estado do Mato Grosso, estado esse que detém o maior número de casos e de curas de hantavirose no país.

Taxa de Letalidade em Hantavirose no Estado do Pará, 2005 a 2017

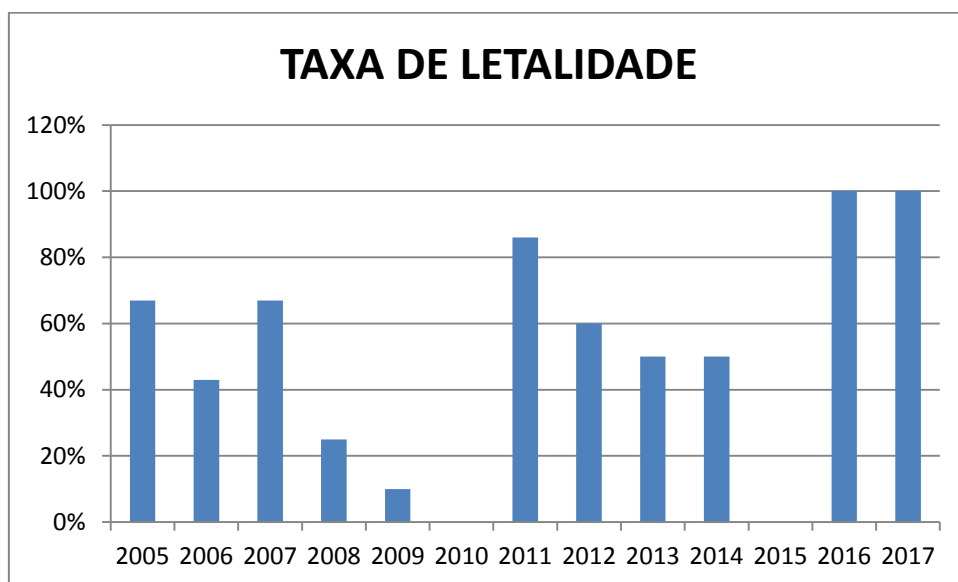


FIGURA 9: Taxa de letalidade de todos os casos notificados nos anos de 2005 a 2017 no Estado do Pará.

Nos anos de 2012 a 2014 a taxa de mortalidade variou entre 50 e 60%. E Em 2015, infelizmente tivemos 100 % de óbito. Fonseca et.al (2017) também encontrou resultados significativos em seu estudo onde avaliou casos no período de 2007 a 2015, os quais foram notificados 13.181 casos de hantavirose no Brasil, desses 8% (N=1.060) foram confirmados e 3,1% (N=410) evoluíram para óbito. O Estado vincula estas altas taxas ao sucateamento e posterior fechamento da sala de estabilização, que anteriormente fora a grande responsável pela diminuição expressiva nos óbitos, na medida em que se podia fazer o pronto atendimento de maneira mais rápida e oportuna. No ano de 2015, não houve registro de óbitos no sistema. Atualmente, temos 11 casos notificados no sistema de informação Sinan/Tabwin no ano de 2017, destes, apenas 1 está confirmados e obtendo a taxa de mortalidade de 100%. A Hantavirose é um agravo que necessita de hospitalização em 100% de suas ocorrências e a intervenção hábil e adequada, é extremamente importante para a diminuição da letalidade.

Tabela 2: Municípios com ocorrência da Hantavirose, no Estado do Pará, 2005 a 2017.

Municípios	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2016	2017
Altamira	2	12	4	2	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
Itaituba	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Novo Progresso	1	2	2	10	10	2	7	5	4	1	0	0	0	0
Oriximiná	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0

Na tabela 2 podemos avaliar os municípios em que ocorre a doença no Estado do Pará. No gráfico 1, podemos visualizar facilmente a redução na taxa de letalidade, principalmente depois da instalação da sala de estabilização em 2008 e um aumento expressivo no ano de 2011 (81,82%), devido ao atendimento inoportuno e incorreto, com isso para tentar minimizar o problema foi realizado o curso de atualização com o corpo clínico dos hospitais de Santarém e Novo Progresso. (SESPA 2018). Nos dois últimos anos a taxa de letalidade ficou entre 50 e 100%, taxa altíssima, comparada aos anos anteriores. Até o momento, no sistema de Informação Sinan/Tabwin constam 1 óbito em 2017. Weber et, al (2013) encontrou em seu estudo no período entre 1995 e 2012 o município com maior número de pacientes com a doença foi Novo Progresso, com 41 (52,2%), seguido de Altamira, com 26 (33,7%) o que corrobora com os resultados obtidos nas análises. Verificaram-se diferenças regionais entre os coeficientes de letalidade da doença, o que pode sugerir que estes resultados sejam decorrentes da circulação de diferentes variantes de hantavírus já registradas e isoladas de casos humanos para as distintas regiões brasileiras (Firth et al., 2012). Estas variações já foram observadas por Willemann & Oliveira, 2014, que em um estudo de caso controle descrevem os fatores de risco associados a óbito pela doença no Brasil.

Gráfico 1: Casos Notificados, Óbito e Letalidade da Hantavirose, Pará, 2005 a 2017.

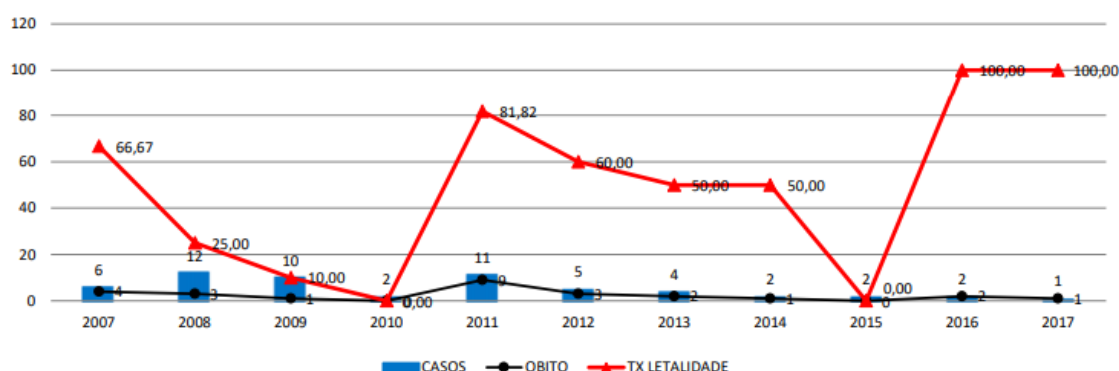


FIGURA 10: Todas as ocorrências de óbitos e letalidades da hantavirose.

Em relação às variáveis sexo e faixa etária, o sexo mais acometido é o masculino e as faixas etárias são as de 20 a 34 e 35 a 49 anos, Weber et al 2013 concluiu em seu estudo que o sexo masculino foi o mais afetado pelos hantavírus, chegando a 60 casos (77,9%), e maior quantitativo o de óbitos, 25 (75,7%); porém a taxa de letalidade foi maior no sexo feminino, devido à proporção casos/óbitos, Filho (2016) encontrou Mais da metade dos casos (62/73) tinham menos de 50 anos e eram do sexo masculino em seu estudo no estado de Goiás, Esses resultados refletem uma população economicamente ativa demonstrando a relevância econômica do agravo já que promove afastamento ao trabalho e perda de vidas. Na faixa etária de jovens adultos. Nota-se um aumento discreto na contaminação de jovens entre 15 e 19 anos.

Tabela 3: Incidência de Hantavirose por Sexo e Faixa Etária, Pará, 2005 a 2017

FAIXA ETÁRIA	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
1a4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5a14	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15a19	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
20a34	2	1	4	1	5	0	0	0	6	3	1	0	3	0	1	0	1	0	1	0	0	0
35a49	1	1	3	3	3	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
50a64	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	3	3	8	4	10	0	2	0	8	3	5	1	4	0	1	0	1	1	2	0	1	0

Os resultados demonstram que embora os coeficientes de incidência da hantavirose sejam baixos quando comparados a outras doenças infecciosas endêmicas do Brasil (ex. dengue, malária, doença de Chagas e leishmaniose) (Ministério da Saúde do Brasil, 2009), o impacto da hantavirose é expresso nos coeficientes de letalidade. Podemos perceber que a gravidade dos casos é reflexo do retardo no diagnóstico o que impossibilita a adoção de medidas de suporte e deste modo causa preocupação para os serviços de saúde. Acredita-se que os números de registros da doença no país estejam subestimados e, portanto os baixos coeficientes de incidência possam estar relacionados às subnotificações aos sistemas de vigilância em saúde (Santos & Garrett, 2005).

Essa zoonose tem vários aspectos que merecem ser melhor conhecidos e a investigação de fatores ecológicos e ambientais é de extrema necessidade para o maior conhecimento sobre a doença. Mills & Childs (1998) indicam a importância da realização de estudos de reservatórios para uma melhor compreensão e resposta integrada de Saúde Pública às zoonoses emergentes.

CONCLUSÃO

É certo que a hantavirose é um agravo que apresenta subnotificações e devido à sintomatologia inicial ser facilmente confundível com qualquer outra virose, o erro no diagnóstico eleva muito o número de óbitos. Com a análise dos dados dessa série histórica foi possível verificar a necessidade da priorização de ações voltadas aos programas de vigilância epidemiológica da hantavirose no país, dado o elevado coeficiente de letalidade que apresenta este agravo. Os dados apresentados neste estudo poderão subsidiar as capacitações técnicas que necessitam estar voltadas para o reconhecimento da circulação do agente, oportunidades no diagnóstico, tratamento e qualidade da informação; fatores prioritários para o fortalecimento dos programas de vigilância epidemiológica, para que se possa reduzir a morbimortalidade por hantavirose no Brasil. As frequentes mudanças na estrutura das secretarias de saúde e rotatividades dos profissionais do corpo clínico dos hospitais e unidades de atendimento fazem com que ocorra perda de continuidade na identificação e notificação do agravo em tempo hábil para promover a cura e recuperação do paciente. Estes pontos só podem ser melhorados com a parceria e interesse do poder público local, uma vez que de nada adianta o Estado capacitar médicos, enfermeiros e técnicos de enfermagem, se os mesmos não forem mantidos no sistema de saúde, pois sabemos que por vontades e ou afinidades políticas todo o quadro funcional tende a mudar a cada nova gestão, fazendo retroceder toda a estrutura desenvolvida e empregada anteriormente. Recomenda-se um aumento nas ações de Educação sem Saúde, uma vez que a doença pode ser evitada com algumas condutas e a revitalização da sala de situação pelo poder municipal.

REFERÊNCIAS

- 1- Acha PN, Szyfres B. **Zoonoses and communicable diseases common to man and animals**: Volume II: Chlamydioses, rickettsioses, and viroses. PAHO Sci Tech Publ. 2003;v.2(580):408.
- 2- Armien B, Pascale JM, Munoz C, Marinas J, Núñez H, Herrera M, et al. **Hantavirus fever without pulmonary syndrome in panama**. Am J Trop Med Hyg. 2013;89(3):489–94.
- 3- Bagamian KH, Towner JS, Kuenzi AJ, Douglass RJ, Rollin PE, Waller LA, et al. **Transmission Ecology of Sin Nombre Hantavirus in Naturally Infected North American Deermouse Populations in Outdoor Enclosures**. PLoS One. 2012;7(10):1–10.
- 4- Bernshtein a D, Apekina NS, Mikhailova T V, Myasnikov Y a, Khlyap L a, Korotkov YS, et al. **Dynamics of Puumala hantavirus infection in naturally infected bank voles (*Clethrionomys glareolus*)**. Arch Virol [Internet]. 1999;144(12):2415–28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10664394> 86
- 5-Bonvicino C, Oliveira J, D'ándera P. **Guia dos roedores do Brasil , com chaves para gêneros baseadas em caracteres externos**. Biologia (Bratisl) [Internet]. 2008;15(2):120. Available at: <http://www.mendeley.com/research/guia-dosroedores-do-brasil-com-chaves-para-gneros-baseadas-em-caracteresexternos/>
- 6-BRASIL. **Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde**. Hantavirose : análise dos dados epidemiológicos de 2010 a 2014 [Internet]. Informe epidemiológico. 2014 [citado 26 de outubro de 2016]. p. 3. Available at: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/20/Informe-epidemiologico-hantavirose.pdf>
- 7-BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Vigilância, prevenção e controle das hantavirose**s. [Internet]. 1o ed. Editora: MS, organizador. Brasília; 2013. 94 p. Available at: www.saude.gov.br/datasus . BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria no 204, de 17 de Fevereiro de 2016. Vol. 53, Legislação. 2016. p. 1689–99.

- 8- BRASIL; **Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde.** Nota informativa sobre a determinação descrita na Portaria 204 de 17 de fevereiro de 2016 em relação à notificação compulsória de hantavirose [Internet]. Nota informativa. Brasília, Brasil; 2016 [citado 26 de outubro de 2016]. p. 5. Available at: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-oministerio/708-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/hantavirose/23516-notainformativa-sobre-a-determinacao-descrita-na-portaria-204-de-17-de-fevereirode-2016>
- 9- Butler JC, Peters CJ. **Hantaviruses and hantavirus pulmonary syndrome.** Clin Infect Dis [Internet]. setembro de 1994;19(3):387–94; quiz 395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7811854>
- 10- Butler JC, Peters CJ. **Hantaviruses and hantavirus pulmonary syndrome.** Clin Infect Dis [Internet]. 1994;19(3):387–94; quiz 395. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7811854
- 11- Calisher CH, Peters CJ, Douglass RJ, Kuenzi AJ. **Hantaviral infections of rodents: Possible scenarios.** Arch Virol. 2009;154(8):1195–7.
- 12- Calisher CH, Root JJ, Mills JN, Rowe JE, Reeder S a, Jentes ES, et al. **Epizootiology of Sin Nombre and El Moro Canyon hantaviruses, southeastern Colorado, 1995-2000.** J Wildl Dis [Internet]. 2005;41(1):1–11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15827206>
- 13- Campbell JJN. Bamboo flowering a patterns: **a global view with special reference to East Asia.** J Am Bamboo Soc. 1985;1(6):17–35.
- 14- Campos GM, Borges AA, Badra SJ, Figueiredo GG, Souza RLM de, Moreli ML, et al. **[Pulmonary and cardiovascular syndrome due to hantavirus: clinical aspects of an emerging disease in southeastern Brazil].** Rev Soc Bras Med Trop [Internet]. 2009;42(3):282–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19684976>
- 15-CDC C for DC and P. **Hantavirus** [Internet]. 2016 [citado 12 de outubro de 2016]. Available at: <http://www.cdc.gov/hantavirus/>

CDC C for DC and P. **Hantavirus** [Internet]. All About Hantavírus. 2016 [citado 7 de novembro de 2016]. p. 2016. Available at:

<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps>

16- CENEPI CN de E. **Informe epidemiológico do sus**. IESUS. 2000;62.

17- Childs JE, Krebs JW, Ksiazek TG, Maupin GO, Gage KL, Rollin PE, et al. **A household-based, case-control study of environmental factors associated with hantavirus pulmonary syndrome in the southwestern United States**. Am J Trop Med Hyg. 1995;52(5):393–7.

18- Childs JE, Ksiazek TG, Rolles PE, Krebs JW, Zaki S, Nichol ST, et al. **Hanta Viruses and their Rodent Reservoirs in the United States**. Vertebr Pest Conf Proc Collect [Internet]. 1994; Available at: <http://digitalcommons.unl.edu/vpc16/8> Childs JE, Ksiazek TG, 1994

19- Childs JE, Ksiazek TG, Spiropoulou CF, Krebs JW, Morzunov S, Maupin GO, et al. **Serologic and genetic identification of peromyscus maniculatus as the primary rodent reservoir for a new hantavirus in the southwestern united states**. J Infect Dis. 1994;169(6):1271–80.

20- Chioratto GTDS, Costa É de CV da, Sobreira M, Almeida AMP de. **Soroprevalência Da Infecção Por Hantavirus Em Roedores Do Estado Do Ceará, Brasil**. Rev Patol Trop [Internet]. 7 de abril de 2010;39(1):1–6. Available at: <http://www.revistas.ufg.br/index.php/iptsp/article/view/9493>

21- Clement JP. Hantavirus. Antiviral Res. 2003;57(1–2):121–7. de Barros Lopes L, Guterres A, Rozental T, Carvalho de Oliveira R, Mares-Guia M, Fernandes J, et al. **Rickettsia bellii, Rickettsia amblyommii, and Laguna Negra hantavirus in an Indian reserve in the Brazilian Amazon**. Parasit Vectors [Internet]. 2014;7(1):191. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24742108>

22- Deitzer GF, Soderstrom TR, Edelman DK. **Flowering physiology of bamboo in Puerto Rico**. J Am Bamboo Soc. 1985;1(6):1985.

23- Donalisio MR, Vasconcelos CH, Pereira LE, Ávila AMH, Katz G. **Aspectos climáticos em áreas de transmissão de hantavirose no Estado de São Paulo, Brasil**. Cad Saude Publica [Internet]. maio de 2008;24(5):1141–50. Available at:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2008000500021&lg=pt&nrm=iso&tlng=pt

24- Duchin JS, Koster FT, Peters CJ, Simpson GL, Tempest B, Zaki SR, et al.

Hantavirus Pulmonary Syndrome: A Clinical Description of 17 Patients with a Newly Recognized Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 7 de abril de 1994;330(14):949–55. Available at: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199404073301401>

25- Elkhoury M da R, Mendes W da S, Waldman EA, Dias JP, Carmoe EH, Vasconcelos PF da C. **Hantavirus pulmonary syndrome: prognostic factors for death in reported cases in Brazil.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. maio de 2012;106(5):298–302. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2012.01.002>

26- Elkhoury M da R. **Estudo da Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus : epidemiologia e fatores prognósticos para óbito dos casos notificad.** Universidade Federal da Bahia; 2007.

27- Elliott RM, Schmaljohn CS, Collett MS. **Bunyaviridae genome structure and gene expression.** *Curr Top Microbiol Immunol* [Internet]. 1991;169:91–141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1935231>

28- Enria DAM, Levis SC. Zoonosis virales emergentes : **las infecciones por hantavirus Introducción e historia.** 2004;23(2):595–611.

29- Figueiredo LTM, Forst AC, Fulhorst CF, Rodrigues EMS, Koster FT, Campos GM, et al. **Contribuição ao conhecimento sobre hantavirose no Brasil.** *Inf Epidemiol SUS.* 2000;9(3):167–78.

30- Figueiredo LTM, Moreli ML, De Sousa RLM, Borges AA, De Figueiredo GG, Machado AM, et al. **Hantavirus pulmonary syndrome, central plateau, southeastern, and southern Brazil.** *Emerg Infect Dis* [Internet]. abril de 2009;15(4):561–7. Available at: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/4/08-0289_article.htm

31- Figueiredo LTM, Souza WM de, Ferrés M, Enria DA. **Hantaviruses and cardiopulmonary syndrome in South America.** *Virus Res* [Internet]. 85 2014;187:43–54. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2014.01.015>

- 32- Firth C, Tokarz R, Simith DB, Nunes MRT, Bhat M, Rosa EST, et al. **Diversity and Distribution of Hantaviruses in South America**. J Virol. 2012;86(24):13756– 66.
- 33- Fonseca et, al **Magnitude e distribuição dos óbitos por hantavirose no Brasil, 2007-2015**. Revista Epidemiol. Serv. Saude, Brasília, 2017.
- 34- Gajdusek DC. **Virus hemorrhagic fevers**. J Pediatr [Internet]. 1962;60(6):841– 57. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002234766280170X> 84
- 35- Guterresa A, Oliveira RC de, Fernandes J, Schragob CG, Lemos ERS de. **Detection of different South American hantaviruses**. Virus Res [Internet]. dezembro de 2015;210:106–13. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2015.07.022>
- 36- Heyman P, Ceianu CS, Christova I, Tordo N, Beersma M, Alves MJ, et al. **A fiveyear perspective on the situation of haemorrhagic fever with renal syndrome and status of the hantavirus reservoirs in Europe, 2005-2010**. Eurosurveillance. 2011;16(36).
- 37- Hindrichsen S, Medeiros De Andrade A, Clement J, Leirs H, Mc Kenna P, Matthys P, et al. **Hantavirus infection in Brazilian patients from Recife with 88 suspected leptospirosis**. Lancet [Internet]. janeiro de 1993;341(8836):50. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/014067369392523V>
- 38- Holmes EC, Zhang YZ. **The evolution and emergence of hantaviruses**. Curr Opin Virol [Internet]. 2015;10(L):27–33. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coviro.2014.12.007>
- 39- Jonsson CB, Figueiredo LTM, Vapalahti O. **A Global Perspective on Hantavirus Ecology, Epidemiology, and Disease**. Clin Microbiol Rev [Internet]. 1 de abril de 2010;23(2):412–41. Available at: <http://cmr.asm.org/cgi/doi/10.1128/CMR.00062-09>
- 40- KATZ G, WILLIAMS RJ, BURT MS, SOUZA LTM de, PEREIRA LE, MILLS JN, et al. **Hantavirus Pulmonary Syndrome in the State of São Paulo, Brazil, 1993–1998**. Vector Borne Zoonotic Dis. 2001;1(3):181–90.
- 41-Khan AS, Young JC. **Hantavirus pulmonary syndrome: at the crossroads**. Respir Infect. 2001;14:205–9.

- 42- Klempa B, Fichet-Calvet E, Lecompte E, Auste B, Aniskin V, Meisel H, et al. **Hantavirus in African Wood Mouse, Guinea. Emerg Infect Dis** [Internet]. maio de 2006;12(5):838–40. Available at: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/12/5/05-1487_article.htm
- 43- Kruger DH, Figueiredo LTM, Song JW, Klempa B. **Hantaviruses-Globally emerging pathogens. J Clin Virol** [Internet]. 2015;64:128–36. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2014.08.033>
- Krüger DH, Ulrich R, Lundkvist Å. **Hantavirus infections and their prevention. Microbes Infect.** 2001;3(13):1129–44.
- 44- Leduc J., Smith GA, Childs JE, Pinheiro FP, Maiztegui JI, Niklasson B, et al. **Global survey of antibody to Hantaan- related viruses among peridomestic rodents. Bull World Health Organ.** 1986;64(1):139–44.
- 45- LeDuc JW, Smith GA, Pinheiro FP, Vasconcelos PF, Rosa ES, Maiztegui JI. **Isolation of a Hantaan-related virus from Brazilian rats and serologic evidence of its widespread distribution in South America. Am J Trop Med Hyg.** 1985;34(4):810–5.
- 46- Lee HW, Lee PW, Johnson KM. **Isolation of the etiologic agent of Korean Hemorrhagic fever. J Infect Dis.** 1978;137(3):298–308.
- 47- Lima DM, Sabino-Santos Junior G, Oliveira ACA, Fontes RM, Colares JKB, Araújo FM de C, et al. **Hantavirus infection in suspected dengue cases from State of Ceará, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop** [Internet]. dezembro de 2011;44(6):795–6. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822011000600031&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- 48- Limongi JE, Da Costa FC, De Paula MBC, Pinto RDMC, Oliveira MDLA, Neto ADAP, et al. **Síndrome cardiopulmonar por hantavírus no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, 1998-2005: Aspectos clínico-epidemiológicos de 23 casos. Rev Soc Bras Med Trop.** 2007;40(3):295–9.
- 49- Ma Y-Q, Qin J, Plow EF. **Platelet integrin α (IIb) β (3): activation mechanisms. J Thromb Haemost.** 2007;5(7):1345–52.

- 50- Manigold T, Vial P. **Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology.** *Swiss Med Wkly* [Internet]. 20 de março de 2014;144(March):1–10. Available at: <http://doi.emh.ch/smw.2014.13937>
- 51- Manigold T, Vial P. **Human hantavirus infections: Epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology.** *Swiss Med Wkly*. 2014;144(March):1–10.
- 52- Martinez-valdebenito C, Calvo M, Vial C, Mansilla R, Marco C, Palma RE, et al. **Person-to-Person Household and Nosocomial Transmission of Andes.** 2014;20(10):1629–36.
- 53- Melo-Silva CR, Maranhão AQ, Nagasse-Sugahara TK, Bisordi I, Suzuki A, Brigido MM. **Characterization of hantaviruses circulating in Central Brazil.** *Infect Genet Evol* [Internet]. março de 2009;9(2):241–7. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1567134808002323> .
- 54- Menezes HR de, Moreli ML, Sousa ALL, Costa VG da, Menezes HR de, Moreli ML, et al. **Estudo transversal da letalidade da hantavirose no estado de Goiás, 2007-2013*.** *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. setembro de 2016;25(3):519–30. Available at: http://www.iec.pa.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S167949742016000300519&scielo=S1679-49742016000300519
- 55- MERINO A. C, ARIAS A. A, CASTILLO H. C. **Primer caso de síndrome cardiopulmonar por hantavirus secundario a mordedura de ratón.** *Rev Chil enfermedades Respir* [Internet]. julho de 2002;18(3):199–205. Available at: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071773482002000300010&lng=pt&nrm=iso&tlng=es
- 56- Mertz GJ, Hiele BL, Bryan RT. **Hantavirus infection. Disease-a-Month** [Internet]. março de 1998;44(3):85–138. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0011502998900013>
- 57- Milazzo ML, Cajimat MNB, Romo HE, Estrada-Franco JG, Ignacio IñiguezDávalos L, Bradley RD, et al. **Geographic distribution of hantaviruses associated with neotomine and sigmodontine rodents, Mexico.** *Emerg Infect Dis*. 2012;18(4):571–6.

- 58- Mills JN, Ksiazek TG, Ellis BA, Rollin PE, Nichol ST, Yates TL, et al. **Patterns of association with host and habitat: antibody reactive with Sin Nombre virus in small mammals in the major biotic communities of the southwestern United States.** Am J Trop Med Hyg [Internet]. março de 1997;56(3):273–84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9129529>
- 59- Mills JN, Schmidt K, Ellis BA, Calderon G, Enria DA, Ksiazek TG. **A longitudinal study of hantavirus infection in three sympatric reservoir species in agroecosystems on the Argentine Pampa. Vector-Borne Zoonotic Dis.** 2007;7(2):229–40.
- 60- Mills JN. **Biodiversity loss and emerging infectious disease: An example from the rodent-borne hemorrhagic fevers. Biodiversity** [Internet]. 2006;7(1):9–17. Available at: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14888386.2006.9712789>
- 61- Ministério da Saúde (BR). **Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de 83 Vigilância Epidemiológica. Hantavirose** [Internet]. Saúde M da, organizador. **Guia de vigilância em saúde.** Brasília; 2016. 719-738 p. Available at: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/agosto/25/GVS-online.pdf>
- 62- Ministério da Saúde (BR). **Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hantavirose** [Internet]. 1 ed atual. **Guia de Vigilância em saúde.** Brasília: Ministério da Saúde; 2016. 607-619 p. Available at: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/agosto/25/GVS-online.pdf>
- 63- Nunes ML, Oliveira SV de, Elkhoury M da R, Fonseca LX, Pereira SVC, Caldas EP de, et al. **Evidência de circulação de hantavirus em área silenciosa da Região Amazônica. Rev Pan-Amazônica Saúde** [Internet]. dezembro de 2015;6(4):63– 7. Available at: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232015000400009&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- 64- Oliveira RC de, Guterres A, Fernandes J, D’Andrea PS, Bonvicino CR, de Lemos ERS. **Hantavirus reservoirs: Current status with an emphasis on data from Brazil.** Vol. 6, Viruses. 2014. p. 1929–73.
- 65- Oliveira SV de, Escobar LE, Peterson AT, Gurgel-Gonçalves R. **Potential Geographic Distribution of Hantavirus Reservoirs in Brazil. Baldanti F,**

organizador. PLoS One [Internet]. 31 de dezembro de 2013;8(12):e85137. Available at: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0085137>

66- Oliveira SV de, Fonseca LX, Rafael Barros E Silva PM, Valéria Costa Pereira S, Caldas EP de. **ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA HANTAVIROSE NO BRASIL NO PERÍODO DE 2007 A 2012.** Rev Patol Trop [Internet]. 16 de julho de 2014;43(2):131–42. Available at:

<http://www.revistas.ufg.br/index.php/iptsp/article/view/31115>

67- OPAS OP de la S. **Hantavirus en las Américas: Guía para el diagnóstico, el tratamiento, la prevención y el control.** Washington, D.C; 1999. 66 p.

68 Pereira C. **Sobre as “ratadas” no Sul do Brasil e o ciclo vegetativo das taquaras.** Arq do Inst Biol São Paulo. 1941;12:175–200.

69- Pereira LE, Souza LTM, Souza RP, Bisordi I, Suzuki A, Katz G. **Histórico da Vigilância Eco-epidemiológica do hantavírus no Brasil.** Rev CIP. 1999;2(3):5– 12.

70- Pereira LE. **Estudo ecoepidemiológico de hantavírus em roedores das regiões da Mata Atlântica e Cerrado do Brasil.** Patologia (Mex) [Internet]. 2006;165. Available at:

<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=452759&indexSearch=ID>

71- Peters CJ, Khan AS. **Hantavirus Pulmonary Syndrome: The new American hemorrhagic fever.** Clin Infect Dis [Internet]. 2002;34(9):1224–31. Available at: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0>

0036570359&partnerID=40&md5=5551a29e46460927fedb87b89ce13bce

72- Peters CJ, Zaki SR. **Hantavirus Pulmonary Syndrome.** In: **Pathology of Emerging Infections.** Washington, D.C: American Society for Microbiology; 1997. p. 95– 105.

73- Pincelli MP, Barbas CSV, Carvalho CRR De, Souza LTM De, Figueiredo LTM. **Síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus.** J Pneumol. 2003;29(5):309– 23.

- Raboni SM, Hoffmann FG, Oliveira RC, Teixeira BR, Bonvicino CR, Stella V, et al. **Phylogenetic characterization of hantaviruses from wild rodents and hantavirus pulmonary syndrome cases in the state of Parana (southern Brazil).** J Gen Virol [Internet]. 1 de setembro de 2009;90(9):2166–71. Available at: <http://jgv.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/vir.0.011585-0>
- 74- Saasa N, Sánchez-Hernández C, de Lourdes Romero-Almaraz M, GuerreroIbarra E, Almazán-Catalán A, Yoshida H, et al. **Ecology of hantaviruses in Mexico: Genetic identification of rodent host species and spillover infection.** Virus Res. 2012;168(1–2):88–96.
- 75- Sabino-Santos G, Maia FGM, Vieira TM, Muylaert RDL, Lima SM, Gonçalves CB, et al. **Evidence of hantavirus infection among bats in Brazil.** Am J Trop Med Hyg. 2015;93(2):404–6.
- 76- Santos ED dos, Garrett DO. **Avaliação do sistema de vigilância de hantavírus no Brasil.** Epidemiol e Serviços Saúde [Internet]. 2005;14(1):15–31. Available at: <http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/ess/v14n1/v14n1a03.pdf>
- 77- Schmidt RAC. **A questão ambiental na promoção da saúde: uma oportunidade de ação multiprofissional sobre doenças emergentes emerging diseases.** Physis 90 Rev Saúde Coletiva. 2007;17(2):373–92.
- 78- SILVA MV da, VASCONCELOS MJ, HIDALGO NTR, VEIGA APR, CANZIAN M, MAROTTO PCF, et al. **Hantavirus Pulmonary Syndrome: Report of the first three cases in São Paulo, Brazil.** Rev Inst Med Trop Sao Paulo [Internet]. julho de 1997;39(4):1–5. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46651997000400010
- 79- Song KJ, Baek LJ, Moon S, Ha SJ, Kim SH, Park KS, et al. **Muju virus, a novel hantavirus harboured by the arvicolid rodent Myodes regulus in Korea.** J Gen Virol. 2007;88(11):3121–9.
- 80- Terajima M, Hendershot JD, Kariwa H, Koster FT, Hjelle B, Goade D, et al. **High levels of viremia in patients with the Hantavirus pulmonary syndrome.** J Infect Dis. 1999;180(6):20304.

- 81- Vial PA, Valdivieso F, Ferres M, Riquelme R, Rioseco ML, Calvo M, et al. **Highdose intravenous methylprednisolone for hantavirus cardiopulmonary syndrome** in Chile: A double-blind, randomized controlled clinical trial. Clin Infect Dis. 2013;57(7):943–51.
- 82- Vial PA, Valdivieso F, Mertz G, Castillo C, Belmar E, Delgado I, et al. **Incubation Period of Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome.** Emerg Infect Dis [Internet]. 89 agosto de 2006;12(8):1271–3. Available at: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/12/8/05-1127_article.htm
- 83-Vincent MJ, Quiroz E, Gracia F, Sanchez AJ, Ksiazek TG, Kitsutani PT, et al. **Hantavirus pulmonary syndrome in Panama: identification of novel hantaviruses and their likely reservoirs.** Virology. 2000;277(1):14–9.
- 84- Wells RM, Estani SS, Yadon ZE, Enria D, Padula P, Pini N, et al. **An Unusual Hantavirus Outbreak in Southern Argentina: Person-to-Person Transmission?** Emerg Infect Dis. 1997;3(2):171–4.
- 85- WHO. **Haemorrhagic fever with renal syndrome:** Memorandum from a WHO Meeting*. Bull of the World Health Organ. 1983;61(2):269–75.
- 86- Willemann MCA, Oliveira SV de. Risk factors associated with hantaviruses fatality: **a regional analysis from a case-control study in Brazil.** Rev Soc Bras Med Trop [Internet]. janeiro de 2014;47(1):47–51. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822014000100047&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- 87- Witkowski PT, Klempa B, Ithete NL, Auste B, Mfuni JKE, Hoveka J, et al. **Hantaviruses in Africa.** Virus Res [Internet]. 2014;187:34–42. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2013.12.039>
- 88- Young JC, Hansen GR, Graves TIMK, Deasy MP, Humphreys JANG, Fritz CL, et al. **THE INCUBATION PERIOD OF HANTAVIRUS PULMONARY SYNDROME.** Am Soc Trop Med Hyg. 2000;62(6):714–7.
- 89-Zhang YZ, Zou Y, Fu ZF, Plyusnin A. **Hantavirus infections in humans and animals,** China. Emerg Infect Dis. 2010;16(8):1195–203.