

**LIDSY XIMENES FONSECA**

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO  
POR HANTAVIROSE NO BRASIL, 2007 A 2015**

**BRASÍLIA, 2017**

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

**LIDSY XIMENES FONSECA**

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO  
POR HANTAVIROSE NO BRASIL, 2007 A 2015**

**Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade de Brasília.**

**Orientadora: Profa. Dra. Elisabeth Carmen Duarte**

**Coorientador: Dr. Stefan Vilges de Oliveira**

**BRASÍLIA**

**2017**

**LIDSY XIMENES FONSECA**

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO  
POR HANTAVIROSE NO BRASIL, 2007 A 2015.**

**Dissertação apresentada como requisito  
parcial para a obtenção do Título de  
Mestre em Saúde Coletiva pelo Programa  
de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da  
Universidade de Brasília.**

**Aprovada dia 28 de outubro de 2017**

**BANCA EXAMINADORA**

**Elisabeth Carmen Duarte – (presidente)  
Faculdade de Medicina**

**Mauro Niskier Sanchez - D  
Departamento de Saúde Coletiva**

**Leila Posenato Garcia  
Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada**

**BRASÍLIA**

**2017**

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pela oportunidade concedida.

Aos meus pais e meu namorado Murilo, pelo apoio e pela compreensão durante minha ausência em alguns momentos.

À minha orientadora, Elisabeth Carmen Duarte, pela paciência, dedicação e ótima orientação.

Ao meu coorientador, Stefan Vilges de Oliveira, que desde o início foi um grande incentivador e apoiador em todos os momentos deste mestrado.

Ao Eduardo Caldas pelo incentivo e apoio e à Unidade Técnica de Vigilância de Zoonoses (UVZ), do Ministério da Saúde, e ao Grupo técnico de vigilância de doenças transmitidas por roedores, Simone, Fernanda, que sempre compreenderam e me apoiaram nos momentos de ausência do trabalho e à todos os outros amigos da UVZ (Guilherme, Flávio, Silene, Marília, Denise, Zilda, Alex, André, Lúcia, Luciano, Michael) por todo apoio durante este trabalho e compreensão em minhas ausências na Unidade.

Aos meus amigos, por compreenderem a minha ausência em certos momentos e apoio.

## RESUMO

**Introdução:** A hantavirose é uma importante doença zoonótica transmitida por roedores silvestres. A doença tem início súbito e pode levar à morte rapidamente. A descrição e os fatores associados à sua letalidade no Brasil e regiões ainda é pouco conhecida. **Objetivo:** Descrever as características e distribuição dos casos óbitos por hantavirose e analisar fatores associados ao óbito no Brasil, no período de 2007 a 2015. **Método:** Trata-se de um estudo descritivo dos casos e óbitos por hantavirose e um estudo do tipo caso-controle para determinar os fatores associados ao óbito por hantavirose, ambos com uso de dados secundários do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). **Resultados:** No período de estudo foram selecionados 1060 casos destes, 410 óbitos. A taxa de letalidade por hantavirose (TLH) no período de estudo foi de 39,0%, variando segundo mês (28,6% em novembro a 50,7% em dezembro), sexo (37,4% em homens e 42,6% em mulheres), idade (50% em pessoas <10 anos e 44,4% em pessoas com 60 ou mais anos) e regiões (46,2% no Norte, 32,9% no Sul). A maioria dos indivíduos que morreu morava em zona urbana (58,3%) foi infectada na zona rural (70,2%) e tinha o local de trabalho como o principal ambiente provável de infecção (39,0%). Na análise ajustada, foram identificadas como tendo maiores chances de óbito por hantavirose as mulheres (OR: 1,43 - IC95% 1,01 a 1,99) comparadas aos homens, os indivíduos adultos com escolaridade não informada (OR: 3,86 – IC95% 1,72 a 8,66) e com ensino fundamental (OR: 3,88 - IC95% 1,51 a 9,96) comparados aos que tinham ensino superior completo ou incompleto; os moradores da zona urbana (OR: 1,56 – IC95%. 1,15 a 2,12) em relação aos que moravam na zona rural; e aqueles indivíduos que apresentaram choque e/ou hipotensão (OR: 3,37 - IC95% 2,51 a 4,51) ou sinais e sintomas respiratórios (OR: 3,76 – IC95%: 1,93 a 7,33) em comparação aos que não apresentaram tais características. Em relação à oportunidade de atendimento, o fato dos indivíduos demorarem mais de 4 dias para buscar atendimento médico, foi considerado um fator protetor contra o óbito. **Conclusão:** A alta TLH em certos grupos populacionais, épocas do ano e regiões do Brasil, além de algumas características clínicas do indivíduo podem indicar falhas no acesso aos serviços de saúde, além de baixa suspeição clínica e possível demora na adoção do manejo adequado dos casos. Particularmente, a busca precoce de atenção e a presença de certos sinais clínicos

(choque, hipotensão e/ou sinais respiratórios) aparentemente são marcadores importantes da evolução rápida da doença e maior gravidade. Esses resultados podem auxiliar na definição de grupos mais vulneráveis ao óbito por hantavirose e no direcionamento de ações específicas para a prevenção deste desfecho.

**Palavras-chave:** *Hantavirus, Síndrome Pulmonar por Hantavirus, Infecções por Hantavirus , Letalidade, óbito, estudo caso-controle, epidemiologia descritiva*

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Hantavirus is an important zoonotic disease transmitted by wild rodents. The disease has a sudden onset and can lead to death quickly. The description and factors associated with its lethality in Brazil and regions is still poorly understood.

**Objective:** To describe the characteristics and distribution of cases of death due to hantaviriosis and to analyze factors associated with death in Brazil, from 2007 to 2015.

**Method:** This is a descriptive study of cases and deaths due to hantaviriosis and a case-control study to determine the factors associated with death due to hantavirus, both using secondary data from the SINAN.

**Results:** During the study period, 1060 cases were selected, 410 deaths. The rate of lethality due to hantavirus (TLH) in the study period was 39.0%, varying according to month (28.6% in November to 50.7% in December), sex (37.4% in men and 42, 6% in women), age (50% in people <10 years and 44.4% in people aged 60 years and over) and regions (46.2% in the North, 32.9% in the South). Most of the individuals who died lived in urban areas (58.3%) were infected in the rural area (70.2%) and had the workplace as the main probable infection environment (39.0%). In the adjusted analysis, women (OR: 1.43 - 95% CI 1.01 to 1.99) were identified as having a higher chance of death due to hantaviriosis compared to men, adult individuals with unreported schooling (OR: 3.86 - IC95% 1.72 to 8.66) and with elementary education (OR: 3.88 - 95% CI 1.51 to 9.96) compared to those who had completed or incomplete higher education; (OR: 1.56 - 95% CI 1.15 to 2.12) compared to those living in the rural area; and those individuals who presented shock and / or hypotension (OR: 3.37 - 95% CI 2.51 to 4.51) or respiratory signs and symptoms (OR: 3.76 - 95% CI: 1.93 to 7.33) compared to those who did not. Regarding the opportunity for care, the fact that individuals took more than 4 days to seek medical attention was considered a protective factor against death.

**Conclusion:** High TLH in certain population groups, times of the year and regions of Brazil, as well as some clinical characteristics of the individual may indicate faults in access to health services, as well as low clinical suspicion and possible delay in adopting appropriate case management . Particularly, early attention seeking and the presence of certain clinical signs (shock, hypotension and / or respiratory signs) appear to be important markers of rapid disease progression and increased severity. These results may help in the definition of groups more vulnerable to death due to hantavirus and in directing specific actions to prevent this outcome.

Key words: Hantavirus, Hantavirus Pulmonary Syndrome, Hantavirus Infections, Lethality, Death, Case-Control Study, Descriptive Epidemiology

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
Figura1. Distribuição geográfica de variantes de hantavírus patogênicas e as principais patologias associadas com humanos.....	16
Figura2. Fluxograma de ações do sistema de vigilância da hantavirose.....	32
<b>Artigo 1</b>	
Figura 1 - Casos notificados, confirmados e óbitos por hantavirose. Brasil, 2007 a 2015.....	47
Figura 2 - Distribuição dos casos, óbitos e letalidade da hantavirose, por Regiões. Brasil, 2007-2015.....	48
Figura 3 - Proporção de casos e óbitos por hantavirose, segundo sexo e faixa etária e Grandes Regiões. Brasil, 2007 2015.....	50

## LISTA DE TABELAS

	<b>Pág.</b>
<b>Artigo 1</b>	
Tabela 1 - Características clínicas (primeiro atendimento*) dos casos de hantavirose que evoluíram para óbito, por Região provável de infecção. Brasil, 2007-2015.....	51
Tabela 2 - Características relacionadas aos casos de hantavirose que evoluíram para óbito, segundo Região provável de infecção. Brasil, 2007-2015.....	53
<b>Artigo 2</b>	
Tabela 1- Número de casos, óbitos e letalidade por hantavirose, segundo características do indivíduo e da ocorrência da doença - Brasil, 2007 a 2015.....	70
Tabela 2 – Fatores associados ao óbito por hantavirose - Brasil, 2007 a 2015.....	72

## LISTA DE QUADROS

	<b>Pág</b>
	.
Quadro1. Variáveis de estudo utilizadas para descrição dos óbitos por hantavirose.....	36
..	
Quadro 2. Quadro 2. – Variáveis utilizadas para análise de fatores associados ao óbito por hantavirose.....	39
<b>Artigo 2</b>	
Quadro 1. Variáveis utilizadas para análise de fatores associados ao óbito por hantavirose.....	67

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARAV - Araraquara/Paranoá  
CASV- Castelo dos Sonhos  
DBPOC - Doença Broncopulmonar Obstrutiva Crônica  
DOB - Dobrava  
EUA - Estados Unidos da América  
FHSR - Febre Hemorrágica com Síndrome Renal  
GAL - Gerenciador de Ambiente Laboratorial  
HTN - Hantaan  
Ibama - Instituto do Meio Ambiente  
IgM - Imunoglobulina M  
JUQV- Juquitiba/Araucária  
LANV - Laguna Negra  
LPI - Local Provável de Infecção  
MMA - Ministério do Meio Ambiente  
PUU - Puumala  
RIOMV - Rio Mamoré  
RT- PCR - Reação em cadeia de polimerase em tempo real  
SANGV - Virus Sangassou  
SCPH- Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus  
SEO - Seoul  
SIH - Sistema de informação hospitalar  
SIM - Sistema de Informação de Mortalidade  
Sinan - Sistema de Informação de Agravos de Notificação  
SNV - Sin Nombre  
SVEH - Sistema de Vigilância Epidemiológica da Hantavirose  
SVS - Secretaria de Vigilância em Saúde  
LH - Letalidade por Hantavirose  
TNF- Fator de Necrose Tumoral  
UTI - Unidades de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>1. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>15</b>
1.1. HISTÓRICO DA HANTAVIROSE .....	15
1.2. ETIOLOGIA .....	17
1.3. RESERVATÓRIOS.....	18
1.4. HANTAVIROSE NO MUNDO .....	19
1.5. HANTAVIROSE NO BRASIL.....	20
1.6. HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA.....	21
1.7. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.....	23
1.8. FATORES DE RISCO PARA OCORRENCIA DA HANTAVIROSE .....	24
1.8.1. Fenômeno da ratada .....	25
1.8.2. Atividades agrícolas .....	26
1.8.3. Capim braquiária.....	26
1.8.4. Construções inadequadas e crescimento urbano .....	27
1.8.5. Atividades domésticas .....	27
1.8.6. Atividades de lazer.....	28
1.9. SISTEMA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA HANTAVIROSE (SVEH).....	28
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>34</b>
<b>3. MÉTODOS .....</b>	<b>35</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>39</b>
4.1. ARTIGO 1 – MAGNITUDE E DISTRIBUIÇÃO DA LETALIDADE POR HANTAVIROSE NO BRASIL, 2007 A 2015 .....	40
Submetido na Revista de Epidemiologia Serviço e Saúde em 29 de maio de 2017. Considerado aceitável para publicação, com necessidade de reformulação em 22 de agosto de 2017 (Anexo B).....	40
4.2. ARTIGO 2 – FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS AO ÓBITO POR HANTAVIROSE NO BRASIL, 2007 A 2015 .....	60
Artigo sendo preparado para submissão.....	60
<b>5. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>80</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>82</b>
<b>ANEXO A - FICHA DE NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO DE HANTAVIROSE....</b>	<b>91</b>
<b>ANEXO B - COMPROVAÇÃO DA SUBMISSÃO E ACEITE DO ARTIGO 1 .....</b>	<b>93</b>

## APRESENTAÇÃO

A hantavirose é uma zoonose distribuída em todo o mundo, e no continente Americano é considerada emergente (1). 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 (2).

Nos humanos a transmissão da hantavirose ocorre a partir da exposição a aerossóis de secreções/excreções de roedores infectados (1,2). Após o contato com o hantavírus, o período de incubação pode ser de até 60 dias, sendo este em média, duas ou três semanas (3) A doença apresenta quatro fases clínicas distintas: prodrômica, cardiopulmonar, diurética e de convalescença. As manifestações clínicas no quadro inicial incluem febre, astenia e cefaleia (2).

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 (4). 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 (2).

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 (5).

A letalidade da hantavirose nas Américas varia entre 11% e 50% (6,7). 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 (8).

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) (3).

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 (3,9).

Em 2012, Elkhoury et al.<sup>(4)</sup> 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%) (3). Mais recentemente, em um estudo transversal, Menezes et al.<sup>(12)</sup> 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<sup>(11)</sup> 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. REVISÃO DE LITERATURA

### 1.1. HISTÓRICO DA HANTAVIROSE

Os hantavírus podem causar duas doenças em humanos: a FHSR-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.(8)

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* (12–14).

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 (16).

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 (17,18).

Nas Américas, mesmo com informações sobre circulação viral em roedores, (19–21) 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 (5,22).

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 (23).

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) (22,24).

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) (25).

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 (26).

## 1.2. ETIOLOGIA

A hantavirose é sorologicamente, geneticamente e epidemiologicamente relacionadas ao grupo de vírus do gênero Hantavírus, da família Bunyaviridae (27). Eles são vírus envelopados, podem ser inativados por pH ácido, detergentes, formalina e calor (23).

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. (28).

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 (29).

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) (30–33).

### 1.3. RESERVATÓRIOS

Os roedores silvestres da família Muridae são os principais reservatórios dos hantavírus (14). 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 (5,14,34). Morcegos e Mussaranhos também foram encontrados abrigando hantavírus, porém descrito até então sem envolvimento na transmissão do vírus ao homem (35,36).

A via natural de transmissão entre os roedores supõe-se que seja principalmente através aerossóis e / ou mordedura (37). 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 (14). 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. (38–40).

No Brasil, a subfamília Sigmodontinae possui 120 espécies e 41 gêneros descritos (41). 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 (31,41,42).

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 (43).

#### 1.4. 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 (6,44,45).

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 (46,47).

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 (28,29,49).

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 (50).

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 (51,52).

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 (53–55) Nesta região, além do Brasil, já foram confirmados casos na Argentina, Uruguai, Chile, Paraguai, Bolívia e Venezuela (56,57).

### 1.5. 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% (58). 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 (3)

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 (59,60). 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 (61,62). 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

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 (3).

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 (58).

## 1.6. 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 (63–66).

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 (2). 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 (68,69).

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 hantavirus 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 (70,71).

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) (2).

O período de incubação da doença pode variar de 3 a 60, com uma média de 14 a 17 dias (2,72,73). 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 (2,71).

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 um 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 (2,22,74). 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 (2,71). 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 (74,75).

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 (2).

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% (7).

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 (2).

## 1.7. 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 (2,76).

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 (3,76,77).

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 collagenopatias (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide) e doença broncopulmonar obstrutiva crônica –DBPOC (2,3).

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 (78).

## 1.8. 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 (63–66) Assim, a exposição à presença ou sinais de roedores, constituem os principais fatores de risco para a ocorrência das infecções por hantavírus. Conseqüentemente, 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 (2).

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 (79,80). 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, o capim braquiária, as construções inadequadas e o crescimento urbano, as atividades domésticas e as atividades de lazer. Estes temas serão tratados brevemente a seguir.

### **1.8.1. 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 (81). 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 (82,83).

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 (81).

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:

à ocorrência do fenômeno da “ratada” associado ao desmatamento de áreas naturais para construção de habitações precárias (2).

### **1.8.2. 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 (80,84).

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 colômbia e o plantio para reflorestamentos (85). Destaca-se a seguir as particularidades associadas ao cultivo do capim braquiária associadas à transmissão da hantavirose no Brasil.

### **1.8.3. Capim braquiária**

A ação de colher, mecanicamente ou não, as sementes de capim braquiária (*Brachiaria decumbens*), merece atenção na epidemiologia da hantavirose no Brasil. Isso porque esta é uma das atividades mais relatadas por indivíduos com hantavirose, caracterizando-a como atividade de risco (2).

Várias são as explicações para esse fato. O roedor *Necromys lasiurus*, reservatório do hantavírus Araraquara, tem como seu ecossistema preferencial o cerrado. Este reservatório é especialmente adaptado a viver no interior do pasto do capim braquiária, alimentando-se das sementes e extraíndo água de suas raízes, permitindo a manutenção da população em densidades altíssimas (86). Além disso, muitas vezes, o capim braquiária está associada a outras culturas, tais como o milho ou a cana-de-açúcar, o que são fatores de atração de roedores. Ademais, o plantio

deste capim é mantido próximo aos ambientes naturais favorecendo ainda mais a população de roedores (2,86).

Todos esses elementos contribuem de maneira importante para a transmissão na hantavirose nesse contexto, especialmente ligada à atividade ocupacional de colheita do capim braquiária.

#### **1.8.4. 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 (2).

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 (2,79,86)

#### **1.8.5. 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. (2). 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 (87).

#### **1.8.6. 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 (2).

### **1.9. 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 (88). 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 (89). Atualmente (2017), existem atividades de 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. Destaca-se, 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 (90).

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 (91).

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 (3)

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 (91).

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;

- 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 (90).

O Guia de Vigilância Epidemiológica (3) 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. (93).

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” (93).

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 (93).

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 2.. 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 (3).

O Manual de Vigilância, prevenção e controle das hantaviroses preconiza a realização de busca ativa de casos a partir dos contatos do caso confirmado e define como contato (2):

“Indivíduo sob a mesma situação ou exposição de risco do caso investigado confirmado, considerando os 60 dias da data de início dos sintomas” (3)

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 (3).

## 2. OBJETIVOS

### **Objetivo Geral:**

Descrever as características e distribuição dos óbitos por hantavirose e analisar fatores associados à esses eventos no Brasil, no período de 2007 a 2015

### **Objetivos Específicos:**

1. Descrever o perfil epidemiológico dos óbitos por hantavirose no Brasil segundo tempo, pessoa e região [Artigo 1];
2. Descrever as principais situações de exposição associadas aos óbitos de hantavirose no Brasil segundo região do local provável da infecção do caso [Artigo 1];
3. Analisar fatores associados ao óbito por hantavirose no Brasil [Artigo 2];

### 3. MÉTODOS

#### 3.1. ARTIGO 1

##### 3.1.1. Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo descritivo dos casos e óbitos por hantavirose ocorridos no Brasil no período de 2007 a 2015, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan).

##### 3.1.2. População de estudo

Foram selecionados todos os 1060 casos confirmados para hantavirose e, entre estes, todos os 410 óbitos identificados na população de estudo. No presente estudo, “caso confirmado de 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 1 de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2015. Além disso, “óbito por hantavirose” é definido como caso confirmado de hantavirose que evoluiu para óbito. (3).

##### 3.1.3. Variáveis

As variáveis de estudo estão identificadas no Quadro 1.

Quadro1 – Variáveis de estudo utilizadas para descrição dos óbitos por hantavirose.

<b>Tipo</b>	<b>Variáveis</b>
Demográficas	sexo, idade
Local de residência e infecção	Zona de residência, zona e ambiente de infecção, região do local provável da infecção.
Temporal	Ano e mês de início de sintoma
Clínicas e Hospitalares	Sinais e sintomas, resultados de exames radiográficos, hospitalização, utilização de respirador mecânico, critério diagnóstico

Situação e atividade de risco nos últimos 60 dias	Exposição e limpeza de locais fechados, Moagem. Contato com roedores, Dormir em barraca, Pesca/caça, Transporte de grãos, Treinamento militar
---	---

#### **3.1.4. . Fonte de dados**

Foram utilizadas as bases de dados de hantavirose pertencentes aos Sinan de 2007 a 2015(HANTAN07 ao HANTAN15) (versão Sinan Net) atualizadas até a data de 20 de setembro de 2016.

#### **3.1.5. Métodos estatísticos**

Para a tabulação dos dados foram utilizados os *softwares* TabWin 41, versão 4.1.2, atualizado em 15 de outubro de 2015, e Microsoft Excel 2013®.

Para as análises por Região, foi considerada a região da localidade provável de infecção (LPI) do óbito. Nas situações em que a “região da LPI” era ignorada, os óbitos foram analisados separadamente. A Região Nordeste foi omitida por ter número de casos e óbitos inferior a dez, embora tenham sido inserida na descrição do Brasil. A letalidade foi calculada a partir da razão entre número absoluto de óbitos por hantavirose e número de casos

#### **3.1.6. Considerações éticas**

O estudo foi realizado com dados secundários de acesso livre, sem qualquer informação que pudesse identificar os indivíduos. Dessa forma, a Resolução nº 510/2016, que regulamenta as questões éticas da pesquisa com seres humanos no Brasil, isenta do registro e avaliação deste tipo de pesquisa pelo sistema CEP/CONEP (Artigo 1º).

## **3.2. ARTIGO 2**

### **3.2.1. Delineamento do estudo**

Trata-se de um estudo do tipo caso-controle aninhado em uma coorte histórica baseada nos dados do sistema de vigilância da hantavirose tendo como variável de desfecho o óbito por hantavirose.

### **3.2.2. População de estudo**

Para o estudo, foram selecionados todos os casos confirmados para hantavirose notificados no Sistema de Nacional de Agravos de Notificação – Sinan no período de 2007 a 2015, que tinham o campo “Evolução” preenchido, totalizando 1004 indivíduos.

Indivíduo confirmado com hantavirose, de acordo com guia de vigilância da Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS é todo caso suspeito de hantavirose que possua uma exame laboratorial (critério clínico laboratorial por elisa IgM, imunohistoquímica, PCR) positivo ou reagente para o hantavírus ou que tenha algum vínculo epidemiológico comprovado para a doença (critério clínico epidemiológico) (93).

Os casos foram todos aqueles confirmados pelo critério clínico laboratorial ou pelo clínico epidemiológico e que evoluíram para o óbito, totalizando 410 casos.

Os controles foram todos aqueles confirmados pelo critério clínico laboratorial ou clínico epidemiológico que evoluiu para cura, totalizando 594 controles.

### **3.2.3. Variáveis:**

As variáveis independentes selecionadas para o estudo foram agrupadas em três categorias: i) sociodemográficas, ii) período e local de residência e infecção, iii) fatores clínicos e de manejo do indivíduo (Quadro 2). As variáveis estudadas, que necessitaram de maiores ajustes são resumidamente descritas a seguir. A quantidade de indivíduos incluídos para cada variável está sujeita à própria completude do campo da ficha de notificação.

As variáveis de estudo estão identificadas no Quadro 2.

Quadro 2. – Variáveis utilizadas para análise de fatores associados ao óbito por hantavirose.

<b>Tipo</b>	<b>Variáveis</b>
<b>Sociodemográfica</b>	sexo (N=1004) Idade (N=1004) Escolaridade (N=718)
<b>Período, Local de residência e de infecção</b>	Zona de residência (N= 977) Zona local provável de infecção (N=892) Autoctonia (N=889) Ano de início de sintoma (N=1004) Mês de início de sintoma Região do Local Provável de infecção (N=1004)
<b>Fatores Clínicos de e de manejo do paciente</b>	Choque e/ou Hipotensão (N=1004) Sinais e sintomas respiratórios (N=1104) Oportunidade de atendimento (em relação ao início do sintoma) (N=1004)

Todas as variáveis foram categorizadas, suas categorias foram avaliadas e quando necessário redefinidas a depender de sua distribuição e associação com o desfecho de interesse (óbito por hantavirose) como segue:

Escolaridade possui cinco categorias assim definidas: menores de 20 anos de idade (por não terem tido oportunidade de completar os estudos), analfabeto ou fundamental incompleto, ensino médio (completo ou incompleto) e superior (completo ou incompleto) e não informados (somente adultos).

Região da localidade provável de infecção (LPI): A região na qual o indivíduo provavelmente foi infectado, está relacionada ao local de provável infecção (LPI). Das cinco, apenas quatro regiões Brasileiras foram elegíveis (possuíam mais de XXX casos). As região Norte e Nordeste foram ainda agregadas por conter baixo quantitativo sem poder de análise de forma independente.

Quadrimestres de início de sintoma em categorias assim definidas: janeiro a abril, maio a agosto e setembro a dezembro.

Fatores clínicos e hospitalares: os sinais e sintomas escolhidos para a análise foram separados em dois grupos, sendo o primeiro choque e/ou hipotensão, sendo positivo para indivíduos que apresentaram um ou dois sinais.

O segundo grupo é composto por sinais e sintomas respiratórios, sendo positivo para indivíduos que apresentaram todos ou pelo menos um dos seguintes sinais:

dispneia e/ou insuficiência respiratória e/ou infiltrado pulmonar difuso e/ou referiu utilização de respirador mecânico.

Tempo para procura de atendimento: a variável foi calculada através da diferença entre as datas de início de sintoma e de primeiro atendimento. O resultado menor que 0 e maior que 20 foram considerados “não informados” (missing) para a análise, por indicarem erros no banco de dados.

### **3.2.3. Fonte de dados**

As informações foram obtidas através do banco de dados secundários do Sinan. Banco HANTAN no período de 2007 a 2015

### **3.2.4. Métodos estatísticos**

Análise de regressão logística foi utilizada para avaliar as associações entre as variáveis explicativas (independentes) selecionadas e o desfecho de interesse.

Para a análise bruta foi realizada regressão logística para a seleção das potenciais variáveis explicativas associadas ao óbito por hantavirose, na qual foi considerado como elegível para o modelo multivariado as variáveis com  $p < 0,20$ .

Estas variáveis foram incluídas em um modelo para regressão logística múltiplo, e utilizando o método de escolha das variáveis tipo stepwise-backwards foi definido o modelo final ajustado. Nesta etapa a significância de  $p < 0,05$  foi adotada.

A análise foi realizada com auxílio do software STATA SE versão 11.

### **3.2.5. Considerações éticas**

O estudo foi realizado com dados secundários de acesso livre, sem qualquer dado e informação que pudesse identificar os indivíduos. Desta forma, a Resolução nº 510/2016, que regulamenta as questões éticas da pesquisa com seres humanos no Brasil, isenta do registro e avaliação deste tipo de pesquisa pelo sistema CEP/CONEP (Art.1º). O presente estudo recebeu autorização prévia ao Ministério da Saúde para acesso aos bancos de dados utilizados em suas análises.

## 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. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Vigilância, prevenção e controle das hantavirose. [Internet]. 1º ed. Editora: MS, organizador. Brasília; 2013. 94 p. Available at: [www.saude.gov.br/datasus](http://www.saude.gov.br/datasus)
3. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de

- 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>
4. 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>
  5. Enria DAM, Levis SC. Zoonosis virales emergentes: las infecciones por hantavirus Introducción e historia. 2004;23(2):595–611.
  6. 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>
  7. 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.
  8. 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>
  9. 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>
  10. 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/S1679-49742016000300519&scielo=S1679-49742016000300519](http://www.iec.pa.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742016000300519&scielo=S1679-49742016000300519)
  11. 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](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822014000100047&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
  12. Krüger DH, Ulrich R, Lundkvist Å. Hantavirus infections and their prevention. *Microbes Infect*. 2001;3(13):1129–44.
  13. Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean Hemorrhagic fever. *J Infect Dis*. 1978;137(3):298–308.
  14. 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.
  15. Gajdusek DC. Virus hemorrhagic fevers. *J Pediatr* [Internet]. 1962;60(6):841–57. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002234766280170X>

16. WHO. Haemorrhagic fever with renal syndrome: Memorandum from a WHO Meeting\*. Bull of the World Health Organ. 1983;61(2):269–75.
17. Clement JP. Hantavirus. Antiviral Res. 2003;57(1–2):121–7.
18. Khan AS, Young JC. Hantavirus pulmonary syndrome: at the crossroads. Respir Infect. 2001;14:205–9.
19. 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.
20. 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>
21. 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.
22. 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>
23. Mertz GJ, Hille 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>
24. 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>
25. 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.
26. 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](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46651997000400010)
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. Figueiredo LTM, Souza WM de, Ferrés M, Enria DA. Hantaviruses and cardiopulmonary syndrome in South America. Virus Res [Internet].

- 2014;187:43–54. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2014.01.015>
29. 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>
  30. 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>
  31. 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.
  32. 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>
  33. 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>
  34. 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.
  35. 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.
  36. 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>
  37. Calisher CH, Peters CJ, Douglass RJ, Kuenzi AJ. Hantaviral infections of rodents: Possible scenarios. *Arch Virol*. 2009;154(8):1195–7.
  38. 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>
  39. 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>

40. 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.
41. Bonvicino C, Oliveira J, D'ándrea 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-dos-roedores-do-brasil-com-chaves-para-gneros-baseadas-em-caracteres-externos/>
42. 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>
43. 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/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=452759&indexSearch=ID>
44. Witkowski PT, Klempa B, Ithete NL, Auste B, Mfuno 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>
45. 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](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/12/5/05-1487_article.htm)
46. 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.
47. Zhang YZ, Zou Y, Fu ZF, Plyusnin A. Hantavirus infections in humans and animals, China. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(8):1195–203.
48. Heyman P, Ceianu CS, Christova I, Tordo N, Beersma M, Alves MJ, et al. A five-year perspective on the situation of haemorrhagic fever with renal syndrome and status of the hantavirus reservoirs in Europe, 2005-2010. *Eurosurveillance*. 2011;16(36).
49. 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.
50. 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>
51. Milazzo ML, Cajimat MNB, Romo HE, Estrada-Franco JG, Ignacio Iñiguez-Dávalos L, Bradley RD, et al. Geographic distribution of hantaviruses associated

- with neotomine and sigmodontine rodents, Mexico. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(4):571–6.
52. Saasa N, Sánchez-Hernández C, de Lourdes Romero-Almaraz M, Guerrero-Ibarra 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.
  53. 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.
  54. 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>
  55. 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](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/4/08-0289_article.htm)
  56. 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>
  57. 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.
  58. 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>
  59. 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](http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232015000400009&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
  60. 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>
  61. 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

- suspected leptospirosis. *Lancet* [Internet]. janeiro de 1993;341(8836):50. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/014067369392523V>
62. 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](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822011000600031&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
  63. 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>
  64. 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=S0717-73482002000300010&lng=pt&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482002000300010&lng=pt&nrm=iso&tlng=es)
  65. CDC C for DC and P. Hantavirus [Internet]. 2016 [citado 12 de outubro de 2016]. Available at: <http://www.cdc.gov/hantavirus/>
  66. 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.
  67. 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.
  68. 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.
  69. 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.
  70. Ma Y-Q, Qin J, Plow EF. Platelet integrin alpha(IIb)beta(3): activation mechanisms. *J Thromb Haemost*. 2007;5(7):1345–52.
  71. Manigold T, Vial P. Human hantavirus infections: Epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Swiss Med Wkly*. 2014;144(March):1–10.
  72. 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.
  73. Vial PA, Valdivieso F, Mertz G, Castillo C, Belmar E, Delgado I, et al. Incubation Period of Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome. *Emerg Infect Dis* [Internet].

- agosto de 2006;12(8):1271–3. Available at: [http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/12/8/05-1127\\_article.htm](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/12/8/05-1127_article.htm)
74. 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>
  75. Vial PA, Valdivieso F, Ferres M, Riquelme R, Rioseco ML, Calvo M, et al. High-dose intravenous methylprednisolone for hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile: A double-blind, randomized controlled clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2013;57(7):943–51.
  76. 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):2030–4.
  77. 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](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7811854)
  78. Peters CJ, Zaki SR. Hantavirus Pulmonary Syndrome. In: *Pathology of Emerging Infections*. Washington, D.C: American Society for Microbiology; 1997. p. 95–105.
  79. 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.
  80. 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=S0102-311X2008000500021&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2008000500021&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
  81. 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.
  82. Campbell JJN. Bamboo flowering a patterns: a global view with special reference to East Asia. *J Am Bamboo Soc*. 1985;1(6):17–35.
  83. Deitzer GF, Soderstrom TR, Edelman DK. Flowering physiology of bamboo in Puerto Rico. *J Am Bamboo Soc*. 1985;1(6):1985.
  84. 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>
  85. Schmidt RAC. A questão ambiental na promoção da saúde: uma oportunidade de ação multiprofissional sobre doenças emergentes emerging diseases. *Physis*

- Rev Saúde Coletiva. 2007;17(2):373–92.
86. 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.
  87. 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.
  88. CENEPI CN de E. Informe epidemiológico do sus. IESUS. 2000;62.
  89. Elkhoury M da R. Estudo da Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus: epidemiologia e fatores prognósticos para óbito dos casos notificados. Universidade Federal da Bahia; 2007.
  90. 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>
  91. BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 204, de 17 de Fevereiro de 2016. Vol. 53, Legislação. 2016. p. 1689–99.
  92. 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-o-ministerio/708-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/hantavirose/23516-nota-informativa-sobre-a-determinacao-descrita-na-portaria-204-de-17-de-fevereiro-de-2016>
  93. 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>

## ANEXO A - FICHA DE NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO DE HANTAVIROSE

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO HANTAVIROSE		Nº
<b>CASO SUSPEITO:</b> Paciente com febre, mialgia, cefaléia e insuficiência respiratória aguda de etiologia não determinada, na 1ª semana da doença OU paciente com enfermidade aguda e insuficiência respiratória aguda, com evolução para o óbito na 1ª semana da doença OU paciente com febre, mialgia, cefaléia e exposição a pelo menos uma situação de risco* até 60 dias anteriores ao início dos sintomas (*1. atividades de risco para a infecção por hantavírus ou 2. locais com roedores silvestres ou com condições ambientais favoráveis ao seu estabelecimento).				
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação		2 - Individual	
	2 Agravado/doença		Código (CID10)	3 Data da Notificação
	HANTAVIROSE		A 98.8	
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)	
6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7 Data dos Primeiros Sintomas	
Notificação Individual	8 Nome do Paciente			9 Data de Nascimento
	10 (ou) Idade	11 Sexo	12 Gestante	13 Raça/Cor
	1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4- Adade gestacional ignorada 5- Não 6- Não se aplica 9- Ignorado	1- Branca 2- Preta 3- Amarela 4- Parda 5- Indígena 9- Ignorado
	14 Escolaridade			
	15 Número do Cartão SUS			
16 Nome da mãe				
Dados de Residência	17 UF	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito
	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida,...)	
	22 Número	23 Complemento (apto., casa, ...)	24 Geo campo 1	
	25 Geo campo 2		26 Ponto de Referência	27 CEP
	28 (DDD) Telefone		29 Zona	30 País (se residente fora do Brasil)
	1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado			
	31 Data da Investigação			
	32 Ocupação			
Antecedentes Epidemiológicos	33 Nas últimas 8 semanas (60 dias antes do início dos sintomas), desenvolveu e/ou expôs-se a atividades ligadas a:			
	<input type="checkbox"/> Treinamento militar em área rural ou silvestre <input type="checkbox"/> Desmatamento, aragem de terra, plantio agrícola, colheita agrícola, corte de lenha e outros semelhantes <input type="checkbox"/> Exposição e/ou limpeza de casa, despensa, galpão, depósitos, sótão, porão e outros semelhantes <input type="checkbox"/> Moagem e/ ou armazenamento de grãos, arrumou ou moveu fardos de lenha, capim ou outros semelhantes <input type="checkbox"/> Dormiu/descansou em barracas, galpão, paiol e outros locais semelhantes <input type="checkbox"/> Transporte e ou carregamento (em veículos motorizados) de cargas em geral <input type="checkbox"/> Pescou, cacou, realizou turismo rural ou participou de atividades de ecoturismo ou similares. <input type="checkbox"/> Teve contato direto e/ ou viu rato silvestre ou do mato vivo ou morto ou suas excretas/ vestígios (fezes, urina e/ou cheiro da urina, sangue, saliva, roeduras, pegadas, trilhas, manchas e outros sinais de ratos) <input type="checkbox"/> Outras atividades/ exposições (outros animais ou suas instalações/ outros casos humanos de hantavírus ou outras). Especifique _____			
Dados Clínicos	34 Data do 1º Atendimento		35 Local 1º Atendimento (US ou clínica ou hospital - Município/UF)	
	36 Manifestações Clínicas (sinais e sintomas) 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado			
<input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Cefaléia <input type="checkbox"/> Hipotensão <input type="checkbox"/> Dor Torácica <input type="checkbox"/> Sintomas Neurológicos <input type="checkbox"/> Outros (Especificar) _____				
<input type="checkbox"/> Tosse Seca <input type="checkbox"/> Mialgia Generalizada <input type="checkbox"/> Choque <input type="checkbox"/> Tontura/ Vertigem <input type="checkbox"/> Astenia				
<input type="checkbox"/> Dispnéia <input type="checkbox"/> Dor Lombar (região dos rins) <input type="checkbox"/> Náuseas/ Vômito <input type="checkbox"/> Insuficiência Cardíaca <input type="checkbox"/> Petéquias (manchas de sangue sob a pele)				
<input type="checkbox"/> Insuficiência Respiratória Aguda <input type="checkbox"/> Dor Abdominal <input type="checkbox"/> Diarréia <input type="checkbox"/> Insuficiência Renal <input type="checkbox"/> Outras manifestações hemorrágicas (Especificar) _____				
Hantavirose		Sinan NET		SVS 08/10/2009

Dados de Laboratório	37 Colheu Amostra de Sangue para Exames Clínicos/Bioquímicos <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		38 Resultado A 1 - Sim 2 - Não 3 - Não realizado 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> Hematócrito > 45% <input type="checkbox"/> TGO _____ <input type="checkbox"/> Trombocitopenia <input type="checkbox"/> TGP _____ <input type="checkbox"/> Linfócitos Atípicos <input type="checkbox"/> Aumento de Uréia e Creatinina		39 Resultado B (Leucócitos) <input type="checkbox"/> 1 - Normais 2 - Aumentados COM desvio à esquerda 3 - Diminuídos (Leucopenia) 4 - Aumentados SEM desvio à esquerda 5 - Não Realizado 9 - Ignorado	
	40 Realizou Radiografia do Tórax <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		41 Se Sim, Apresentou Alguma destas Alterações <input type="checkbox"/> Infiltrado Pulmonar Difuso <input type="checkbox"/> Infiltrado Pulmonar Localizado		1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> Derrame Pleural	
	Exame Sorológico (IgM)			Imunohistoquímica		
	42 Data da Coleta _____ 43 Resultado 1 - Reagente 2 - Não Reagente 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado		44 Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado			
RT-PCR						
45 Data da Coleta _____ 46 Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado						
Hospitalização	47 Ocorreu Hospitalização 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>				48 Data da Internação _____	
	50 Município do Hospital _____		Código (IBGE) _____		51 Nome do Hospital _____ Código _____	
	52 Suporte Terapêutico 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> Ficou no Respirador Mecânico <input type="checkbox"/> Usou Medicamento Antiviral (Ribavirina) <input type="checkbox"/> Usou Corticoide <input type="checkbox"/> CPAP/BIPAP <input type="checkbox"/> Usou Drogas Vasoativas (dopamina, dobutamina ou similares) <input type="checkbox"/> Usou Antibióticos <input type="checkbox"/> Outro Tipo de Tratamento _____					
Condição	53 Classificação final <input type="checkbox"/> 1-Confirmado 2-Descartado		54 Forma Clínica <input type="checkbox"/> 1- Prodrômica ou inespecífica 2- Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus		55 Critério de Diagnóstico <input type="checkbox"/> 1- Laboratorial 2- Clínico Epidemiológico	
	Local Provável da Fonte de Infecção (nos últimos 60 dias)					
	56 O caso é autóctone do município de residência? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 3-Indeterminado				57 UF _____ 58 País _____	
	59 Município _____		Código (IBGE) _____		60 Distrito _____ 61 Bairro _____	
	Característica do Local Provável de Infecção					
	62 Zona do Provável Local de Infecção <input type="checkbox"/> 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado		63 Tipo de Ambiente onde provavelmente Ocorreu a Infecção <input type="checkbox"/> 1-Doméstico 4- Outro _____ 2-Trabalho 9- Ignorado 3- Lazer		64 Localização do LPI em Relação à Sede do Município _____ Km ao <input type="checkbox"/> 1-Sul 3-Leste 2-Norte 4-Oeste	
65 Evolução do Caso 1 - Cura 3 - Óbito por outra causa		2 - Óbito por hantavirose 9 - Ignorado		66 Data do Óbito ou da Alta Hospitalar _____		
67 Se Óbito, Realizou Autópsia <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		68 Doença Relacionada ao Trabalho <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		69 Data do Encerramento _____		
Informações complementares e observações						
Investigador	Município/Unidade de Saúde _____				Cód. da Unid. de Saúde _____	
	Nome _____		Função _____		Assinatura _____	

## ANEXO B - COMPROVAÇÃO DA SUBMISSÃO E ACEITE DO ARTIGO 1

[RESS] Epidemiologia e Serviços de Saúde - Cadastro de Artigo

Entrada x



Secretaria Executiva <noreply.ojs@scielo.org>

29 de mai

para mim

LIDSY LIDSY XIMENES FONSECA,

Agradecemos a submissão do seu manuscrito "Magnitude e distribuição da letalidade por hantavirose no Brasil, 2007 a 2015" para Epidemiologia e Serviços de Saúde: revista do Sistema Único de Saúde do Brasil e solicitamos o preenchimento do formulário que pode ser acessado em [http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id\\_aplicacao=23888](http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=23888).

Os manuscritos submetidos à RESS passam por um processo de avaliação preliminar. Logo que esta avaliação estiver concluída, iremos comunicá-lo (a) a respeito do encaminhamento de seu manuscrito.

É possível acompanhar o progresso do documento dentro do processo editorial, bastando logar no sistema localizado em:

URL do Manuscrito:  
<http://submission.scielo.br/index.php/ress/author/submission/180646>  
Login: lidsy

Em caso de dúvidas, envie suas questões para o e-mail [ress.svs@gmail.com](mailto:ress.svs@gmail.com).

Agradecemos seu interesse e consideração pela Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde (RESS).

Atenciosamente,

Núcleo Editorial  
Epidemiologia e Serviços de Saúde  
A revista do Sistema Único de Saúde do Brasil

-----  
ESTA MENSAGEM FOI ENVIADA PELO SISTEMA SCIELO DE PUBLICAÇÃO. NÃO RESPONDA A ESTE E-MAIL POIS O SISTEMA NÃO RECEBERÁ. QUALQUER RESPOSTA E CONTATO COM O NÚCLEO EDITORIAL DEVERÁ SER FEITA PELO SISTEMA:

<http://submission.scielo.br/index.php/ress/login>

EM CASO DE DÚVIDA, ENTRE EM CONTATO COM A SECRETARIA DA RESS:  
[ress.svs@gmail.com](mailto:ress.svs@gmail.com) ou [revista.svs@saude.gov.br](mailto:revista.svs@saude.gov.br)

[RESS] Manuscrito 2017\_221-180646 - Decisão editorial - Revisões Requeridas - Etapa 2/4

Entrada x



Sra Ana Laura Sene Amâncio Zara <noreply.ojs@scielo.org>

22 de ago

para mim, Stefan, Elisabeth

Prezada LIDSY XIMENES FONSECA,

O Núcleo Editorial da Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde (RESS) informa que, após a avaliação dos pareceres elaborados por revisores ad hoc, o manuscrito intitulado "Magnitude e distribuição da letalidade por hantavirose no Brasil, 2007 a 2015" foi considerado aceitável para publicação, com necessidade de reformulação. Reiteramos que, conforme o fluxo editorial da RESS, os manuscritos somente serão considerados aceitos para publicação após aprovação final pelo Comitê Editorial da RESS.

Abaixo desta mensagem encontram-se os pareceres e uma versão do manuscrito com sugestões nos comentários. Todos os comentários e sugestões dos revisores devem ser considerados e respondidos, item por item, em carta aos editores. Para as sugestões que forem atendidas, deverá ser realizada a alteração realizada no manuscrito, utilizando a ferramenta "Controlar alterações" (na aba "Revisão" do Word). As sugestões que não forem consideradas deverão ser justificadas com fundamentação científica.

Solicita-se que a versão reformulada, juntamente com a carta, seja enviada no prazo máximo de sete dias, ou seja, até 30/08/2017.

A versão reformulada será novamente avaliada pelo Núcleo Editorial, considerando as instruções aos autores da RESS. Nesta etapa, poderá haver mais de uma rodada de revisão.

Reiteramos o agradecimento por sua colaboração com nossa Revista.

Por gentileza, confirme o recebimento dessa mensagem.

Atenciosamente,

Ana Laura Zara  
Editora Associada  
Epidemiologia e Serviços de Saúde  
A Revista do Sistema Único de Saúde do Brasil

-----  
ESTA MENSAGEM FOI ENVIADA PELO SISTEMA SCIELO DE PUBLICAÇÃO. NÃO RESPONDA A ESTE E-MAIL POIS O SISTEMA NÃO RECEBERÁ. QUALQUER RESPOSTA E CONTATO COM O NÚCLEO EDITORIAL DEVERÁ SER FEITA PELO SISTEMA:

<http://submission.scielo.br/index.php/ress/login>

EM CASO DE DÚVIDA, ENTRE EM CONTATO COM A SECRETARIA DA RESS:  
[ress.svs@gmail.com](mailto:ress.svs@gmail.com) ou [revista.svs@saude.gov.br](mailto:revista.svs@saude.gov.br)