

**Universidade de Brasília – UnB
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical**

ROBERTO DE MELO DUSI

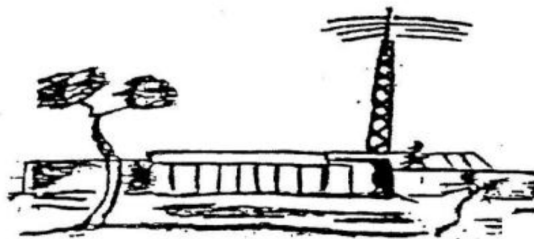
**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DA HANTAVIROSE
NO DISTRITO FEDERAL**

**Brasília
2016**

ROBERTO DE MELO DUSI

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DA HANTAVIROSE
NO DISTRITO FEDERAL**

Tese de doutorado apresentada à
Faculdade de Medicina da
Universidade de Brasília - UnB,
como requisito para obtenção do
título de Doutor.
Orientador: Dr. Pedro Luiz Tauil



**Brasília
2016**

D973c DUSI, Roberto de Melo
CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DA
HANTAVIROSE NO DISTRITO FEDERAL. / . Roberto de Melo
Dusi; orientador Pedro Luiz Tauil. - - Brasília, 2016.
344 p.

Tese (Doutorado – Doutorado em Medicina Tropical)
- - Universidade de Brasília, 2016

1. *Hantavirus*. 2- Soroprevalência. 3. Pesquisa probabilística. 4.
Vigilância epidemiológica. 5. Amostragem aleatória. I. Tauil, Pedro
Luiz, orient.
II. Título.

ROBERTO DE MELO DUSI

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA NO DISTRITO
FEDERAL**

Tese de doutorado apresentada à
Faculdade de Medicina da
Universidade de Brasília - UnB,
como requisito para obtenção do
título de Doutor.
Orientador: Dr. Pedro Luiz Tauil

Brasília, _____ de _____ de 2016.

Banca Examinadora

DOUTOR PEDRO LUIZ TAUIL

Professor Colaborador Voluntário da Área de Medicina Social FM/UnB

DOUTOR RENATO PEREIRA DE SOUZA

Pesquisador do Instituto Adolfo Lutz – Centro de Virologia

DOUTORA HELEN GURGEL

Professora Adjunta do Departamento de Geografia - UnB

DOUTOR PEDRO SADI MONTEIRO

Professor Titular do Departamento de Enfermagem - UnB

DOUTOR WILDO NAVEGANTES DE ARAÚJO

Professor Adjunto da Faculdade UnB Ceilândia

DOUTORA ELISABETH CARMEN DUARTE

Professora Adjunta da Medicina Social FM/UnB

Dedico esta tese a minha esposa Rúbia, meu filho Ramon e minha filha Renata, que além de serem a alegria da minha vida, também foram a campo com dedicado esforço, sem remuneração de qualquer espécie, por compreender a importância do progresso da ciência no cenário em que vivemos.

Aos meus pais Mady (*in memoriam*) e Maurício que sempre atuaram nos seus propósitos com generosidade e dedicação, representando um precioso exemplo que tento seguir.

AGRADECIMENTO

Em primeiro lugar agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Pedro Luiz Tauil, pelo incentivo e acompanhamento constante do projeto, como também por sua confiança, compreensão e paciência no lidar com o financiamento e comigo.

Em seguida, agradeço ao Prof. Gustavo Romero pelo empenho em colocar todo o recurso institucional disponível para o êxito desse projeto. Ainda, aos professores do NMT e outros que apoiaram a pós-graduação, pelos ensinamentos, em especial à Professora Maria Regina Fernandes pela valorização do projeto junto ao internato rural (Medicina Social) e por outras iniciativas de atuação conjunta. Também agradeço à professora Helen Gurgel do Departamento de Geografia, aos Professores Lucio Vivaldi e Gladston Silva do Departamento de Estatística pelo atendimento especializado e cordial quanto às necessidades do projeto, mesmo estando todos sobrecarregados. Agradeço ao Professor Pedro Sadi Monteiro do Departamento de Enfermagem da UnB, pelo incentivo, pela oportunidade de atuação como co-orientador em um trabalho de conclusão de curso (TCC) e pela colaboração operacional.

Ao meu amigo Carlos Alberto Bezerra pelo exemplo de compromisso científico e político com a saúde pública, que serviram de forte estímulo para lidar com os obstáculos encontrados nesta 'empreitada'. Também agradeço ao meu amigo George Santiago Dimech pelo incentivo e por ceder um aparelho de posicionamento geográfico (de sua propriedade) para que eu pudesse fazer os registros de campo, enquanto as agências de fomento não disponibilizavam os recursos financeiros do projeto; mais do que ceder o GPS, colaborou em preparar nossos recursos para os deslocamentos, com sincronização de softwares e testes práticos em campo. Agradeço ao Dr. Silvio Boçon, da Polícia Civil do DF, pela colaboração com o uso do GPS.

Agradeço às amigas Angelika Bredt e Maria Isabel Bofil por confiar que essa pesquisa pudesse dar seguimento ao trabalho hercúleo que desenvolveram na DIVAL-DF para a compreensão e o controle da hantavirose no DF, e pela intensa colaboração durante todo o projeto. Agradeço aos colegas da SES-DF, em especial às equipes, regional e central, de vigilância epidemiológica e de vigilância ambiental; agradeço aos colegas investidos nos cargos de gestão, que confiaram na minha dedicação ao projeto, como chefes diretos Dra. Rosa Maria Mossri e a Dra. Cristina Segatto, e a então diretora Dra. Sonia Maria Geraldís, que esteve à frente das iniciativas institucionais, com especial atenção, para que minha dedicação ao projeto fosse absoluta. Ainda agradeço à Dra. Ligia Paixão, que deu acompanhamento às necessidades operacionais do projeto. Também agradeço ao Dr. José Carlos Valença e a seus superiores que não colocaram impedimentos para essa empreitada.

Agradeço aos pesquisadores e técnicos do Centro de Virologia do Instituto Adolfo Lutz que realizaram os testes laboratoriais do projeto e sempre nos atenderam com atenção, presteza e cordialidade. Estendo esse agradecimento ao Instituto Nacional de Enfermidades Virales Dr. Carlos Malbran, de Pergamino na Argentina, pelo apoio com os reagentes.

Agradeço ao Dr. Antonio Dantas, à Emater-DF e às equipes dos seus escritórios regionais pelo apoio logístico e esclarecimentos sobre os endereços, sempre com acolhimento cordial e prestativo. Também agradeço ao Exército Brasileiro pela emissão de carta de apoio ao projeto, elaborada pelo Hospital Militar de Brasília, com o empenho da Dra. Flávia Hartmann. Agradeço ao Sr. Renato Lellis do IBGE pela visita a campo e instruções sobre uso dos recursos eletrônicos e conceitos utilizados na instituição. Agradeço o apoio recebido em algumas unidades de saúde pública e privada e outras de ensino público.

Agradeço ao CNPq e ao Ministério da Saúde que apreciaram o projeto e o classificaram para o recebimento de recursos financeiros. Agradeço à coordenação de iniciação científica da UnB e da Fepecs-SES-

GDF que custearam bolsas de estudos para estudantes que participaram do projeto. Agradeço ao Fundo de Apoio a Pesquisa do DF (FAP-DF) e à Fepecs, que analisaram e acolheram o projeto para financiamento, apesar de não termos obtido a classificação para captação do recurso. Desculpo-me com o Ministério da Saúde, SVS, pela não execução do recurso disponibilizado, apesar do nosso empenho nas tentativas de executar este recurso, sempre obstaculizadas pelas limitações administrativas.

Agradeço à Biblioteca Central da UnB por fornecer acesso eletrônico e físico, com recursos modernos e ágeis, às fontes bibliográficas de um acervo diversificado e amplo. Ainda agradeço à CAPES pelo acesso aos artigos científicos disponíveis em várias bibliotecas eletrônicas.

Agradeço aos Funcionários da UnB, especialmente aos terceirizados do CRT (transporte), com destaque para Sr. José Guimarães e Sr. Marcelo Ribeiro. A participação do Sr. José Barbosa também foi substancial. Agradeço à Sra. Lúcia de Fátima Martins por apontar soluções para limitações operacionais e procurar apoiar no que foi possível. Ainda agradeço a equipe de laboratório, Srta. Renata Souza, Srta. Ana Cláudia e Srta. Ana Paula pela disponibilidade de solucionar as necessidades de 'bancada', e ao Sr. Ricardo Barreto que, novato no NMT-FM-UnB, procurou viabilizar as iniciativas que estavam ao seu alcance, com serenidade e empenho. Também agradeço à Faculdade da UnB em Planaltina (FUP) pelo apoio logístico.

Agradeço aos estudantes de graduação pela participação no projeto, tanto os da iniciação científica como os do internato de Medicina Social da UnB, e também aos que não tiveram vínculo oficial. Ainda agradeço a colaboração de meus colegas de pós-graduação Danilo Corazza e Stefan Oliveira pela participação nos seminários da iniciação científica do projeto, enriquecendo-os com ciência, referências bibliográficas e estudo.

Agradeço ao Dr. Jonas Brant e sua assistente Priscilla pela assistência quanto ao uso do Epiinfo e ao Sr. Washington Lucena pela verificação eletrônica da base de dados.

Agradeço aos meus irmãos Rogério e Raul Luís por me dispensarem de muitas obrigações de cuidado com nosso pai durante o árduo período da execução desse projeto.

Aos que não mencionei, que podem ser muitos, diante da envergadura do que foi realizado, eu gostaria que se sentissem agradecidos, me perdoando pelo esquecimento.

Por fim, agradeço aos participantes do projeto, que na sua quase unanimidade nos receberam com educação, atenção e cordialidade e demonstraram seu caráter solidário, concordando em ceder uma amostra de seu próprio sangue para a pesquisa. Aos familiares e vizinhos dos participantes, que tantas vezes nos acolheram: com ajuda quando o veículo 'pifava', água potável no dia de calor, abrigo nas tempestades, sombras para nosso repouso e refeição, e com o carinhoso 'cafezinho' tão característico da nossa cultura, no contexto atual em que a criminalidade e a violência intensas assustam os lares mais dóceis

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

FIGURAS

- Figura 1 Distribuição dos registros de detecção do *Necromys lasiurus*, assinalados como triângulos vermelhos (infectados) ou como círculos em cinza escuro (não infectados) p.59
- Figura 2 Distribuição dos casos confirmados de SPH segundo estimativa de densidade por Kernel, Brasil, 2001 a 2011 p.116
- Figura 3 Algoritmo de representação dos componentes do plano amostral p.135
- Figura 4 Casos confirmados de hantavirose por ano e condição de atendimento no Sistema Único de Saúde no Distrito Federal, 2004-2013. p.141
- Figura 5 Casos confirmados de hantavirose por período do ano, segundo média mensal da data do início dos sintomas, 2004-2013 p.142
- Figura 6 Casos confirmados de hantavirose segundo a UF de residência dos casos no Distrito Federal (DF) ou em outra UF (GO ou MG), 2004-2013 p.142
- Figura 7 Casos confirmados de hantavirose por UF de locais prováveis de transmissão (LPT), DF 2004-2013 p.143
- Figura 8 Casos confirmados de hantavirose segundo a característica territorial do local provável de transmissão (LPT), DF 2004-2013 p.143
- Figura 9 Casos confirmados de hantavirose segundo os tipos de atividade no local provável de transmissão, DF 2004-2013 p.144

- Figura 10 Sintomas, sinais e síndromes clínicos mais p.144
relevantes registrados para os casos
confirmados de hantavirose, DF 2004-2013
- Figura 11 Casos confirmados de hantavirose por Região p.145
Administrativa (RA) e cidades do Entorno de
moradia, segundo a evolução clínica, 2004-
2013
- Figura 12 Casos confirmados de hantavirose, no DF p.146
segundo evolução, 2004-2013
- Figura 13 Óbitos e letalidade segundo sexo, DF, 2004 a p.147
2013
- Figura 14 Sintomas, sinais e síndromes clínicos mais p.147
relevantes, registrados para os óbitos
confirmados de hantavirose, DF 2004-2013
- Figura 15 Locais prováveis de transmissão distribuídos p.149
nos 19 distritos (IBGE) no território do DF
incluídos no projeto de soroprevalência da
infecção humana da hantavirose
- Figura 16 Setores censitários com um ou mais locais p.149
prováveis de transmissão de casos autóctones
de hantavirose no ano de 2004, no território do
DF
- Figura 17 Setores censitários, segundo o ano (legenda de p.150
cores) mais recente do surgimento do LPT de
hantavirose. DF, 2004 a 2005
- Figura 18 Setores censitários, com o surgimento do LPT p.150
de hantavirose. DF em 2006 com colorimento
das áreas em azul claro, e os demais com
colorimento de suas áreas, segundo o ano mais
antigo do surgimento do LPT; DF 2004 a 2006

- Figura 19 Setores censitários, com o surgimento do LPT de hantavirose. DF em 2007 com colorimento das áreas em cinza, e os demais com colorimento de suas áreas, segundo o ano mais antigo do surgimento do LPT; DF 2004 a 2007 p.151
- Figura 20 Setores censitários, com o surgimento do LPT de hantavirose. DF em 2008 com colorimento das áreas em azul escuro, e os demais com colorimento de suas áreas, segundo o ano mais antigo do surgimento do LPT; DF 2004 a 2008 p.151
- Figura 21 Setores censitários, com o surgimento do LPT de hantavirose. DF em 2009 com colorimento das áreas em alaranjado, e os demais com colorimento de suas áreas, segundo o ano mais antigo do surgimento do LPT; DF 2004 a 2009 p.152
- Figura 22 Setores censitários, com o surgimento do LPT de hantavirose. DF em 2010 com colorimento das áreas em azul claro, e os demais com colorimento de suas áreas, segundo o ano mais antigo do surgimento do LPT; DF 2004 a 2010 p.152
- Figura 23 Setores censitários, com o surgimento do LPT de hantavirose. DF em 2011 com colorimento das áreas em marrom, e os demais com colorimento de suas áreas, segundo o ano mais antigo do surgimento do LPT; DF 2004 a 2011 p.153
- Figura 24 Setor censitário, com o surgimento do LPT de hantavirose. DF em 2012 com colorimento da área em violeta (também assinalado com seta violeta), e os demais com colorimento de suas áreas, segundo o ano mais antigo do surgimento do LPT; DF 2004 a 2012 p.153

- Figura 25 Setores censitários com um ou mais locais p.154
prováveis de transmissão de casos autóctones
de hantavirose, assinalados com as cores
representando a quantidade de anos de
ocorrência da transmissão de cada setor, no
território do DF
- Figura 26 Quantidade de setores censitários com LPT e p.154
quantidade de novos setores censitários com
LPT por ano, DF, 2004 a 2012
- Figura 27 Quadro de valores com os critérios utilizados p.155
para o cálculo do tamanho amostral, com os
ajustes de ampliação da amostra
- Figura 28 Algoritmo de representação das quantidades p.159
calculadas e obtidas para os componentes do
plano amostral
- Figura 29 LPT principal dos participantes IgG (+) no DF p.161
- Figura 30 LPT principal dos participantes IgG (+), p.161
próximos à ESECAE (Águas Emendadas)

TABELAS

Tabela 1	Números absolutos e proporções dos casos confirmados de hantavírose atendidos no Distrito Federal, 2004-2013, segundo sexo e quatro grupos de idade	p.140
Tabela 2	Números absolutos e proporções de casos confirmados de hantavírose atendidos no Distrito Federal, 2004-2013, segundo sexo e oito grupos de idade	p.140
Tabela 3	Números absolutos dos casos confirmados de hantavírose atendidos no DF segundo as informações disponíveis de locais prováveis de transmissão, 2004-2013	p.140
Tabela 4	Números absolutos dos casos confirmados autóctones de hantavírose e coeficiente de incidência acumulado por 100 mil habitantes, segundo sexo e idade, Distrito Federal, 2004-2013	p.141
Tabela 5	Evolução dos casos de hantavírose e letalidade por região administrativa do DF, 2004-2013 (n=121)	p.146
Tabela 6	Óbitos e letalidade segundo grupos de idade, D=F, 2004-2013	p.147
Tabela 7	Quantidades de setores censitários, população de estudo e amostra agregada dos CS+ por distritos, DF, 2013	p.156
Tabela 8	Número de participantes selecionados aleatoriamente e aqueles IgG+ por sexo e grupo de idade	p.158
Tabela 9	População, tamanhos amostrais calculados e coletas de sangue humano dos elegíveis dos Setores Censitários e respectivos distritos, discriminados os com participantes IgG+	p.158
Tabela 10	Quadro das principais características dos participantes com sorologia reagente para pesquisa de IgG* reagentes DF 2014-15	p.160

Tabela 11 Grupo de idade e sexo dos participantes com seleção não p.162
probabilística, discriminados (incluídos) os IgG* reagentes
DF 2014-2015

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SIGLAS

ANDV	Vírus <i>Andes</i>
ARAV	Vírus <i>Araucaria</i>
ARQV	Vírus <i>Araraquara</i>
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEP	Comissão de Ética em Pesquisa
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DF	Distrito Federal
DOBV	Vírus <i>Dobrava</i>
EIE	Ensaio Imunoenzimático
Emater-DF	Empresa de Assistência Técnica e Extensão Rural do DF
ESCS	Escola Superior de Ciências da Saúde
FEPECS	Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde
FHSR	Febre Hemorrágica com Síndrome Renal
HTNV	Vírus <i>Hantaan</i>
IAL	Instituto Adolfo Lutz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IgG	Imunoglobulina de Classe G
IgM	Imunoglobulina de Classe M
INDEC	Instituto Nacional de Estadística y Censos - Argentina
LPT	Local Provável de Transmissão

PHV	Vírus <i>Prospect Hill</i>
PIBIC	Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica
PIC	Programa de Iniciação Científica
PUUV	Vírus <i>Puumala</i>
RIDE/DF	Rede Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno
SEOV	Vírus <i>Seoul</i>
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SNV	Vírus <i>Sin Nombre</i>
SPH	Síndrome Pulmonar por <i>Hantavirus</i>
TPMV	Vírus <i>Thottapalayam</i>
TM	Trade Mark
UBS	Unidade Básica de Saúde
UnB	Universidade de Brasília

FINANCIAMENTO

- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Processo: 483.123/2013-7 – relativo ao edital universal 14/2013, faixa B;
- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Programa de Apoio à Pós-Graduação – PROAP;
- Programa de Iniciação Científica da Universidade de Brasília;
- Programa de Iniciação Científica da Escola Superior de Ciência da Saúde do Distrito Federal;
- Instituto Adolfo Lutz.

SUMÁRIO

SEÇÃO I - APRESENTAÇÃO	24
1 INTRODUÇÃO.....	28
1.1 JUSTIFICATIVA.....	32
SEÇÃO II -REVISÃO DE LITERATURA	35
2. ASPECTOS VIROLÓGICOS	35
2.1 CONCEITOS BÁSICOS	35
2.2 ASPECTOS FILOGENÉTICOS DO VÍRUS.....	41
2.3 ASPECTOS HISTÓRICOS DO <i>HANTAVIRUS</i>	42
3 RESERVATÓRIOS.....	47
3.1 CONCEITOS BÁSICOS	47
3.2 OS RESERVATÓRIOS DO <i>HANTAVIRUS</i>	51
3.3 OS RESERVATÓRIOS DO <i>HANTAVIRUS</i> NO CERRADO BRASILEIRO	59
4 ASPECTOS CLÍNICOS	63
4.1 CONCEITOS BÁSICOS	63
4.2 DOENÇAS VIRAIS	65
4.3 ASPECTOS CLÍNICOS DA HANTAVIROSE	66

4.3.1 Terapêutica	72
-------------------------	----

5 DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO: EXAMES LABORATORIAIS. 75

5.1 OS TIPOS DE TESTES LABORATORIAIS.....	76
---	----

5.2 O USO DE TESTES LABORATORIAIS NA HANTAVIROSE	81
--	----

5.3.OS TESTES IMUNOENZIMÁTICOS NA HANTAVIROSE	83
---	----

5.4 A COLETA DE ESPÉCIMES	84
---------------------------------	----

6 EPIDEMIOLOGIA 86

6.1 CONCEITOS BÁSICOS	86
-----------------------------	----

<u>6.1.1 Medidas de frequência</u>	<u>86</u>
--	-----------

6.2 EPIDEMIOLOGIA DESCRITIVA: LUGAR, PESSOA E TEMPO ...	89
---	----

6.3 VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA	94
-------------------------------------	----

6.4 PREVENÇÃO E MEDIDAS DE CONTROLE	98
---	----

<u>6.4.1 Proteção específica.....</u>	<u>98</u>
---------------------------------------	-----------

<u>6.4.2 Controle de vetores.....</u>	<u>99</u>
---------------------------------------	-----------

<u>6.4.3 Educação em saúde</u>	<u>99</u>
--------------------------------------	-----------

6.5 CAUSALIDADE:	100
------------------------	-----

6.6 ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS ANALÍTICOS:.....	102
--	-----

6.7 VALIDADE EM ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS:.....	105
---	-----

6.8 EPIDEMIOLOGIA DA HANTAVIROSE:	106
---	-----

<u>6.8.1 A hantavirose no mundo</u>	<u>107</u>
---	------------

<u>6.8.2 A hantavirose nas Américas.....</u>	<u>111</u>
--	------------

<u>6.8.3 A hantavirose no Brasil</u>	<u>113</u>
--	------------

<u>6.8.4 Os estudos de soroprevalência de hantavirose</u>	<u>116</u>
---	------------

<u>6.8.5 A vigilância em saúde da hantavirose.....</u>	<u>119</u>
--	------------

<u>6.8.6 A prevenção da hantavirose.....</u>	<u>121</u>
--	------------

SEÇÃO III – A PESQUISA PROPRIAMENTE DITA..... 124

7 OBJETIVOS 124

7.1 GERAL..... 124

7.2 ESPECÍFICOS..... 124

8. PESSOAS E MÉTODOS 125

8.1 ESTUDO COM OS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE NO DF 125

8.1.1 Tipo de Estudo 125

8.1.2 Desfecho do estudo: 125

8.1.3 Fonte de dados e variáveis estudadas..... 126

8.2 ESTUDOS DE SOROPREVALÊNCIA DA INFECÇÃO POR *HANTAVIRUS* NO DF 127

8.2.1 Tipo de Estudo 127

8.2.2 Desfecho do estudo: 129

8.2.3 Fonte de dados e variáveis estudadas..... 129

8.2.4 Obtenção da amostra probabilística:..... 130

8.2.5 Sorteio dos participantes:..... 133

8.2.6 Aplicação de questionário 134

8.2.7 Aspectos operacionais de campo: 135

8.3 EXAMES LABORATORIAIS..... 135

8.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA 136

8.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS 137

9. RESULTADOS 138

9.1 CASOS DE HANTAVIROSE ATENDIDOS NO DF 138

9.2 SOROPREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO <i>HANTAVIRUS</i> COM AMOSTRAGEM PROBABILÍSTICA	147
9.3 SOROPREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO <i>HANTAVIRUS</i> COM A AMOSTRAGEM NÃO PROBABILÍSTICA.....	160
9.4 CASOS DE HANTAVIROSE DO DF ENCONTRADOS DURANTE AS DILIGÊNCIAS A CAMPO.....	161
10. DISCUSSÃO.....	164
10.1 CASOS DE HANTAVIROSE ATENDIDOS NO DF	164
10.2 SOROPREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO <i>HANTAVIRUS</i> ..	169
10.3 AVANÇOS E APLICAÇÕES ESPERADAS.....	177
10.4 LIMITAÇÕES	178
11. CONCLUSÕES.....	181
REFERÊNCIAS	182
GLOSSÁRIO	208
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	213
APÊNDICE B – DIAGRAMA DE MULTICAUSALIDADE.....	214
APÊNDICE C – FORMULÁRIO DO QUESTIONÁRIO	215
APÊNDICE D – ARTIGO PUBLICADO EM 2016 NA REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL	221
APÊNDICE E – ARTIGO SUBMETIDO EM 2016 NA EMERGING INFECTIOUS DISEASES JOURNAL	222
APÊNDICE F – LISTA DE APRESENTAÇÕES ORAIS EM EVENTOS CIENTÍFICOS	254
APÊNDICE G – PÔSTER APRESENTADO NO CONGRESSO DE MEDICINA TROPICAL EM 2013 EM CAMPO GRANDE	255
APÊNDICE H – POSTER APRESENTADO NO WOLRD STATISTIC CONGRESS NO RIO DE JANEIRO EM 2015.....	256

APÊNDICE I – RESUMO DO POSTER APRESENTADO NO WORLD STATISTIC CONGRESS NO RIO DE JANEIRO EM 2015	257
APÊNDICE J – RESUMO DA APRESENTAÇÃO ORAL APRESENTADO NO WORLD STATISTIC CONGRESS NO RIO DE JANEIRO EM 2015.....	258
APÊNDICE K – TABELA REDUZIDA DOS SETORES CENSITÁRIOS COM LPT	259
APÊNDICE L – FORMULÁRIOS DE CAMPO – EXEMPLO COM OS REGISTROS PREENCHIDOS.....	262
APÊNDICE M – REGISTRO DE COLETA DE SANGUE EM CAMPO E ENVIO DE AMOSTRA	263
APÊNDICE N – CONVITE AOS PARTICIPANTES	265
APÊNDICE O – MODELO DE LAUDO DE RESULTADO DE SOROLOGIA.....	266
APÊNDICE P – EXEMPLO DE IMAGEM DE ROTEIRO DE DESLOCAMENTO EM CAMPO PARTINDO DA UNB PARA O DESTINO DE CADA DIA DE DILIGÊNCIA	267
APÊNDICE Q – COMUNICAÇÕES AO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE	268
APÊNDICE R – PROGRAMAÇÃO DOS SEMINÁRIOS.....	275
APÊNDICE S – FOTOS DAS ATIVIDADES DA PESQUISA... ..	276
APÊNDICE T – LISTA DOS PARTICIPANTES EM CAMPO ..	282
APÊNDICE U – EXEMPLO DE LISTA DE PRESENÇA EM SEMINÁRIO	283
APÊNDICE V – LISTA DE EQUIPAMENTOS ADQUIRIDOS..	284
ANEXO A – PIRÂMIDE ETÁRIA DO DF EM 2010	285
ANEXO B – PARECERES CONSUBSTANCIADOS.....	286

ANEXO C – AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL PARA ACESSO À INFORMAÇÃO	289
ANEXO D – TERMO DE ANUÊNCIA DA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA SES DO DISTRITO FEDERAL.....	290
ANEXO E – TERMO DE ANUÊNCIA DA VIGILÂNCIA AMBIENTAL EM SAÚDE DA SES DO DISTRITO FEDERAL	291
ANEXO F – TERMO DE ANUÊNCIA DA SUBSECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DA SES DO DISTRITO FEDERAL.	292
ANEXO G – CARTA AOS MILITARES DO EXÉRCITO.....	293
ANEXO H – PARTICIPAÇÃO COMO CO-ORIENTADOR DE TCC NA ENFERMAGEM.....	294
ANEXO I – RELATÓRIO DOS ESTUDANTES DO INTERNATO EM MEDICINA SOCIAL DA UNB.....	323
ANEXO J – DECLARAÇÃO DE CUMPRIMENTO DE INTERNATO PELOS ALUNOS NO PROJETO DE PESQUISA	329
ANEXO K – INICIAÇÃO CIENTÍFICA – PLANOS DE TRABALHO	330
ANEXO L – IMAGEM DO ANDROID COM A TELA DO SORTEIO	343

SEÇÃO I - APRESENTAÇÃO

RESUMO

Introdução: A hantavirose é uma doença humana emergente, provocada por vírus da família *Bunyviridae*, gênero *Hantavirus*. Entre as duas síndromes clínicas graves conhecidas, em 2004 a síndrome pulmonar (SPH) emergiu no Distrito Federal (DF) com letalidade elevada, entre as mais altas do país. As espécies de *Hantavirus* detectadas no DF foram *Araraquara* (ARQV) e *Paranoá* (PARV), e o reservatório relacionado com a transmissão é o roedor silvestre *Necromys lasiurus*. O DF tem mais de 2,6 milhões de habitantes, e clima com duas estações: a chuvosa e a seca. As características epidemiológicas de um território ficam melhor compreendidas quando as infecções humanas por *Hantavirus*, mesmo sem doença, são reveladas. Objetivos: descrever epidemiologicamente a hantavirose no DF e aferir a soroprevalência das infecções humanas no DF. Métodos: Os dados de vigilância epidemiológica foram analisados quanto à idade, sexo, ano e mês de ocorrência, localidades de provável transmissão dos casos confirmados, manifestações clínicas e evolução. Os casos foram confirmados por testes laboratoriais específicos. Foi realizado um inquérito sorológico humano. A população referenciada foi constituída por moradores dos setores censitários que continham locais prováveis de transmissão do *Hantavirus*. Moradores participantes foram selecionados aleatoriamente, constituindo a amostra probabilística. Esses participantes foram submetidos a testes de ensaio imunoenzimático para detecção de anticorpos da classe G contra o *Hantavirus* (IgG) e à coleta de dados clínicos e demográficos. Outra amostra, não probabilística, foi estudada para suprir as potenciais deficiências da amostragem principal, que foi gerada com critério de evento raro. Resultados: os 126 casos confirmados de hantavirose, atendidos nos hospitais do DF nos 10 primeiros anos de detecção, redundaram em um coeficiente de incidência acumulado de 3,38 casos autóctones por 100 mil habitantes. Os grupos mais

atingidos foram do sexo masculino e das pessoas de 15 a 34 anos. Há um padrão sazonal de maior ocorrência no período do clima seco e uma aparente tendência cíclica. Houve 49 óbitos, e a letalidade acumulada foi de 40,2%. Pelo menos 77 (76,2%) casos com locais prováveis de transmissão (LPT) conhecidos foram certamente autóctones. O tamanho amostral obtido para o estudo de soroprevalência foi de 495 pessoas. Houve detecção de anticorpos IgG específicos em nove participantes elegíveis, proporcionando um coeficiente de prevalência de 1,81% (IC95%: 0,60% a 3,00%). Oito (88,9%) dos participantes IgG reagente tinham exposição rural intensa. Entre os 113 participantes da amostra não probabilística, 2,7% tiveram IgG reagente. Conclusão: os casos apresentaram elevada frequência de sintomas e de sinais clínicos graves. A letalidade foi elevada. A soroprevalência da infecção por *Hantavirus* teve intensidade equivalente àquela dos países com maior incidência da SPH nas Américas. A exposição dos participantes, IgG reagentes, às redondezas de áreas de conservação ambiental agrega novos elementos para a compreensão da hantavirose no DF, cuja transmissão tem sido marcada pela ocupação das áreas silvestres pelos seres humanos.

Palavras-chave: *Hantavirus*. Soroprevalência. Amostragem aleatória. Pesquisa probabilística. Vigilância epidemiológica. Infecção por *Hantavirus*. Setor censitário. Doença infecciosa..

ABSTRACT

Introduction: *Hantavirus* disease is an emerging human diseases caused by *Hantavirus* spp. of the *Bunyaviridae* family. In 2004, *Hantavirus* disease emerged at Brazilian Federal District (DF) as *Hantavirus* pulmonary syndrome (HPS) with high fatality rate. Among the 27 Brazilian Federal Units, DF had the highest fatality rate in 2004 and 2005. More than 10 years have already passed since then, with confirmation of cases caused by the *Araraquara* and *Paranoa* species. The reservoir is a sylvatic rodent, *Necromys lasiurus*. The DF population has more 2,6 million inhabitants and the weather has a rainy and a dry season. Epidemiological characteristics of the disease can be better understood with the detection of Hantavirus infection, even without symptoms. The aim of this study was to describe hantaviruses epidemiological pattern for DF and to obtain DF Hantavirus human infections seroprevalence. Methods: Local surveillance data of the confirmed cases were analysed, including age, sex, month and year of occurrence, clinical symptoms, syndromes and outcomes, and probable transmission place (PTP). The cases were mainly confirmed by IgM detection through capture enzyme immunoassay. The cases were classified as autochthonous if PTPs were in the DF area. A human serological survey was performed with two groups: random selected inhabitants sample and non-probabilistic sample, of DF census tract with Hantavirus transmission. Serum samples were tested for G immunoglobulin (IgG) antibodies by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) against Sin Nombre or Aracauria virus recombinant N antigen. Subjects were face to face interviewed regard demographic and clinical data and individual exposure. Results: From 2004 to 2013, in the DF, 126 cases of Hantaviruses were confirmed, and the cumulative incidence rate was 3.38 autochthonous cases per 100,000 inhabitants. The occurrence of cases was predominantly from April to August. At least 76.2% of the cases were autochthonous. The most affected group were male, with age ranging from 15 to 34 years. There were a seasonal pattern during dry weather period and a cyclic trend was considered. Acute respiratory failure was reported in 47.5% of cases, and the fatality rate

was 40.2%. There were 1.81% (CI95%: 0.60% a 3.00%) positive samples (IgG+) among participants of random sample. Eight (88,9%) of IgG+ subjects had high rural exposure. There were 2.7% positive samples (IgG+) among participants of non-probabilistic sample. Conclusions: In the DF, the cumulative incidence of HPS was one of the highest worldwide. A seasonal pattern of Hantavirus disease in the dry season is clear. There was a high frequency of severe clinical signals and symptoms as well as a high fatality rate. For the near future, visitors and inhabitants of DF rural areas, particularly male adults, should receive continuous education about *Hantavirus* transmission and prevention. The magnitude of DF *Hantavirus* infections prevalence was similar to high HPS incidence countries. Strict nature reserve exposure was common to most of the IgG + subjects. This study contributes with new evidence to amplify *Hantavirus* control measures at DF.

Keywords: *Hantavirus*. Random seroprevalence. Probabilistic survey
Epidemiological surveillance. Hantavirus infection. Census tract. Random sampling. Infectious disease.

1 INTRODUÇÃO

A hantavirose é uma doença emergente, provocada por vírus da família *Bunyaviridae*, gênero *Hantavirus*, com suas partículas esféricas ou pleomórficas, medindo de 80 a 120 nanômetros de diâmetro, possuindo envoltório lipoproteico, cujo material genético é composto por RNA tri-segmentado de fita simples com polaridade negativa, que se replica em citoplasma (Schmaljohn e Dalrymple, 1983). Descrita na década de 1950, na Coreia do Sul, como febre hemorrágica da Coreia, que acometeu soldados atuando ao longo do Rio Han, tendo sido os vírus isolados somente em 1977 (Lee et al., 1978).

Provoca duas síndromes clínicas distintas, que de maneira muito peculiar têm suas distribuições geográficas em diferentes continentes. A síndrome pulmonar por *Hantavirus* (SPH) ocorre nas Américas (Duchin et al., 1994) – atualmente alguns autores usam o nome síndrome cardiopulmonar, enquanto a febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR) ocorre na Europa e na Ásia (Lee et al., 1978) (Sheedy et al., 1954) (Yates et al., 2002), com relatos ocasionais de ocorrência cruzada (Rasmuson et al., 2011). A síndrome pulmonar por *Hantavirus*, além da letalidade elevada, também evolui rapidamente para o óbito, que pode ocorrer em até dois dias após o aparecimento dos sintomas (Duchin et al., 1994). É considerada uma doença viral emergente muito frequente no mundo, sendo a elevada intensidade decorrente da FHSR, com 150 a 200 mil casos estimados por ano, cuja ocorrência na China perfaz de 70% a 90% dessa estimativa (Manigold e Vial, 2014).

A hantavirose é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) uma doença de grande preocupação pela sua gravidade, tal como a febre hemorrágica pelo vírus Ebola, Marburg, cólera e a febre amarela, entre outras (Chan, 2012). Por essa característica, é mandatário um rápido diagnóstico, clínico e laboratorial, e um manejo clínico adequado (Bi et al., 2008) (Jonsson et al., 2010).

Entre as mais de 40 espécies de *Hantavirus* conhecidas, 22 são consideradas patogênicas (Manigold ; Vial, 2014). No Brasil, expressa-se a diversidade filogenética complexa dos *Hantavirus* na América do Sul, com o reconhecimento de três clados distintos. No clado Andes, detectaram-se as espécies Araucaria (ARAV), Castelo dos Sonhos (CASV), Juquitiba (JUQV), Araraquara (ARQV), Paranoá (PARV). No clado Rio Mamore, detectaram-se as espécies Anajatuba (ANJV), Rio Mearim (RIOMM), Rio Mamoré (RIOMV); e, no clado Laguna Negra, a espécie Laguna Negra (LANV) (Firth, 2012).

Algumas espécies de *Hantavirus* foram detectadas apenas em roedores, como RIOMV. Os reservatórios relacionados com essas espécies são roedores silvestres dos gêneros *Akodon*, *Calomys*, *Necromys* e *Oligoryzomys* (Firth et al., 2012). Os roedores são os principais reservatórios dos *Hantavirus*. A hipótese da coevolução entre as diferentes espécies do vírus e as espécies de seus hospedeiros é debatida há mais duas décadas (Antic et al., 1992) (Monroe et al., 1999) (Yates et al., 2002).

Essa estreita relação influencia a atual distribuição geográfica dos *Hantavirus* no mundo. Cada espécie de roedor tem seu habitat preferido em um biótopo, definido pelas condições climáticas e disponibilidade de alimentos. Assim como em outras zoonoses, a identificação do 'vetor' (reservatório) responsável é importante para a melhor compreensão da dinâmica da doença a fim de preveni-la (Plyusnin et al., 2014).

As múltiplas duplas vírus-mamífero sustentaram a proposição da coevolução espécie-específica entre roedores e *Hantavirus*. Os surtos de hantavirose humana da Manchúria, quando da ocupação militar japonesa, e em tropas das Nações Unidas, quando da guerra da Coreia, ambas em meados do século XX, resultaram da exposição de legiões de pessoas a nichos silentes, que abrigavam a associação Hantavírus-roedores (Lee et al., 1978). Nas guerras, contingentes de pessoas alheias ao nicho invadido expõem-se em precárias condições de higiene pelas características inerentes dessas circunstâncias, ampliando a antropização nas cercanias da área invadida, peculiar da logística de regimentos militares.

Em outros contextos, não somente nas guerras, as ações antrópicas aparecem sobre áreas silvestres, tanto com as novas fronteiras agrícolas abertas, quanto com o povoamento urbano intenso. Muitas vezes, essas ações ocorrem a partir de ocupações desordenadas, súbitas e agressivas, invadindo mais nichos antes exclusivos da vida selvagem. Ações humanas sobre o ambiente, sem o manejo técnico adequado, prescindindo de etapas como verificação prévia do impacto, sem o devido cuidado com o equilíbrio local, e sob flutuações climáticas e ambientais, talvez também alteradas pela interferência humana, ampliam as possibilidades de exposição da espécie humana à infecção com os *Hantavirus*. Considerando a existência de cerca de 1,5 mil espécies de roedores, com maior diversidade na América do Sul, o potencial de novas emergências de surtos é elevado (Schenkel, 2002).

A FHSR apresentou-se na década de 1910 como a nefrite epidêmica, recebendo destaque por parte da comunidade médico-científica desde o início da década de 1950. Em 1993, a síndrome pulmonar por *Hantavirus* (SPH) foi detectada na fronteira entre quatro estados da Federação Estadunidense, em uma epidemia com comportamento focal e letalidade elevada (CDC, 1993). Nesse mesmo ano, a SPH foi detectada no Brasil, no Município de Juquitiba, situado a 80 km da capital do Estado de São Paulo (Iversson et al., 1994). Os casos confirmados no Brasil, de 1993 a 2008, totalizaram 1.119, sendo 249 (22%) em residentes na região Centro-Oeste do país (Lavocat et al., 2011). Vários surtos com alta letalidade vêm sendo descritos no Brasil, com casos espalhados por 14 (51,9%) das 27 unidades federadas (Elkhoury et al., 2012).

Considerando a ampla variedade das manifestações da hantavirose, incluídas as formas clínicas graves, e a ausência de padrão de amostragem na maioria dos estudos, os percentuais encontrados de positividade sorológica têm sido muito variados, desde valores decimais de 0,2% até 60%, dependendo das características da amostragem (Manigold e Vial, 2014).

Epidemiologicamente, quanto às características de lugar, nas Américas é relatada a distribuição de tipo focal para a hantavirose. Está vinculada às características dos agentes etiológicos e de suas propriedades biológicas, bem como dos reservatórios e de suas condições populacionais. Essa distribuição é patente nos inúmeros surtos de SPH descritos. A grande incidência da febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR) sugere variado comportamento epidemiológico para essa forma de hantavirose (Avsic-Zupanc et al., 1995) (Bi et al., 2008) (Jonsson et al., 2010) (Krüger et al., 2015) (Manigold e Vial, 2014) (Vaheri et al., 2013) (Zhang et al., 2010).

A hantavirose emergiu no Distrito Federal em 2004, provocando vários óbitos (Brasil, 2005) (Menezes-Silva et al., 2004) e disseminando-se para algumas localidades com predomínio de incidência em pessoas com exposição rural ou peri-urbana. Foram confirmados casos até 2016 com padrão de distribuição focal e com letalidade elevada (relatórios não publicados). Transcorreram-se 10 anos com confirmações de casos a cada ano (Dusi et al., 2016). Já no primeiro surto, o vírus Araraquara foi isolado em espécimes anatomopatológicos de doentes e de roedores, denominados *Necromys lasiurus* (Bisordi, 2004) (foi publicado como espécie *Bolomys lasiurus* denominação posteriormente alterada). Até 2004, havia sido detectada, no bioma do cerrado no Sudeste do Brasil, apenas a espécie Araraquara (ARQV) (Suzuki et al., 2004).

Posteriormente, com amostras clínicas obtidas de alguns pacientes atendidos no DF, foi descrita uma nova espécie, muito semelhante ao ARQV, denominada Paranoa (PARV) (Melo-Silva et al., 2009). Estudos das espécies de *Hantavirus* classificam os dois vírus (ARQV e PARV), com genótipos muito semelhantes, dentro da chave do vírus Andes (ANDV) e entre os mais virulentos pela letalidade elevada (Figueiredo et al., 2014) (Firth et al., 2012).

As características clínicas da doença provocada pelo *Araraquara* (ARQV) são similares àquelas descritas nas Américas há mais de 20 anos como sendo próprias da síndrome pulmonar por *Hantavirus* (SPH) (Duchin et al., 1994) (Elkhoury et al., 2012) (Willemann e Oliveira, 2014), embora sejam relatados casos de hantavirose sem insuficiência respiratória ou dispneia.

Esses casos configuram as formas leves da doença, que podem se manifestar como uma síndrome gripal (Kitsutani et al., 1999) (Zavasky et al., 1999). Quanto à quantidade de casos e quanto ao coeficiente de incidência, o Distrito Federal é considerado território de elevada ocorrência da hantavirose, como poucos no Brasil (Brasil, 2006) (Oliveira et al., 2014) e nas Américas (Manigold e Vial, 2014).

Não houve casos confirmados de hantavirose em menores de 10 anos de idade no Distrito Federal (Dusi et al., 2016). Essa condição também é observada no Brasil e no mundo, onde casos nesse grupo etário são muito pouco frequentes (Brasil, 2013) (Martinez et al., 2010), e até considerados raros por alguns pesquisadores (Brummer-Korvenkontio et al., 1999 *apud* Bi et al., 2008).

Baseando-se nos relatos dos doentes ou dos seus proximi (isto é, havendo óbito, familiares ou amigos forneciam informações), a respeito de deslocamentos para áreas prováveis de exposição à hantavirose, foram visitadas centenas de localidades. Esses lugares foram registrados por equipamento de posicionamento geográfico e denominados locais prováveis de transmissão (LPT) (Bredt et al., 2004).

Foram necessárias ações educativas de boas práticas preventivas para os expostos (Santos et al., 2004) e de manejo clínico específico da hantavirose para os médicos. Com a confirmação de casos e de óbitos de 2004 a 2013 (Dusi et al., 2016), a progressão geográfica da doença estendeu-se para locais distantes daqueles dos casos anteriores (Dusi et al., 2013), encontrando sempre comunidades desinformadas a respeito da doença.

1.1 Justificativa

Os *Hantavirus* são os únicos agentes de febre hemorrágica com distribuição mundial e considerados como vírus zoonóticos mais amplamente disseminados no planeta (Klingström, 2012).

Em 2014 e em 2015, o vírus Ebola assustou a África e o mundo com uma mudança de comportamento epidemiológico, cujo padrão, focal,

previamente conhecido foi alterado para uma disseminação simultânea para vários países, com milhares de óbitos em poucos meses (Chan, 2014) (Team, 2014). Mudanças de padrão epidemiológico da hantavirose, como alteração da sazonalidade, foram detectadas na China (Zhang et al., 2014). A gravidade e a frequência constante dessa doença exigem que se acumule substancial conhecimento para o seu controle sanitário no DF, no Brasil e no mundo (Avšič-Županc et al., 2015) (Krüger et al., 2015).

Estudos de prevalência, de vários tipos de infecção, são desenvolvidos em muitos países com o objetivo de obter uma melhor compreensão epidemiológica. Mais de 30 artigos científicos citam o uso de inquéritos de soroprevalência de infecção humana de hantavirose ao redor do mundo, porém, poucos descrevem as características da amostragem. Na América Latina e no Brasil, já houve vários estudos de soroprevalência da infecção humana.

Diversos agentes etiológicos provocam doenças de variados espectros clínicos, que são comuns a muitas nosologias, ou até infecções sem manifestações clínicas (Clark e Leavell, 1976). Logo, uma infecção, que nem sempre é detectada, pode proporcionar características epidemiológicas substancialmente distintas daquelas reveladas na análise dos casos clinicamente suspeitos ou confirmados. Por exemplo, a rubéola, secularmente conhecida, sempre foi considerada autolimitada para os adultos, de consequência sanitária irrelevante, até que foi relacionada, por um oftalmologista, com uma nefasta síndrome congênita há cerca de 80 anos. Em seguida, descobriu-se que sua transmissão se perpetua com as formas inaparentes (Sousa Costa et al., 2013).

Enquanto alguns pesquisadores relatam a ocorrência dessas formas inaparentes de hantavirose (Krüger et al., 2015), outros questionam esse tipo de infecção ou classificam-nas como irrelevantes, indicando que, nos EUA, quase todos os casos de hantavirose são SPH grave (Knust e Rollin, 2007).

Em Araucanía, uma região andina de alta incidência de hantavirose no Chile, em 2001, a prevalência foi de 2,15% (Frey et al., 2003). Em 2001,

no Brasil, município de Jardinópolis, SP, encontrou-se uma prevalência geral de 14,3%, sendo 15,3% em moradores urbanos e 6,4% em rurais (Campos et al., 2003). Nesses dois estudos, os aspectos de amostragem foram relatados.

A realização de um inquérito sorológico nas localidades de exposição, identificadas a partir dos casos confirmados, compõe elemento adicional ao conhecimento da hantavirose e contribui na elaboração de projetos complementares para acompanhar sua ocorrência.

Outro produto potencial dos inquéritos de prevalência é a obtenção de informações consistentes para o desenvolvimento de técnicas de diagnóstico e de controle. Com o desenvolvimento de estudos padronizados, melhores informações são produzidas, gerando melhores condições para comparação entre localidades e entre diferentes períodos, ampliando o potencial de monitorização da infecção. A obtenção de informações consistentes pode instrumentalizar a elaboração de projetos para responder questões novas ou desnudadas pelo estudo de soroprevalência.

SEÇÃO II -REVISÃO DE LITERATURA

2. ASPECTOS VIROLÓGICOS

2.1 Conceitos básicos

Vírus são parasitos intracelulares obrigatórios submicroscópicos e suas partículas são produzidas da montagem de componentes pré-formados, reproduzindo-se ou crescendo dependentemente de seres vivos, e possuindo componentes genéticos insuficientes para a síntese de proteínas ou para a geração de energia metabólica, isto é, dependem de uma célula hospedeira (Cann, 2005).

De outra forma: os vírus são estruturas subcelulares, com um ciclo de replicação exclusivamente intracelular, sem nenhum metabolismo ativo fora da célula hospedeira. Basicamente, uma partícula viral completa, ou virion, é composta de uma molécula de ácido nucleico circundado por uma capa de proteína, podendo conter lipídios e açúcares. A função básica do virion é carrear o genoma viral para dentro da célula a fim de ser replicado e amplificado. Este fato requer uma estrutura que contenha e proteja o ácido nucleico, juntamente com alguma proteína necessária para sua replicação e ligantes na superfície viral, que permitam sua entrada na célula hospedeira (Ferreira et al., 2013).

Os vírus podem ser definidos como um arranjo molecular, composto por proteínas e ácido nucleico, eventualmente com envelope lipídico; a função deste aparato é levar a informação genética a salvo para dentro da próxima célula infectada (Ferreira et al., 2013).

Os genomas virais podem ser de fita dupla, fita simples, circular ou linear. Podem apresentar genoma único (apenas uma fita) ou segmentado, em que a informação genética é dividida em diferentes segmentos do ácido nucleico. A composição do genoma pode ser com os dois tipos de ácidos nucleicos: RNA (ribonucleico) ou DNA (desoxirribonucleico). Os genomas do tipo RNA de fita simples (ssRNA) podem ser de polaridade positiva, isto é, apresentam a sequência genômica que corresponde a um RNA mensageiro, que imediatamente traduzido pela maquinaria de tradução celular, ou podem

ser de polaridade negativa, isto é, complementar ao RNA mensageiro (Ferreira et al., 2013).

Para ocorrer a infecção viral três condições são necessárias: i. o inóculo viral deve ser suficiente para iniciar a infecção, o que requer a capacidade dos vírus resistirem às pressões de um ambiente hostil (luz solar, choque osmótico, alterações de pH, desidratação, etc) para propiciar uma quantidade de indivíduos que alcance os sítios de entrada; ii. os sítios de entrada são células com receptores bioquímicos com substâncias adequadas para a replicação viral, particular para cada espécie de vírus, e acessíveis para o inóculo viral; iii. suscetibilidade do hospedeiro, que implica que a espécie do vírus inoculado seja capaz de superar os mecanismos de defesa do hospedeiro (Santos, 2013).

Estes componentes vão determinar o tropismo de cada espécie: alguns vírus têm tropismos pelas células retículo endoteliais (Flavivirus), outros pelas células nervosas (Rabdo vírus), outros pelas células endoteliais pulmonares da espécie humana (*Hantavirus*), etc, independentemente da rota utilizada (neural, hematológica, linfática). Poucos vírus são pantrópicos (Santos, 2013).

A virulência viral pode ser afetada pelas seguintes condições: i. produtos gênicos do hospedeiro que interferem na replicação viral; ii. sequências gênicas não codificantes dos vírus que comprometam a sua replicação, produzidas por mutação; iii. produtos gênicos dos vírus que sabotam as defesas inata e adaptativas do hospedeiro; iv. genes que facilitam a disseminação viral e v. toxinas virais produzindo danos celulares (Santos, 2013).

Os vírus ainda têm vários mecanismos de evasão do sistema imunitário: i. interrupção da síntese de moléculas do hospedeiro; ii. comprometimento da produção de anticorpos; iii. interferência com a apresentação de antígenos pelo primeiro e segundo complexo principal de histocompatibilidade (MHC I e MHC II); iv. interferência com a atividade das células especializadas ('Natural Killer' – NK); v. interferência com a função das citocinas; vi. Inibição da apoptose (Santos, 2013).

As infecções virais podem ser rápidas e autolimitadas ou de longa duração. Combinações desses modelos proporcionam quatro padrões: i. infecção aguda (a doença se instala logo após a infecção, ocorrendo cura ou óbito em poucos dias: febre amarela com o Yellow fever virus) ; ii. infecção crônica (a doença se instala logo após a infecção aguda e persiste por anos: febre hemorrágica com síndrome renal: Hantaan); iii. infecção lenta (os sintomas demoram anos para aparecer: hepatite C); iv. infecção latente (doença regride e reaparece: Human herpesvirus) ou v. a doença nunca se manifesta, porém há replicação viral contínua no hospedeiro: *Hantavirus* em algumas espécies de roedores) (Santos, 2013).

Em muitas infecções, podem ocorrer a evolução viral, que é definida quanto à população do vírus, e não de uma partícula viral independentemente, com diversidade de mutantes em grandes quantidades as células dos hospedeiros. Essas células abrigam a produção de milhares de partículas durante os ciclos replicativos, que, em virtude dos erros de cópia, podem ocasionar genomas diferentes. Adquirir esta diversidade configura uma estratégia evolutiva. Os genomas com as alterações menos adaptadas serão eliminados. As pressões seletivas são impostas pelo ambiente e pelas limitações do genoma viral. Quanto ao ambiente, a densidade populacional dos hospedeiros, seus comportamentos e sua saúde são determinantes seletivos (Santos, 2013).

A maioria dos vírus RNA replicam com menor fidelidade do que os de DNA, implicando na ideia de que os vírus RNA evoluem mais rapidamente. Ao mesmo tempo em que as imperfeições geram genomas menos adaptados, também proporcionam o aparecimento de cópias com maior potencial de adaptação. Essa adaptação está condicionada à interação obtida para as proteínas virais com os receptores celulares dos hospedeiros. Essa característica implica em que a transmissão entre hospedeiros da mesma espécie seja mais eficiente. Isto ajuda a diferenciar uma adaptação intensa entre hospedeiro e vírus, enquanto uma adaptação frágil tende a implicar em transmissão ocasional ou ausente em uma espécie de hospedeiro. Neste caso, este hospedeiro teria a transmissão interespecie, muitas vezes,

condicionada à intensidade de exposição à espécie de hospedeiro com 'ótima' adaptação (Santos, 2013).

Uma adaptação pode ter variados graus de interação com os receptores celulares dos hospedeiros. Quanto maior a variedade de receptores interagindo com os vírus, maior a capacidade da transmissão cruzar espécies. As vias de transmissão influenciam nesta capacidade, sendo a transmissão através de vetores ou da via respiratória mais favoráveis do que as vias sexual ou sanguínea. Porém, não apenas a intensidade de exposição influencia nesta capacidade (Santos, 2013).

Supõe-se que todos os vírus emergentes em humanos são originados em outras espécies. Entre as exceções destaca-se o vírus da Hepatite C, muito prevalente em humanos e nunca encontrado em outros animais. Supõe-se que quanto mais próximo filogeneticamente os hospedeiros de diferentes espécies estão entre si, maior a possibilidade de transmissão interespecie. Enquanto não existem evidências de que os vírus que infectam humanos venham de organismos como plantas, peixes, répteis ou anfíbios, e em que pese a intensa exposição alimentar humana a plantas com vírus, a maioria dos vírus que infectam humanos vem de mamíferos e, ocasionalmente, de aves. Embora vírus de insetos frequentemente infectem populações humanas, eles sempre os passam de outros mamíferos, ou do próprio homem, sem que se transmitam de homem para homem (Santos, 2013).

Apesar das similaridades do homem com outros símios, implicando em maior capacidade teórica da transmissão interespecie, a população humana está muito mais exposta a roedores, havendo um grande número de vírus emergentes em humanos, originários de roedores. Apesar de o componente filogenético atuar como facilitador de transmissão entre humanos e outros símios, essa condição também pode conferir resposta imunitária pela existência de alelos comuns que persistem há milhões de anos, como o bem conhecido locus do MHC (complexo maior de histocompatibilidade) (Santos, 2013).

Durante o século XX, existiu, dentro da comunidade científica, o otimismo da erradicação das doenças infecciosas, mas a realidade tem evidenciado a multiplicação de sucessivas situações de emergência e reemergência de doenças. Esse fenômeno é favorecido por atividades humanas tidas como avanços na qualidade de vida, as quais subestimam a capacidade de adaptação de outras espécies e superestimam os recursos cientificamente desenvolvidos, em particular as vacinas e os quimioterápicos (Santos, 2013).

A emergência das doenças infecciosas ocorre, predominantemente, com microrganismos conhecidos, é complexa e dinâmica, proporcionando alterações de sua distribuição, frequência e gravidade. As atividades humanas são os fatores mais determinantes no aparecimento de novas doenças, favorecidas pela globalização, com influência de fatores sociais, econômicos, políticos, climáticos, tecnológicos e ambientais. Paradoxalmente, as intervenções de controle podem agravar as consequências das infecções. O seu entendimento depende de uma abordagem do contexto do ecossistema e da sociedade (Santos, 2013).

Quanto ao limiar de persistência, um patógeno infeccioso apenas se mantém numa população de hospedeiros quando existir um tamanho mínimo do número de suscetíveis favorável à propagação ou um comportamento social peculiar. Especula-se que a ocorrência do sarampo nas populações humanas emergiu com o surgimento de grandes cidades (Câmara, 2013).

Decorre disso o Teorema do Limiar: “Deve haver um número crítico (limiar) de susceptíveis numa população para que uma epidemia possa ocorrer”. Assim, mesmo com a introdução de indivíduos infectados numa população, isto não resultará em uma epidemia se o número de suscetíveis estiver abaixo do valor crítico, em função da existência da imunidade de grupo, também conhecida como imunidade de rebanho (Câmara, 2013).

A dinâmica da interação vírus-hospedeiro segue um processo de evolução por pressão seletiva onde atuam a taxa de infecção, o tamanho da população de suscetíveis, a virulência e a taxa de mortalidade, redundando

no fenômeno denominado coevolução. De forma simplificada, uma população de hospedeiros depara-se com a infecção por um vírus letal, com o qual não houve contato anterior, e, na primeira epidemia, a quantidade de susceptíveis é elevada, assim como a mortalidade. Porém, alguns exemplares dos hospedeiros sobrevivem, passando a transmitir esta resistência evolutivamente às suas novas gerações até atingir um ponto de equilíbrio. Este equilíbrio ocorre após sucessivas recomposições populacionais dos hospedeiros seguidas de epidemias que vão tendo a mortalidade em redução progressiva, em décadas ou períodos superiores. O padrão de transmissibilidade pode incluir, nestas interações, efeitos imprevisíveis, com a geração de dinâmicas complexas ou caóticas (Câmara, 2013).

Uma forma de compreensão da complexidade é supor que a expressão genômica da virulência se dê em um par de alelos com virulências diferenciadas, isto é, um alelo determinando maior virulência que outro (Câmara, 2013). Geneticamente a co-evolução implica na integração permanente do genoma do vírus com o genoma do hospedeiro (Carter e Saunders, 2007).

São quatro os mecanismos de evolução dos vírus: mutação, recombinação, rearranjo e aquisição de genes da célula hospedeira. O primeiro decorre dos 'erros' de alocação dos ácidos nucleicos durante a replicação viral; o segundo é a produção de um novo genoma a partir de dois outros genomas; o terceiro decorre da composição de dois moldes de dois genomas distintos, durante a replicação, gerando um novo genoma ('recombinação especial') e o quarto vem da constatação da presença de fragmentos de genoma de vertebrados incorporados ao genoma viral (Levinson, 2013).

A transmissão dos vírus para os indivíduos ocorre por muitas vias distintas, sendo que suas portas de entrada são variadas. Por exemplo, a transmissão interpessoal acontece pela transferência de secreções respiratórias, salivas, sangue ou sêmen (contato sexual), bem como pela contaminação fecal da água ou dos alimentos, todos esses compondo a transmissão horizontal. A transmissão também pode se dar entre mãe e filho,

denominada transmissão vertical. A transmissão de animais para humanos pode ser direta, como na mordedura de um hospedeiro reservatório, cujo um exemplo é o da raiva; ou indiretamente, quando um mosquito transfere o vírus do reservatório animal para outro indivíduo. (Levinson, 2013).

2.2 Aspectos filogenéticos do vírus

A classificação dos vírus, tal como dos organismos vivos, é realizada com base na estrutura filogenética, porém, inclui peculiaridades desde "ordem" até "espécie", certo que inclui família, subfamília, gênero e espécie-tipo (King et al., 2012). Existem sete ordens, que incluem 26 famílias, e também existem 78 famílias não incluídas nas ordens existentes. Algumas famílias não têm vírus patogênicos para o *Homo sapiens*.

A família *Bunyaviridae* não integra nenhuma ordem, apesar de possuir RNA de fita simples negativa, tal como as famílias pertencentes a ordem *Mononegavirales*. A família *Bunyaviridae* contém cinco gêneros: *Orthobunyavirus*, *Nairovirus*, *Phlebovirus*, *Tospovirus* e *Hantavirus*. A morfologia dos vírus varia entre os cinco gêneros, mas, em geral, são esféricos ou pleomórficos, com 80 a 120 nanômetros de diâmetro, e exibem projeções e glicoproteínas na superfície, que estão embebidas num envelope de camada lipídica dupla. O envelope viral normalmente é derivado de membranas do aparelho de Golgi ou, ocasionalmente, de membranas da superfície da célula. O genoma viral é composto de três diferentes unidades circulares de ssRNA negativo ou sentido duplo, designadas L (grande), M (médio) e S (pequena), que totalizam de 11 a 19 kb (quilobases). Dentro de cada gênero, a sequência terminal do genoma é conservada, diferindo em cada um dos gêneros. Todos os vírus têm quatro proteínas estruturais, duas glicoproteínas externas (Gn e Gc), uma proteína de nucleocapsídeo (N) e uma RNA polimerase RNA dependente (L). Proteínas não estruturais são expressas a partir do segmento S de alguns gêneros, incluindo o *Hantavirus*. A replicação da família *Bunyaviridae* é citoplasmática. As duas glicoproteínas do envelope têm propriedades hemaglutinantes e de neutralização antigênica.

Alguns vírus têm afinidade restrita para espécies de hospedeiros. Nenhum vetor artrópode foi associado ao *Hantavirus*. A infecção por aerossol ocorre em certas situações e é a principal forma de transmissão para alguns vírus, particularmente o *Hantavirus*. Alguns vírus causam redução da síntese de proteínas nas células do hospedeiro vertebrado, os *Hantavirus* não causam redução detectável na síntese macromolecular do hospedeiro e, rotineiramente, estabelecem infecções persistentes e não citolíticas em células de mamífero hospedeiro suscetível, um achado consistente com sua persistência não patogênica em seus hospedeiros naturais, roedores ou insetívoros. Para os *Hantavirus* a espécie-tipo é o *Hantaan*. Existem 24 espécies de *Hantavirus*, com o ingresso recente da espécie *Sangassou*. Outros 29 vírus relacionados com hantavirose ainda não foram reconhecidos como espécies, entre estes o *Araraquara* (ICTV, 2016). O *Paranoá* (Melo-Silva et al., 2009) não consta nesta lista.

Alterações de classificação são feitas periodicamente, atendendo ao progresso no consenso entre especialistas em taxonomia virológica.

2.3 Aspectos históricos do *Hantavirus*

Os *Hantavirus* são os únicos agentes de febre hemorrágica com distribuição mundial, sendo considerado o vírus zoonótico mais amplamente disseminado no planeta (Klingström, 2012).

Na Manchúria, na década de 1940, pesquisadores japoneses concluíram que o agente etiológico da febre hemorrágica da Ásia, relacionada com roedores, era vírus (Ishi, 1942) (Kasahara, S. et al., 1943 *apud* Lee et al., 1978). Na Índia, em meados do século passado, houve o primeiro isolamento de um *Hantavirus*, de uma espécie mamífera insetívora pequena conhecida por musaranho, o *Suncus murinus*, sendo denominado vírus Thottapalayam (TPMV). Inicialmente suspeitou-se que fosse um arbovírus (Carey et al., 1971 *apud* Xiao et al., 1994).

Entretanto, as primeiras evidências do antígeno viral foram obtidas com a aplicação de reação de imunofluorescência em fragmento de pulmão

de roedores silvestres *Apodemus agrarius* com anticorpos obtidos na fase convalescente de pacientes que apresentaram a forma grave de Febre Hemorrágica da Coreia (KHF). Os pesquisadores também prepararam uma suspensão de pulmão de roedores capturados nas áreas de transmissão e inocularam pelas vias intrapulmonar e subcutânea de roedores da mesma espécie, capturados em ilha coreana sem casos de KHF, tendo obtido elevada positividade das reações nos pulmões dos animais inoculados (Lee et al., 1978).

Em seguida, prepararam reagentes para pesquisar anticorpos em cinco pacientes com KHF e descreveram o aparecimento precoce de anticorpos humanos por imunofluorescência direta, de modo que em 10 dias todos apresentaram elevados níveis (> 1:128). Repetiram os testes na coleção de seis anos de um dos pacientes, com resultados de titulação persistentes acima de 1:256. Os testes foram repetidos com soro de pessoas que nunca residiram na Ásia ou Europa, todos não reagentes. Também perceberam a dificuldade de detecção do agente etiológico em humanos, mesmo em amostras coletadas na fase aguda. Por outro lado, não houve sucesso nas tentativas de inocular os vírus em outros animais e em vários tipos de cultura de células. Ainda estabeleceram o período de incubação com duração de uma a cinco semanas nos animais inoculados, enquanto que nos pacientes estudados a duração foi de dois a seis dias. Suspeitaram que a patogênese da doença possuía um importante componente imunitário (Lee et al., 1978).

Os estudos anteriores conduzidos por pesquisadores japoneses indicavam o envolvimento do *Apodemus agrarius* como reservatório, e de ácaros como vetores, de um agente etiológico provavelmente viral (Asanuma, 1952 *apud* Lee et al., 1978); porém, destacaram que nestes estudos a inoculação de material infectado em humanos produziu febre e nos *A. agrarius* não provocou doença aguda. Tecidos destes roedores produziram febre aguda em outros humanos. A ocorrência sazonal de casos, com picos no outono e na primavera, coincidia com as alterações de densidade populacional observadas em *A. agrarius* (Lee et al., 1978).

Os estudos de Lee desencadearam o aprofundamento de outros pesquisadores no conhecimento morfológico deste vírus isolado. Com a utilização de microscopia eletrônica foi possível obter informações que incluíram este vírus na família Bunyaviridae, mas não se encontrou entre os gêneros desta família um que o incluísse (McCormick et al., 1982) (White et al., 1982). Em seguida, com a utilização de técnicas de biologia molecular, reafirmou-se a necessidade da criação de um novo gênero nesta família (Schmaljohn e Dalrymple, 1983). Esse novo gênero conferiu uma característica inédita para esta família, que até então estivera envolvida em ciclos de transmissão sempre com a participação de artrópodes. Ao contrário, nesse novo gênero, a transmissão de vírus à espécie humana ocorre quando esta tem contato com alguns tipos de roedores, supostamente por via inalatória (Fengxiang et al., 1996) (Nuzum et al., 1988 *apud* Lee et al., 1978).

Em 1994, nos Estados Unidos da América, quando da emergência de surto grave de síndrome respiratória aguda, seis sorotipos de *Hantavirus* estavam conhecidos: *Hantaan*, *Seoul*, *Puumala*, *Prospect Hill*, mais conhecidos (Antic et al., 1992) (Schmaljohn et al., 1985), além do Dobrava (Avsic-Zupanc et al., 1992) e Thottapalayam (Carey et al., 1971 *apud* Xiao et al., 1994). Entre eles, o *Prospect Hill* era o único não relacionado com doença humana e isolado na América. Com material biológico obtido da necropsia dos casos humanos de síndrome pulmonar e dos roedores prevalentes na região dos casos, o *Peromyscus maniculatus*, identificou-se, em curto período e com aplicação de técnicas de biologia molecular, o material genético de um novo vírus do gênero *Hantavirus*, causador da doença com características clínicas distintas das que se conhecia para a família deste agente etiológico (Nichol et al., 1993). Em seguida, este vírus foi isolado e analisado com o uso de cultura de células, de microscopia eletrônica, de sorologia (imunofluorescência indireta-IFA), de ensaio imunoenzimático (Elisa) e da reação em cadeia pela polimerase, após transcrição reversa (RT-PCR). Em roedores silvestres capturados ao redor da residência de um dos casos que faleceram foram encontradas, no material biológico respectivo, as sequências nucleotídicas idênticas às do doente. Todo esse esforço científico confirmou que as

características do agente isolado neste surto dos EUA pertencia ao gênero *Hantavirus*, sendo denominado Muerto Canyon (Elliott et al., 1994). Com o sequenciamento genético deste novo vírus, e posterior comparação com os vírus Hantaan (HTNV), Seoul (SEOV), Puumala (PUUV) e Prospect Hill (PHV), observou-se elevada similaridade de sequências de nucleotídeos. A maior semelhança foi com PHV, encontrado nos EUA em *Mus musculus*, o qual não provocou doença humana. Porém, entre as amostras de 11 doentes e de roedores coletados na região de Four Corners, onde ocorreu o surto grave, a variabilidade genética das sequências de nucleotídeos foi alta, sugerindo que o vírus era uma nova identificação, mas não era uma mutação recente, possivelmente em circulação entre seus reservatórios por longo período anterior (Nichol et al., 1993) (Spiropoulou et al., 1994), tendo sua denominação alterada para Sin Nombre (SNV)

Utilizaram-se dois espécimes de duas amostras humanas e duas amostras de roedores, entre os 55 espécimes de amostras de 13 casos humanos confirmados e 50 roedores. Houve sucesso em passagens sucessivas em apenas um espécime de amostra de roedores, que alcançou 100% das células em 14 dias de inoculação. Por PCR semiquantitativo, o vírus foi sequenciado com a contagem de 241 nucleotídeos. O vírus foi fotografado em cultura de células Vero E6 com imagem por microscopia eletrônica. Também se configuraram as abordagens de biossegurança (Elliott et al., 1994).

O conhecimento obtido em 40 anos de pesquisa, antes do surto estadunidense, foi muito útil, mas encontrou um contexto com grande desenvolvimento tecnológico, em especial quanto à biologia molecular, para a rápida identificação dos elementos deste surto, proporcionando ações mais rápidas, dirigidas e precisas. Nos anos que se seguiram, novos vírus foram identificados nas Américas, robustecendo o gênero, mas com elevado número de óbitos humanos preocupando a comunidade internacional.

As prolongadas infecções em roedores proporcionam mecanismos que provocam evolução do vírus nesta família, tanto pelos mecanismos de mutação genética (Spiropoulou et al., 1994) quanto por rearranjo genético

(Henderson et al., 1999). Enquanto várias doenças virais humanas têm como agente etiológico uma única espécie, como o vírus da febre amarela, o gênero *Hantavirus* já conta com várias espécies de vírus patogênicos causando apenas duas síndromes distintas, cada qual com várias espécies reconhecidas (ICTV, 2014 – on line).

Reconheceu-se a presença de espécies de *Hantavirus* e suas variantes mais próximas filogeneticamente, apresentando-se de forma seletiva com os seus reservatórios, isto é, como se cada espécie de roedores albergasse um tipo de vírus – esta constatação foi denominada co-evolução espécie específica dos vírus com os roedores (Antic et al., 1992).

Na América do Sul, ainda na década de 1990, com o surgimento de casos no Brasil, na Argentina, Paraguay, Uruguay (Johnson et al., 1999) e no Chile, foi estudado material biológico, de roedores e de pacientes, obtido em vários países. Houve a identificação, na Argentina, do vírus Andes (ANDV) (López et al., 1996), na Bolívia, do vírus Rio Mamore (RMV) (Hjelle et al., 1996), no Paraguay, do vírus Laguna Negra (LNV) (Johnson et al., 1997) e, no Brasil, Juquitiba (JUQV), Araraquara (ARQV) e Castelo dos Sonhos (CASV) (Johnson et al., 1999) (Monroe et al., 1999).

Nas amostras coletadas de humanos e de roedores no surto do Distrito Federal em 2004, houve o isolamento do vírus Araraquara e, posteriormente, do vírus Paranoa (Melo-Silva et al., 2009).

Apesar de ser um vírus RNA envelopado, os *Hantavirus* são inesperadamente estáveis, mantendo-se viáveis fora dos animais por mais de 10 dias em temperatura ambiente e por mais de 18 dias em temperaturas inferiores a 4 oC (Hardestam et al., 2007) (Kallio et al., 2006).

3 RESERVATÓRIOS

3.1 Conceitos básicos

Há longo tempo a relação entre os seres vivos na natureza é entendida como estreita e interdependente, proporcionando alguns tipos de relação, preliminarmente classificadas como comensalismo, mutualismo, simbiose e parasitismo. Os três primeiros conceitos indicam associações sem prejuízos entre os seres em interação. O termo parasito, ser que se alimenta à custa de outro, de largo uso contemporâneo, sustenta o conceito de parasitismo, que mais além, inclui a compreensão de hospedeiro, isto é, aquele que oferece às condições de sobrevivência para o primeiro (Pessoa e Martins, 1982).

Esta relação se desenvolve com a especialização e adaptação, em graus variados, do parasito com o hospedeiro, indicando dependência. Etapas do processo de adaptação podem se manifestar com graus diferenciados de equilíbrio, e quando se identifica desequilíbrio, tanto o hospedeiro pode eliminar o parasito, como o parasito pode provocar doença ou morte do hospedeiro. Entretanto o caráter patogênico desta relação não é inerente à condição de parasitismo (Pessoa e Martins, 1982).

Em virologia, estes conceitos antigos parecem pouco empregados, mas deram elementos para uma melhor compreensão do processo saúde doença, tanto do ponto de vista da determinação social (Breilh e Granda, 1985), como da multicausalidade (Leavell e Clark, 1976), em conjunto com os conceitos ecológicos, em especial do equilíbrio entre os componentes da natureza, incluindo cadeia alimentar, biocenose, nicho, biótopo, ecótopo, etc.

As doenças humanas resultam da interação entre hospedeiro (pessoa ou outros animais), agente e também do meio ambiente (Gordis, 2009). Para tal interação ocorrer o hospedeiro deve estar susceptível. A susceptibilidade humana é determinada por características nutricionais, imunitárias e antecedentes genéticos. Os fatores que podem provocar doença

humana são biológicos, físicos e químicos, além de outros tipos, com estresse (Clark e Leavell, 1976) (Gordis, 2004).

A relação objetiva dos infectados (doentes ou não) estabelece-se pelo deslocamento dos agentes infecciosos entre os animais – a transmissão (pode ocorrer entre plantas também). Esta é presente já no prelúdio da história natural da doença, podendo ser direta ou indireta, quando intermediada por animais ou veículos. Dependendo do grau de adaptação com o agente infeccioso, os animais infectados também se relacionam entre si como fonte dos agentes infecciosos, constituindo-se em reservatórios. Isto é, albergam o patógeno, com potencial de transmiti-lo. Nem sempre o animal que se infecta é capaz de transmitir o patógeno, neste caso sendo denominado de hospedeiro acidental ou excepcional. Em geral, só hospedeiros acidentais têm baixo grau de adaptação com os agentes infecciosos e, frequentemente, manifestam doença aguda. Outras vezes a capacidade de transmissão dos reservatórios também pode ser intermitente. A infecção de um hospedeiro exige que este possua agentes infectantes viáveis para que seja também um reservatório. Muitas vezes, o período de infecção é tão curto que o hospedeiro não é capaz de transmitir o agente infeccioso, outras vezes faz necessário um vetor ou veículo, indisponíveis em certas paisagens ou contextos. (Horsburgh Jr. e Mahon, 2011) (Pessôa e Martins, 1982). A natureza do hospedeiro é o que determina as principais características dos *Hantavirus*, incluindo sua patogenicidade para os humanos (Plyusnin e Sironen, 2014).

Quando uma infecção acomete os animais, esta pode ocorrer como doença, como portador assintomático da infecção ou reservatório. Nesta relação pode haver a participação de um vetor ou de um veículo (água, alimentos, etc). Quando a infecção ocorre entre os animais, mas não é capaz de se instalar no *Homo sapiens* recebe a classificação como zoonoses, quando ocorre no *Homo sapiens* e não ocorre nos animais é chamada de antroponose (sífilis, febre tifóide, etc), e quando ocorre entre o *Homo sapiens* e animais é denominada antropozoonoses (hantavirose, febre amarela, dengue, etc) (Pavlovsky, 1966). Há ainda a variação para zooantroponoses, que seriam situações em que os outros animais vertebrados adquirem a

infecção após contato com a espécie humana, indicando que o termo anterior seria no sentido inverso, com a espécie humana como hospedeiro acidental. Porém, na introdução do conceito de zoonoses por Virchow, este abrangia todas as doenças transmitidas naturalmente entre os animais e a espécie humana (Pessôa e Martins, 1982), sendo comum este uso, inclusive por organismos internacionais (Shakespeare, 2009).

Como alguns parasitos assumem formas intermediárias nos seus ciclos de vida, os conceitos de hospedeiro definitivo e intermediário ficam bem estabelecidos: será o definitivo aquele que alberga a reprodução sexuada do parasito e intermediário aquele hospedeiro que alberga as outras etapas evolutivas do ciclo de vida do parasito (Pessôa e Martins, 1982) (Rouquayrol et al., 2013). Como os vírus têm um processo de parasitismo em que seu ciclo de vida se completa dentro de uma única célula (parasito intracelular obrigatório) (Levinson, 2013), os conceitos de tipos de hospedeiros são diferentes e ligados à capacidade do hospedeiro transmiti-lo. Quando o hospedeiro não é capaz de transmitir o vírus, advém o conceito de hospedeiro final ou hospedeiro “beco sem saída” (Levinson, 2013). Já outros autores conceituam hospedeiro final como hospedeiro definitivo (Coelho e Carvalho, 2005).

Quando ocorre a transmissão alçando uma sequência de hospedeiros, que transmitem entre si sucessivamente, estabelece-se uma cadeia de transmissão. Este fenômeno é composto de dois eixos. O eixo da progressão que é relativo aos eventos de exposição ao agente infeccioso até os desfechos clínicos, com implicações para o indivíduo, onde é o campo da medicina clínica. O eixo da transmissão, que é relativo aos eventos que conduzem a exposição para a disseminação para vários ou muitos, com implicações para a comunidade, é o campo da saúde pública (Horsburgh Jr. e Mahon, 2011).

A infecção também pode não se estabelecer, mas o agente infeccioso pode persistir na superfície do hospedeiro, configurando a colonização, isto é, não há invasão dos tecidos. Quando há a invasão dos tecidos pode ocorrer apenas a infecção. Isto é, o agente infeccioso multiplica-

se no hospedeiro, com ausência de sinais clínicos. Quando surgem sintomas ou sinais clínicos, a infecção tornou-se doença. Alguns agentes infecciosos ainda podem apresentar a latência, que diferente de colonização, ocorre a inibição da multiplicação com os tecidos invadidos e conseqüente remissão dos sintomas. A cura implica em eliminação do agente infeccioso dos tecidos e de todas as conseqüências clínicas que este tenha proporcionado, porém podendo permanecer colonizado (Horsburgh Jr. e Mahon, 2011).

As doenças infecciosas emergentes requerem o conhecimento do agente etiológico, seus reservatórios e os fatores que levaram a sua disseminação para que a saúde pública estruture um conjunto de ações para conter seus efeitos na população (Horsburgh Jr. e Mahon, 2011).

Todas as correlações em uma biocenose entre o agente causador da doença, seus reservatórios vetores e hospedeiros, tomaram forma no processo da evolução dos organismos e correlações interespecíficas associadas com um ambiente particular, independentemente da presença do Homo sapiens e, ao menos para algumas doenças, talvez até a sua ocorrência se deu em período anterior ao surgimento da espécie humana. Um homem ou animal suscetíveis infectados tornam-se doentes se receberam a “dose apropriada” de agente infeccioso. Porém, pequenas doses de alguns vírus imunizam os infectados que não se tornam doentes e podem adquirir imunidade estável (Pavlovsky, 1966).

Os focos são elementares se asseguram a circulação contínua do agente de transmissão da doença, que é o fator básico para a existência das fontes de infecção (Pavlovsky, 1966).

Pessoas saudáveis foram experimentalmente expostas a doses potencialmente letais de agentes infecciosos e não adoeceram, sendo encontrados anticorpos neutralizantes em soro obtido dos seus sangues. Este fenômeno é encontrado no contato frequente da população humana com os focos naturais de uma doença em particular ou durante um tempo de residência relativamente prolongado no território ou próximo ao foco da doença. Também pode ser observado em casos que as pessoas visitam os territórios com focos naturais das doenças frequentemente. Também há casos

conhecidos em que uma única visita de uma pessoa não imune desencadeou a doença, como ocorrido com um óbito por encefalite. A imunidade natural das pessoas à doença indica a presença do foco natural em áreas específicas, mesmo que ainda não tenha sido identificado. Os focos podem ficar latentes por longo período e serem revelados com a visita de pessoas sem imunidade específica (Pavlovsky, 1966).

Se uma das condições da biocenose se desviar da média habitual durante certo tempo, a biocenose inteira seria transformada. A biocenose seria igualmente transformada se o número de indivíduos de uma determinada espécie aumentasse ou diminuísse por intermédio da antropização ou então se uma espécie desaparecesse totalmente da comunidade, ou se uma outra nela entrasse (Pavlovsky, 1966).

As recuperações de cepas patogênicas responsáveis por certas doenças de foco natural, assim como a infecção natural dos reservatórios capturados nos focos naturais, têm variação sazonal. Como exemplo a *Yersinia pestis* foi isolada em grande quantidade em roedores domésticos em duas estações do ano, nos anos em que a população destes roedores está muito aumentada, sendo difícil obter isolamento desta bactéria nos anos em que a população de roedores estava reduzida (Pavlovsky, 1966).

Na década de 1990, o evento climático, denominado “El Niño”, provocou um período prolongado de chuvas na região desértica dos Estados Unidos, levando ao incremento abrupto da população de roedores silvestres, que passaram a procurar alimentos nas residências rurais, quando o clima voltou ao normal, provocando escassez relativa (Yates et al., 2002).

3.2 Os reservatórios do *Hantavirus*

Os estudos na Manchúria (Ishi, 1942 *apud* Lee et al., 1978), e na Coreia sobre os reservatórios de doenças graves nestas regiões no século passado identificaram a participação da espécie de roedor *Apodemus agrarius*, como integrante do ciclo de transmissão e proporcionaram uma

intensa quantidade de conhecimento científico a respeito da hantavirose (Lee et al., 1978).

A história evolutiva dos *Hantavirus*, que é anterior aos mamíferos, inclui a transmissão de um (pré) *Hantavirus* desde um inseto a um hospedeiro mamífero, seguido de coadaptação e codivergência. A descoberta recente de dois novos gêneros de Bunyavirus cujo ciclo de vida ocorre em insetos corroboram com esta hipótese. Existem Bunyavirus infectando plantas e mamíferos, tal diversidade pode ser explicada pela participação de insetos, que, proporcionando recombinações e ou rearranjos, potencializam o aparecimento e fixação de novas espécies (Plyusnin e Sironen, 2014).

Assim como em outras zoonoses, a identificação do 'vetor' ou do reservatório responsável é importante para a melhor compreensão da dinâmica da doença para a sua prevenção. Inicialmente foi postulado que cada sorotipo de *Hantavirus* tem como seu único reservatório principal uma espécie de roedor (Antic et al., 1992) (Mills e Childs, 1998) (Monroe et al., 1999). Todos os hospedeiros roedores pertencem a família Muridae, consistindo das sub-famílias Arvicolinae (Voles), Murinae (ratos e camundongos do velho mundo) ou Sigmodontinae (ratos e camundongos do novo mundo). Cada combinação de vírus e roedor tem sua distribuição geográfica única e sua relativa expressão clínica específica. O vírus Seoul é o único *Hantavirus* de distribuição global, já que seus reservatórios (ratos selvagens ou de laboratório) estão dispersos por todo o planeta (Tabor, 2006).

A presença do vírus Thottapalayam (TPMV) no gênero *Suncus* incorpora mamíferos insetívoros entre os reservatórios de *Hantavirus*. Também é uma evidência de que esta espécie é muito diferente das demais espécies de *Hantavirus*, equivalendo à diferença entre seu reservatório insetívoro com os roedores (Plyusnin e Sironen, 2014). Com o reconhecimento do TPMV como integrante do gênero *Hantavirus*, verificou-se a participação de outros mamíferos, não roedores, entre os reservatórios, porém sem reconhecer a transmissão por artrópodes (Chu et al., 1994 *apud* LeDuc, 1997) (Carey et al., 1971 *apud* Xiao et al., 1994).

Recentemente também foram identificadas sequências genômicas de *Hantavirus* em morcegos (Calisher et al., 2006) (Oliveira et al., 2014) (Guo et al., 2013) (Weiss et al., 2012) e, anteriores, em insetívoros (Carey et al., 1971 *apud*; Xiao et al., 1994). Apesar de pouco relatado, *Hantavirus* já foi isolado em pássaros (Slonova et al., 1986 *apud* Bi et al., 2008).

O IX Relatório da Comissão Internacional sobre Taxonomia de Vírus (ICTV) (King, 2016) lista 23 espécies estabelecidas e 30 espécies provisórias no gênero *Hantavirus* (família Bunyaviridae) (Plyusnin e Sironen, 2014). Estas espécies de vírus são abrigadas por um total de 51 espécies de roedores, musaranhos e toupeiras e, portanto, na maioria dos casos, é uma relação de "um *Hantavirus* e um hospedeiro". A filogenia da maioria das 23 espécies reconhecidas de *Hantavirus* quase perfeitamente espelha a filogenia dos seus respectivos hospedeiros roedores e sugere uma relação muito estreita de coevolução entre os roedores e os vírus durante milhões de anos – coevolução espécie-específica. Esta estreita relação também explicaria a atual distribuição geográfica dos *Hantavirus* no mundo já que cada espécie de roedor tem seu habitat preferido em um biótopo, definido pelas condições climáticas, geográficas e disponibilidade de alimentos. A estreita ligação vírus-roedor e a observação da associação entre grupos inteiros de *Hantavirus* e (sub) famílias de roedores, contribui para a hipótese da coevolução a longo prazo (co-especiação) destes vírus com os seus anfitriões.

Outros autores relatam a existência de 80 espécies de reservatórios para mais de 80 vírus geneticamente relacionados com o gênero *Hantavirus* (sendo 25 patógenos humanos). Entre os reservatórios 51 são espécies de roedores, 20 são da ordem Soricomorpha (musarinho e outros) e sete são da ordem Chiroptera (morcegos). No Brasil a diversidade de mamíferos, incluindo os roedores é uma das mais amplas no mundo, com nove genótipos de *Hantavirus* identificados, em 12 espécies de roedores dos gêneros *Akodon*, *Calomys*, *Holochilus*, *Oligoryzomys*, *Oxymycterus*, *Necromys* e *Rattus* (Oliveira et al., 2014).

A presença simultânea de mais de um *Hantavirus* em uma única espécie se mostrou como uma situação incomum, diante da hipótese de

coevolução. Esta presença simultânea aparece com o roedor *Apodemus agrarius*, reservatório do vírus Hantaan (HTNV) e do vírus Dobrava (DOBV). Duas diferentes subespécies, porém, estão incluídas nesta situação, *A. agrarius mantchuricus* abriga o HTNV e outra subespécie *A. agrarius agrarius* abriga o DOBV. Este caso incomum colocou dúvidas quanto à especificidade dos *Hantavirus* a uma única espécie de hospedeiro, pois cada subespécie do roedor estava cumprindo a condição de reservatório exclusivo de cada espécie de *Hantavirus*. Neste caso a diferença genética entre os dois *Hantavirus* é mais importante do que as diferenças entre os roedores. Isto pode ser explicado pelo *switchover* (recombinação) durante a longa evolução dos *Hantavirus* para se adaptar a uma espécie de roedores, do que outra espécie de roedor geneticamente distante (Tabor, 2006).

O conceito de co-evolução *Hantavirus*-hospedeiro (co-especiação) foi concebido na primeira revisão do gene do *Hantavirus* e nas sequências de proteínas (Antic et al., 1992). Na época, estavam disponíveis as sequências de genoma RNA / proteína de apenas quatro espécies de *Hantavirus*. Em uma revisão publicada quatro anos mais tarde foi especificado que "*o parentesco filogenético observado entre os diversos Hantavirus e entre seus hospedeiros naturais suportam a hipótese de coevolução Hantavirus-hospedeiro*" (Plyusnin et al., 1996). A co-especiação e recombinação com hospedeiros pode ter importante impacto na evolução dos *Hantavirus* (Guo et al., 2013).

Em geral os *Hantavirus* apresentam uma associação específica entre o genótipo viral e a espécie de hospedeiro, devido provavelmente a um processo de codivergência (Jackson e Charleston, 2004) (Plyusnin e Sironen, 2014). A codivergência, que é a divergência paralela de linhagens e espécies ecologicamente relacionadas dentro de duas filogenias distintas, é um resultado esperado da coevolução. A codivergência pode não provar uma relação de coevolução, mas é um dos indícios mais fortes de que ela ocorreu. Quando o padrão filogenético comum entre as espécies é acompanhado por padrões temporal e topográfico distintos, a coevolução é questionada.

As escalas de tempo de evolução dos roedores e dos *Hantavirus* são diferentes. A evolução dos roedores parece ser mais recente e mais lenta

que as dos *Hantavirus*. A taxa de mutação viral é diferente da taxa de substituição viral, sendo a primeira, a geração de variantes genéticas e a subsequente, a fixação das mutações na população, uma vez que muitos mutantes são inviáveis (Plyusnin e Sironen, 2014). Como os dados utilizados pelos pesquisadores são relativos somente aos últimos quarenta anos, enquanto a 'paleovirologia' não encontrar acervos genéticos de milhares de anos, as reflexões sobre coevolução ficam muito limitadas. Talvez isto explique a cautela do Comitê Internacional de Taxonomia Virológica em manter uma lista provisória de vírus sem confirmação definitiva como espécie.

O acúmulo de evidências de eventos de “troca de hospedeiro” – host-switching, aliados a dados temporais conflitantes desafiou os pensamentos anteriores sobre a coevolução dos *Hantavirus* com os hospedeiros roedores. O Spill over (migração de um vírus de um hospedeiro para outro) é uma etapa obrigatória para que ocorra a mudança de hospedeiro, em inglês o host switching. O spill over é a infecção de uma nova espécie por um parasita que antes não o colonizava. Quando essa infecção de um novo hospedeiro é sustentada, passa a ser denominada host switching (Forbes, 2013) (Plyusnin e Sironen, 2014). Por exemplo, uma espécie de roedor que antes não abrigava os *Hantavirus*, pode passar a ser infectado pelo vírus e transmiti-lo, tornando-a uma espécie hospedeira deste vírus.

As oportunidades de “encontro” entre as espécies aumentam as chances de ocorrerem novos spill over. As mudanças climáticas tendem a aumentar a dispersão geográfica das espécies, como também novas combinações vírus-hospedeiro podem surgir (Forbes et al., 2013). Além dos efeitos das mudanças climáticas globais ou continentais (ex. El Niño), os projetos de ocupação de nichos ecológicos intocados tendem promover esses encontros e tornar a espécie humana hospedeira de vírus patogênicos antes desconhecidos. Os host-switching virais resultaram na emergência de numerosas doenças epidêmicas (HIV-Aids) e epizoóticas (influenza A) (Wolfe et al., 2007) (Talbenberg e Kash, 2010 *apud* Forbes et al., 2013).

A interação espécie-específica entre roedores e *Hantavirus* tem gerado múltiplas duplas vírus-mamíferos, que a espécie humana tem feito

aflorar para si, desde nichos silentes. São exemplos os surtos de hantavirose humana da Manchúria (Ishi, 1942 *apud* Lee, 1978), quando da ocupação militar japonesa e em tropas das Nações Unidas, quando da guerra da Coreia (Sheedy et al., 1954), ambas em meados do século XX (1930 a 1954). Nas guerras, contingentes de pessoas – tanto os soldados, como os refugiados - alheias ao nicho invadido, expõem-se em precárias condições de higiene, pelas características inerentes destas circunstâncias, ampliando a antropização nas cercanias da área invadida, peculiar na logística de regimentos e na fuga de civis.

Em outros contextos, não somente nas guerras, as ações antrópicas aparecem quanto às novas fronteiras agrícolas abertas e com o povoamento urbano intenso, em áreas silvestres (Bredt et al., 2004) (Schenkel et al., 2002), muitas vezes em ocupações desordenadas, súbitas e agressivas, invadindo nichos antes exclusivos da vida selvagem. Ações humanas no ambiente, sem o manejo técnico adequado, sem verificação prévia do impacto e o devido cuidado com o equilíbrio local, sob flutuações climáticas e ambientais, ampliam as possibilidades de exposição da espécie humana à infecção com os *Hantavirus*. Considerando a existência de cerca de 2,2 mil espécies de roedores ao redor do mundo, com grande diversidade na América do Sul, o potencial de novas emergências de surtos é elevado (Musser e Carleton, 2005 *apud* Oliveira et al., 2014).

Os roedores murídeos (Ordem Rodentia, família Muridae) em geral são ativos durante todo o ano, com duração máxima da vida ao redor de dois anos, com hábitos predominantemente noturnos, e com intensa capacidade reprodutiva, obtendo muitas ninhadas em um mesmo ano (Moojen, 1952 *apud* Pereira, 2006). O incremento populacional é rápido e intenso, dependendo da fartura de alimentos. A disponibilidade de alimentos provoca flutuações populacionais sazonais, segundo o clima, a frutificação da vegetação nativa e tipo da agricultura. Entre estes destacam-se o capim, os grãos, as plantas de tubérculos e a cana de açúcar, que além do alimento muitas vezes proveem o abrigo (Pereira, 2006).

Algumas espécies de roedores silvestres têm uma dinâmica populacional em que a alimentação redundante em crescimento dos seus indivíduos, com gestações mais longas, menor geração de filhotes e dominantes em seu habitat, comportamento conhecido como estratégia K. Em outras espécies, na dinâmica populacional, a alimentação redundante em reprodução rápida, com crescimento e maturação sexual acelerada, formando grande número de indivíduos, sendo menores e não dominantes em seu habitat, comportamento conhecido como estratégia R. Tem grande capacidade de adaptação em ambientes instáveis, como áreas agrícolas, que sofrem alterações abruptas com as colheitas (Reig, 1984 *apud* Pereira, 2006).

Somente os roedores murídeos estão envolvidos com a hantavirose. Integram três subfamílias: Murinae, Arvicolinae e Sigmondontinea (Musser e Carleton, 2005 *apud* Pereira, 2006). Podem ser agrupadas segundo os clados do *Hantavirus* e suas distribuições geográficas: os roedores muríneos associados com distribuição original na Eurásia, os roedores da subfamília Arvicolinae distribuem-se pela Eurásia e América do Norte, e os da subfamília Sigmondontinea com ocorrência restrita ao continente americano (Pereira, 2006). Com exceção do *Rattus norvegicus*, do *Rattus rattus* e do *Mus musculus*, todos os integrantes destas famílias são rurais, predominantemente silvestres, e distribuição regional (endemismo biológico). Entretanto, os roedores da subfamília Sigmondontinea são tidos como de maior adaptação, incluindo vegetação agrícola e remanescentes da expansão das cidades. Todos os *Hantavirus* encontrados nos contextos de transmissão à espécie humana nas Américas foram roedores da subfamília Sigmondontinea (Pereira, 2006). Os *Hantavirus* encontrados nas Américas entre os roedores da subfamília Arvicolinae não foram associados com doença humana (Schmaljohn e Hjelle, 1997).

Os roedores são infectados cronicamente pelos *Hantavirus*, e parecem ser assintomáticos, liberando os vírus pela urina, fezes e saliva, sendo desconhecido tempo de infectividade quando exposto ao meio ambiente (Childs et al., 1995) (Lee et al., 1982) (Peters, 1997). A transmissão

entre roedores foi demonstrada experimentalmente por via aérea (Fengxiang et al., 1996) (Nuzum et al., 1988 *apud* Oliveira et al., 2014). Encontraram-se anticorpos maternos, em roedores recém-nascidos, mas não há evidência de transmissão vertical. Existem indícios substanciais de que a transmissão horizontal também ocorra em encontros agressivos (Peters, 1998) (Glass, 1988). Roedores domesticados, no Reino Unido, foram encontrados infectado com o vírus Seoul, sendo a transmissão advinda do *Rattus norvegicus* (Taori et al., 2013 *apud* Manigold e Vial, 2014).

A hipótese de que uma única espécie de *Hantavirus* infecta apenas uma única espécie de roedores é questionada por estudos que encontraram anticorpos reativos ao vírus SNV em várias espécies de *Peromyscus*, entretanto todos do mesmo gênero. Admite-se que esta ocorrência incomum decorre de altas densidades de roedores, levando à infecção de espécies secundárias (Mills e Childs, 1998) (Peters, 1997).

A maioria dos *Hantavirus* ocorre por toda a distribuição geográfica do seu reservatório específico (LeDuc et al., 1985), porém alguns como o vírus Laguna Negra (LNV) foram encontrados e uma parcela bem reduzida do território de distribuição de seu reservatório, o roedor *Calomys laucha*.

A hipótese de que a redução de variabilidade das espécies de roedores, aumenta a prevalência de hantavirose, apresentada com pesquisa que mostra como conclusão a redução da transmissão de patógenos em zoonoses, quando aumenta a diversidade dos reservatórios (Suzán, et al., 2009), aumenta as preocupações com as zoonoses graves frente as frequentes denúncias de comprometimento ecológico em diferentes biomas no Brasil e no mundo.

A subfamília Sigmondontinea possui cerca de 80 gêneros e 423 espécies. Divide-se em dois ramos: o norte-americano e o sul-americano, sendo este originário do primeiro (Reig, 1984 *apud* Pereira, 2006).

A identificação sistemática dos roedores baseia-se em caracteres da morfologia externa, característica crânio dentária, cariótipo e biologia molecular, sendo complexa, com muitas espécies morfologicamente

semelhantes (Hershkovitz, 1966) (Avoss, 1991) (Engels, et al., 1998) (D'Elia, 2000; *apud* Pereira, 2006).

Na figura 1, Oliveira et al, apresentam a distribuição do *Necromys lasiurus* no Brasil e cercanias em imagem produzidas com o método de círculos de vizinhança ao redor das presenças documentadas cientificamente, representando as áreas de acesso e de movimento dos roedores. As detecções de *N. lasiurus* infectados (triângulos vermelhos) ou não infectados (círculos em cinza escuro) sintetizam a ampla distribuição desse roedor no Brasil (Oliveira et al, 2013) e expressiva concentração do reservatório infectado na região de cerrado.



Figura 1. Distribuição dos registros de detecção do *Necromys lasiurus*, assinalados como triângulos vermelhos (infectados) ou como círculos em cinza escuro (não infectados) (Oliveira et al, 2013).

3.3 Os reservatórios do *Hantavirus* no cerrado brasileiro

O Cerrado é uma das cinco principais fitofisionomias do Brasil, com roedores característicos e adaptados ao seu meio ambiente. (Ab'Saber 1977 *apud* Pereira, 2006). É um habitat com a vegetação típica do Brasil central, presente em oito unidades federadas, incluindo o Distrito Federal (Coutinho, 1978 *apud* Pereira, 2006). Sua fauna de roedores é composta por 12 espécies e encontra adaptada à alimentação herbívora, principalmente representada

pelos gêneros *Calomys*, *Necromys* e *Akodon*, com algumas espécies de vida semi-fossorial (*Necromys lasiurus* – o mais abundante) e outras de vida arbórea e entre pedras (Musser e Carleton, 1993 *apud* Pereira, 2006).

Culturas, como o capim braquiária, deixam linhas remanescentes após a colheita, favorecendo a permanência dos roedores, com oferta de abrigo e alimentos, com as raízes e com as sementes. Estas alterações, próprias da ação antrópica, podem contribuir com o crescimento populacional dos roedores e acarretar a transmissão da hantavirose. Certos roedores silvestres conseguem adentrar residências humanas, com comportamento próximo aos roedores sinantrópicos (ex. *Rattus norvegicus*), que estão nos ambientes urbanos, são oportunistas, aproveitando-se da antropização, sendo representados no Cerrado, pelo *Necromys lasiurus* e pelo *Calomys tener*. As alterações na vegetação nativa com a introdução de plantas de interesse comercial favorecem os roedores existentes na natureza (Pereira, 2006).

As edificações nas áreas rurais ou próximas a estas podem ser desconformes com as normas de segurança, quanto à infestação de roedores, incluindo a distância da vegetação e os componentes facilitadores da invasão e dificultadores da higiene. A expansão das cidades, com surgimento de vilas periféricas, ou com loteamento de antigas fazendas incrementa as oportunidades para roedores oportunistas (Pereira, 2006).

A maioria dos casos de hantavirose do Cerrado brasileiro, incluindo o Distrito Federal, ocorreu com a provável transmissão em habitações próximas ao cultivo de capim braquiária, e também próximo a outros cultivos. A prevalência de *Necromys lasiurus* encontrado neste habitat foi de 10,7%, classificada como elevada. Exemplos desta espécie, capturados entre 1998 e 2003, no Brasil, foram testados para detecção de IgM específico de hantavirose, e encontrou-se cerca de 15% de reagentes. Além do Cerrado esta espécie foi encontrada na Caatinga, Pantanal e Mata Atlântica, demonstrando grande adaptabilidade, incluindo ambientes antropizados (Pereira, 2006).

Nos estudos de campo, na área de capim braquiária ocorreram a maioria das capturas (70,3%) de roedores silvestres, com predomínio de *Necromys lasiurus* com 42,3% dos exemplares. Nesta espécie foi observada maior frequência de roedores com anticorpos no inverno, estação do ano também seca no Cerrado, que induz ao maior adensamento de roedores, pela retração expressiva de biomassa, aumentando as disputas entre roedores por alimentos e território e incrementando a transmissão horizontal nesta espécie (Pereira, 2006).

As características do *Necromys lasiurus* encontrado no Cerrado de Minas Gerais eram com pelagem dorsal macia e densa, com pelos longos, de coloração marrom clara, podendo ser muito escura e tingida de cinza ou tons ocres; cauda curta coberta por pelos grossos e densos; patas robustas, com pelos claros e garras fortes; focinho rombudo e orelhas grandes e nuas; seis almofadas plantares e oito mamas (Lund 1841 *apud* Pereira, 2006). Desde 1992, 43 novas espécies de roedores foram descritas na América do Sul, indicando a necessidade de pesquisas permanentes neste segmento (Pereira, 2006).

Em estudo de sequência genômica, foi identificada a presença do vírus Araraquara (ARQV) no *Necromys lasiurus*, capturado no Cerrado brasileiro (Suzuki et al., 2004), e em 2004 foram identificadas estas sequências em *Necromys lasiurus* capturados durante investigação de surto de hantavirose no DF, apesar do predomínio de *Calomys calosus* entre os roedores capturados (Bisordi, 2004).

Na década de 2000, foi realizado um estudo na Estação Ecológica das Águas Emendadas (ESECAE), no Distrito Federal, da população de roedores silvestres e houve captura de cinco espécies, com destaque para a ocorrência de três: *Necromys lasiurus*, *Calomys tener* e *Thalpomys lasiotis*, com elevado predomínio da primeira, que representou 63% das capturas e ocorrência predominante em adensamento de gramíneas (Rocha, 2011). Entre maio de 2008 e fevereiro de 2009, em outro estudo em sete sítios de duas Áreas de Proteção Ambiental (APA) do DF (APA-Cabeça de Veado e APA-Cafuringa) foram encontradas oito espécies de roedores silvestres, entre

157 indivíduos, com predomínio do *Calomys tener*, sendo que a captura de *Necromys lasiurus* foi menor que a metade do primeiro (Santos et al., 2009). Durante dois meses, entre dezembro de 2000 e janeiro de 2001, na Reserva Ecológica do IBGE (RECOR) do DF, foram feitas capturas de *Necromys lasiurus* e *Oryzomys scotti* (Vieira et al., 2005). No Parque Nacional das Emas, em Goiás, o *N. lasiurus* representou 86,7% dos pequenos mamíferos capturados (Becker, 2007).

Observação: a nomenclatura taxonômica de roedores foi alterada, com a espécie *Necromys lasiurus* (Musser e Carleton, 2005 *apud* Pereira, 2006) sendo o nome anterior: *Bolomys lasiurus*, não mais utilizado. Em todo o texto alteramos o nome antigo, quando aparece nas referências científicas, para o atual.

4 ASPECTOS CLÍNICOS

4.1 Conceitos básicos

A definição de doença, de forma simplificada, pode ser extraída da sua origem etmológica no latim: “dolentia”, que significa dor. As doenças podem ser orgânicas ou funcionais, nas quais nenhuma lesão pode ser encontrada. Podem ser associadas à profissão, dependentes do meio ambiente ou hereditárias, da “pobreza” ou da “riqueza”. Muitas doenças curam-se sem tratamento; algumas se prolongam - são as crônicas; algumas se agravam com desfecho fatal (Porto e Zicker, 2009).

A doença ou enfermidade ou condição mórbida resultam da sequência de fatos peculiares na relação da espécie humana com o meio ambiente, em que as funções fisiológicas são alteradas com prejuízo parcial ou sistêmico do organismo. É reconhecida como um processo dinâmico para a espécie humana, integrando uma compreensão cujos seus limites são imprecisos, em comum com o conceito de saúde. Assim estudiosos elaboraram o conceito de história natural da doença para que fosse possível abordar a complexidade deste tema (Leavell e Clark, 1976).

A história natural da doença é o conjunto de processos interativos que compreendem as inter-relações do agente, do susceptível e do meio ambiente que afetam o processo global e seu desenvolvimento, desde as primeiras forças que criam o estímulo patológico no meio ambiente, ou em qualquer outro lugar, passando pela resposta do homem ao estímulo, até as alterações, que levam a um defeito, invalidez, recuperação ou morte. Nela verificam-se dois períodos, o epidemiológico e o patológico. No primeiro ocorrem as relações suscetível-ambiente e no segundo ocorrem as modificações no organismo vivo (Leavell e Clark, 1976).

Elaborado no marco da lógica formal, que suporta a teoria da multicausalidade, tem abordagem suplementar, ou até mesmo substitutiva com o segmento científico que elaborou, pretensamente com a lógica dialética, a teoria da determinação social do processo saúde doença. Esta

reconhece vários componentes da multicausalidade, porém conduz à compreensão de que o componente ambiente tem o pressuposto que os seres humanos participam do processo saúde doença de forma diferenciada, dependendo da classe social que integram, segundo elaboração de Karl Marx no século XIX (Breilh e Granda, 1985) Nos primórdios da Medicina Social, pesquisadores elencaram os elementos sociais e políticos (Guerin, 1848; *apud* Nunes, 1985), sem progredir para um caráter de determinação, constituindo-se em uma segunda corrente. A negação da importância da multicausalidade em prol da determinação social do processo saúde doença, de conteúdo eminentemente político, aparece nas reflexões de alguns autores identificando esta teoria como insuficiente para responder ao tema (Campos, 2012).

Uma vez que a doença se manifesta, isto é, quando a relação parasito-hospedeiro atravessa o horizonte clínico estabelecem-se as condições para a prática clínica que introduzida milenarmente foi fortemente alterada com as inovações tecnológicas, no cuidado do doente. A avaliação clínica utiliza técnicas de entrevista com informações diversas do doente, denominada anamnese, e o exame do corpo feito diretamente pelas mãos de médico e outras vezes com o uso de instrumentos, cada vez mais modernos (Porto e Zicker, 2009).

Na primeira abordagem desta avaliação, a consulta médica, no caso de doenças infecciosas, o profissional aplica seu saber na elaboração de hipóteses diagnósticas e faz recomendações, muitas vezes com o uso de medicamentos ou cirurgias. Estas hipóteses diagnósticas inicialmente são sindrômicas e, durante o acompanhamento clínico do doente, combina as novas informações propedêuticas na busca do diagnóstico etiológico, para classificar o evento especificamente, estabelecendo qual doença está instalada. Como muitas doenças se assemelham em fases específicas de sua evolução, o método clínico oferece o diagnóstico diferencial, arrolando algumas possibilidades etiológicas sustentáveis pelo diagnóstico sindrômico de cada fase. Esta dinâmica é construída para direcionar as orientações e tratamento especificamente ao contexto do paciente (Porto e Zicker, 2009).

Muitas vezes o acompanhamento clínico ocorre sem a etiologia, ou mesmo com a etiologia conhecida, a abordagem segue sindrômica. Isto ocorre com algumas doenças que têm várias formas de apresentação, configurando um espectro clínico, isto é, apresentando-se desde formas leves até formas gravíssimas, dependendo de vários componentes do equilíbrio do hospedeiro com patógeno e com o ambiente (Gelman et al., 1976). Por exemplo, a leptospirose pode apresentar-se como uma síndrome com hemorragia e icterícia ou como uma síndrome respiratória febril. A mononucleose infecciosa, a brucelose e a esclerose múltipla, entre outras, são conhecidas como “doença das mil faces”.

4.2 Doenças virais

Entre as doenças virais, as febres hemorrágicas são enfermidades sistêmicas agudas, concorrendo com febre, evidentemente, e sinais e sintomas inespecíficos, com propensão a sangramento e choque circulatório.

As principais febres hemorrágicas virais (FHV) são a febre amarela, o dengue, a febre do vale do Rift, a febre da Criméia-Congo, a do Ebola, a do Marburg, a do Lassa Fever e outras arenaviruses, e a hantavirose. Algumas destas são arboviruses, outras roboviruses e outras com suposta transmissão pelos morcegos. Entre as formas moderadas destas febres hemorrágicas, a etiologia viral pode ser confundida com a fase inicial da influenza (a gripe clássica), das gastroenterites, sífilis entre muitas outras. Quando suas manifestações são graves, a malária, a leptospirose, a febre tifoide, as riquetsioses e as borrelioses são diagnósticos diferenciais importantes na fase inicial. Algumas vezes apenas esclarecidas pelos exames laboratoriais específicos (Meltzer, 2012).

Transmitidas por contato ou inalação de material contaminado por animais reservatórios ou por vetores artrópodes, eventualmente as FHV podem ter sua cadeia de transmissão estendida de pessoa a pessoa. O período de incubação varia de dois a 35 dias, e têm pródromos com febre, cefaleia (dor de cabeça), mal estar, mialgia (dores musculares generalizadas),

artralgia (dores articulares generalizadas ou localizadas), dor abdominal, náusea e diarreia, com duração máxima de uma semana. As queixas mais comuns dos pacientes são febre, mialgia e prostração. O órgão alvo das FHV é a vasculatura, com macrovasculopatia e alterações da permeabilidade vascular. O fígado é comumente afetado, mas poucas vezes a icterícia ou outro tipo de dano hepático se manifesta clinicamente. A falência renal é proporcional ao comprometimento cardiovascular, com exceção da hantavirose, na sua forma renal, a insuficiência renal é parte primordial do processo patológico. As alterações laboratoriais incluem trombocitopenia, leucopenia, hemoconcentração, anemia e elevação das enzimas hepáticas. Estes achados são variáveis de acordo com o agente etiológico e com a fase da doença (Marty et al., 2006).

“As doenças emergentes são definidas como evento cuja a incidência tenha aumentado nas duas últimas décadas. Incluem duas etapas: introdução de um agente em uma nova população e disseminação dentro da nova espécie” (Santos, 2013). O incremento da gravidade de doenças anteriormente conhecidas pode caracterizar doenças emergentes denominadas por alguns autores como reemergentes.

4.3 Aspectos clínicos da hantavirose

A hantavirose é uma doença emergente, provocada por vírus gênero *Hantavirus*, e ganhou destaque para os países ocidentais em duas circunstâncias. Em 1951, na Coreia, quando militares de tropas das Nações Unidas adoeceram, em missão às margens do rio Han, com a febre hemorrágica com síndrome renal (Sheedy et al., 1954) e em 1993 quando uma síndrome pulmonar grave acometeu habitantes ou visitantes adultos jovens de algumas cidades do oeste dos Estados Unidos, principalmente em uma região conhecida como Four Corners, provocando elevada letalidade (CDC, 1993) (Duchin et al., 1994).

Estes eventos desencadearam muitas pesquisas científicas que esclareceram vários componentes destas síndromes, desde a identificação

dos fatores de risco, do agente etiológico e seus principais reservatórios. Toda esta produção gerou a revisão de outros fatos descritos na literatura, trazendo ao conhecimento científico um novo gênero de vírus. Os registros mais antigos encontrados foram na Sibéria em 1912, de uma síndrome febril hemorrágica fatal denominada hemorragia nefrosa-nefritica; na década de 1930, a nefropatia epidêmica foi descrita na Escandinávia e posteriormente na Manchúria uma síndrome similar foi descrita por cientistas japoneses, denominada febre Song-go (Ishi, 1942) (Kasahara, S. et al., 1943 *apud*; Lee et al., 1978) (Casals, 1970) (Myhrman, 1951) (Smorodinstsev, 1959, *apud* LeDuc, 1997). Como nas décadas sucessivas a doença manifestou-se em vários lugares, incluindo o Japão, a Finlândia, a Alemanha, a Eslovênia, a Sérvia e as Américas com nomes diferentes, pesquisadores sugeriram englobar este complexo de enfermidades, incluindo todas estas denominações, com uma única entidade, a hantavirose (Clement et al., 2012), mesmo com apresentações clínicas distintas.

Assim a febre hemorrágica da Coreia, posteriormente reconhecida como febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR), foi descrita com cinco fases: a febril com duração de três a sete dias, a hipotensiva com duração menor que três dias, a oligúrica com duração de três a sete dias, a diurética com duração de dias a semanas e a convalescente com duração de semanas a meses. Quando o agente etiológico é o vírus Hantaan, a letalidade poderia alcançar 40%. O vírus Dobrava-Belgrade tem efeito sobre os doentes, tal qual o Hantaan. Para infecções com ambos, é comum o paciente necessitar de hemodiálise. Quando o agente etiológico é o vírus Seoul, as fases são mais curtas e os casos fatais não são comuns (Avsic-Zupanc et al., 1992) (Mckee et al., 1985) (Glass et al., 1993) (Gligić et al., 1988) (Lee, 1989 *apud* LeDuc, 1997).

Os sintomas e as alterações laboratoriais da FHSR variam segundo a fase. Febre, dores pelo corpo e dor de cabeça na primeira fase; hipotensão, choque e sinais hemorrágicos na segunda; na terceira fase, há pouca diurese; enquanto que na quarta fase há muita diurese (três a seis litros por dia); a quinta é de recuperação lenta, com a função renal sendo reestabelecida na

maioria dos casos. Na primeira fase é marcante o eritema no pescoço e na face e enantema nas mucosas respectivas, além da fraqueza, dos calafrios, das dores 'ósseas' generalizadas e da febre alta. Visão turva pode ser relatada, em geral sem confusão mental. Náuseas, vômitos e sinais hemorrágicos podem aparecer nas três primeiras fases, porém as hemorragias francas, mesmo de pequeno porte em diferentes topografias, aparecem na terceira fase. O incremento da contagem de leucócitos, com redução da contagem de plaquetas, aumento do tempo de sangramento e de coagulação, aumento do hematócrito, hipocalcemia, hiperfosfatemia e hipercalemia nos exames do sangue do paciente, com hematúria e proteinúria, são alterações laboratoriais importantes e ocorrem na segunda e na terceira fases. Observou-se que os exames radiológicos de tórax não apresentam alterações pulmonares, nem aumento de área cardíaca, mesmo com as alterações de ritmo cardíaco detectadas, também por eletrocardiograma. Quando ocorre doença hipertensiva de origem renal, sugere-se que a espécie do vírus é a Seoul (Lee, 1989) (Sheedy et al., 1954) (McKee et al., 1985) (Avsic-Zupanc et al., 1992 *apud* LeDuc, 1997).

A nefropatia epidêmica, que ocorre na Finlândia, na Suécia e na Rússia, é mais intensa na primeira. A febre alta, mais branda que a FHSR, com aumento da creatinina sérica, poliúria, proteinúria e trombocitopenia ocorrem nos casos finlandeses. Há comprometimento pulmonar em metade dos casos. Raramente ocorre choque circulatório, insuficiência renal aguda ou desfecho fatal. A espécie envolvida neste quadro é a Puumala (Lundkvist et al., 1997) (Settergren, 1991 *apud* LeDuc, 1997).

A convalescência dos casos de FHSR é acompanhada de complicações em 50% dos casos, e em alguns casos cronicam. As alterações incluem deficiência hormonal, que em 17% dos casos persistem por cinco anos. Nos casos mais graves passa a ser necessária a reposição hormonal. O hipopituitarismo é a desordem hormonal mais comum, mas deficiência testicular tem sido muito observada. As manifestações crônicas incluem proteinúria por muitos anos, tanto com a infecção provocada pelo vírus PUUV quanto pelo vírus DOBV em alguns doentes. Entretanto, a nefrite

túbulo intersticial aguda tem bom prognóstico, com recuperação completa da maioria dos pacientes. Raros casos têm glomerulonefrite, manifestada por síndrome nefrótica. A hipertensão arterial observada na FHSR dos Estados Unidos, com infecções pelo vírus SEOV, posteriormente foi observada muitas vezes para as infecções por PUUV e DOBV (Vaehri et al., 2013).

A síndrome pulmonar foi detectada em 1994 em Four Corners, região no oeste dos Estados Unidos e apresentou-se com pródromos de febre e mialgia, e variados sintomas respiratórios, como tosse e eventualmente cefaleia, dor abdominal, náuseas e vômitos. A fase de estado da doença apresentou-se com falência respiratória súbita. Alguns pacientes tinham doença respiratória prévia e poucos eram fumantes. Os exames de sangue apresentavam elevação da contagem de leucócitos, com aparecimento de células jovens, linfócitos atípicos, hemoconcentração e trombocitopenia, enquanto os exames radiológicos mostravam infiltração pulmonar intersticial bilateral. A saturação de oxigênio arterial apareceu baixa em alguns pacientes. Entre os pacientes que faleceram detectaram-se expressivas alterações no eletrocardiograma. Poucos pacientes apresentaram derrame pleural. Houve pouco comprometimento renal, como conhecido com outras hantavirose. Houve alteração na dosagem de algumas enzimas hepáticas, porém, o balanço hídrico corporal diário foi predominantemente positivo, isto é, estavam com retenção hídrica. Os pacientes que sobreviveram não apresentavam sequelas. Então, a denominação síndrome pulmonar por *Hantavirus* foi estabelecida (CDC, 1993) (Duchin et al., 1994).

Até 1996, nove (6,9%) dos casos confirmados de hantavirose nos Estados Unidos, tinham menos de 17 anos, com a idade variando de 11 a 16 anos, e foram classificados como crianças (estas idades correspondem aos adolescentes no Brasil, cujo termo em inglês é conhecido por 'teenagers', que são as pessoas com 13 a 19 anos naquele país). Os pródromos e gravidade destes casos foram equivalentes aos casos confirmados de hantavirose em adultos, exceto pela pouca frequência de mialgia entre eles. Houve um caso de hantavirose moderada em uma criança de quatro anos, que não foi incluída

na análise (Bryan et al., 1997). A doença é rara em crianças (Brummer-Korvenkontio et al., 1999 *apud* Pereira, 2006).

Outros autores passaram a utilizar outro nome para esta doença: síndrome cardio-pulmonar por *Hantavirus*; (SCPH), sendo a mesma doença, após a descrição dos achados anatomopatológicos de alterações do tecido cardíaco, cujos 14 pacientes foram observados ingressando no hospital com a síndrome da angústia respiratória aguda, com cinco falecendo antes da segunda hora de internação (Saggiaro et al., 2007).

Além dos EUA, no Canadá e em sete países da América Latina, ocorreram vários casos da SPH (Jonsson et al., 2010). A primeira detecção de SPH no Brasil também foi em 1993, num aglomerado de casos entre três irmãos, com dois óbitos. A tontura foi uma queixa intensa destes doentes (Silva et al., 1997) que compunham os 10 primeiros casos registrados no estado de São Paulo (houve 90% de óbitos), espalhados em várias regiões do estado. Os sintomas mais frequentes foram febre, mialgia, dispneia, cefaleia e tosse – apenas em três casos houve hemorragia (Katz et al., 2001). Porém, duas espécies (denominadas linhagens por alguns autores) de *Hantavirus* foram isoladas nestas áreas de São Paulo, a Juquitiba (JQTV) e a Araraquara (ARQV) (Johnson et al., 1999) (Monroe et al., 1999) do clado do ANDV (Firth et al., 2012) (Pereira, 2006).

Nos 855 casos do Brasil, registrados no Sistema Nacional de Agravos de Notificação (Sinan), entre 1993 e 2006, os sintomas mais frequentes registrados foram: febre, dispneia, mialgia, tosse seca e cefaleia. Os sinais hemorrágicos foram registrados para muitos pacientes. As alterações laboratoriais incluíram trombocitopenia, hemoconcentração, leucocitose, com formas jovens e linfócitos atípicos. Os exames radiológicos de tórax apresentaram infiltrado intersticial bilateral, em grande percentagem de casos. A letalidade alcançou 40% (Elkhoury et al., 2012). Entre os 320 casos do Cerrado brasileiro, registrados no Sinan, nos anos sucessivos de 2006 a 2008, a febre, a dispneia, a cefaleia, a mialgia e a tosse continuaram sendo os sintomas mais comuns. Trombocitopenia e hemoconcentração foram achados laboratoriais frequentes (Lavocat et al., 2011). Em Uberaba e

Uberlândia, Minas Gerais, os autores encontraram os mesmos padrões de sintomas descritos acima, em oito e 23 casos, respectivamente. As alterações laboratoriais incluíram trombocitopenia, hemoconcentração, leucocitose, com linfócitos atípicos, e elevação das escórias nitrogenadas e enzimas hepáticas. Os exames radiológicos de tórax apresentaram infiltrado intersticial bilateral. Na ocasião, houve captura de *N. Lasius*, *Calomys tener* e *Oligoryzomys* sp. em Uberaba, em locais próximos aos locais de exposição de diferentes casos, mas, inicialmente, o agente não foi identificado (Limongi et al., 2007) (Silva-Vergara et al., 2002).

Um estudo minucioso dos aspectos clínicos da hantavirose no interior de São Paulo, neste caso denominada síndrome pulmonar e cardiovascular por *Hantavirus* (SPCVH), abordou dados de 70 pacientes que apresentaram os pródromos semelhantes aos citados com SPH nos Estados Unidos: febre, tosse e, eventualmente, cefaleia, mialgia, náuseas, vômitos e cianose. Houve dispneia leve nos casos moderados. Hipotensão e choque circulatório instalaram-se no quarto dia de evolução da doença, em quase metade e um terço dos casos respectivamente. Os exames hematológicos continham hematócrito elevado, leucocitose com formas jovens, trombocitopenia e linfocitopenia. A ureia, a creatinina e enzimas hepáticas mostraram-se elevadas em vários pacientes. Vários também tinham saturação de oxigênio baixa. A verificação diária dos sintomas, desde o início dos primeiros, indicou que a insuficiência respiratória, quando instalada, ocorria no quarto dia de evolução, com o súbito agravamento. Os sinais hemorrágicos foram observados em vários pacientes. Nos exames radiológicos de tórax, observou-se infiltrado intersticial difusa bilateral (Campos et al., 2009). O pródromo febril tem duração de 3 a 5 dias, acompanhado de mialgia, cefaleia, tosse seca e outros sintomas inespecíficos predominando, sendo raro o diagnóstico de hantavirose nesta fase. Em geral a dispneia e a taquipneia se instalam entre o 5º e o 7º dia após o aparecimento da febre, assinalando o início da fase cardiopulmonar, que dura de 24 a 48 horas. A final desta fase se instala diurese acentuada e a convalescença costuma ser rápida (Playe e Esterhay, 2007).

Em duas municipalidades da Cordilheira Andino Patagônica, na Argentina, analisaram-se 26 casos confirmados de hantavirose, atendidos entre 1993 e 1996. As idades variaram de nove a 70 anos. Os principais sintomas observados foram febre, astenia, cefaleia e mialgia, seguidos por angústia respiratória. Sede, faringite, dor abdominal, vômitos e diarreia foram muito frequentes entre estes doentes. Tosse e dispneia eram manifestações posteriores. As alterações laboratoriais incluíram trombocitopenia, hemoconcentração e leucocitose, com formas jovens. Os exames radiológicos de tórax apresentaram infiltrado intersticial bilateral. Sete pacientes eram profissionais de saúde de hospitais onde os casos foram atendidos e seis eram parceiros sexuais de casos confirmados de hantavirose que os antecederam. O agente etiológico relacionado com estes casos foi classificado como o vírus da espécie Andes (ANDV), sem o reservatório identificado (Cantoni et al., 1997). No Chile, a primeira detecção de SPH foi em 1995 e, para os 32 primeiros casos registrados até 1998, espalhados em cinco regiões do país, os sintomas assemelharam-se aos descritos em Four Corners. Porém, a espécie de *Hantavirus* envolvida foi o Andes. Encontraram cinco casos em menores de 17 anos e três aglomerados familiares (Toro et al., 1998).

Em revisão bibliográfica da hantavirose na América do Sul, os autores reafirmaram as descrições acima (Enria e Pinheiro, 2000).

O diagnóstico diferencial incluiu hepatite viral, mononucleose infecciosa, malária, febre recorrente, febre reumática e leptospirose; em alguns casos meningites, encefalites, pielonefrite, glomerulonefrite e gastroenterites (Sheedy et al., 1954).

4.3.1 Terapêutica

Nas descrições dos cuidados aos pacientes do surto da febre hemorrágica da Coreia (KHF), entre 1951 e 1952, foi relatado o uso de grandes volumes de hidratação venosa, fármacos vasoconstritores (L-

arterenol) e aplicação intravenosa de albumina sérica. A recuperação longa e gradativa implicou em reintrodução paulatina da alimentação oral. Para alguns casos acamados, foi necessário o uso da posição de Trendelenburg, como ação complementar na recuperação da pressão sistólica. Transfusão de sangue total, apesar de incomum e às vezes repetidas vezes em um paciente, e hemodiálise foram usadas. O benefício do uso de corticosteroides pode ter sido para poucos doentes com as formas leves ou moderadas da doença (Sheedy et al., 1954).

O tratamento para a SPH é predominantemente sintomático e com uso de fármacos e procedimentos segundo o grau de acometimento dos doentes. Nas formas moderadas um suplemento de oxigênio por cateter intranasal pode ser suficiente. Nos casos graves, com falência respiratória e com choque circulatório, há necessidade de procedimentos invasivos e o uso de oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO) é um dos mais caros e sofisticados, mas que consegue reverter algumas evoluções que seriam fatais na sua ausência. Onde este recurso não está disponível, a oxigenação invasiva, com uso de fármacos cardiotônicos e reposição hídrica cautelosa, aplicados oportunamente, também pode reverter situações críticas. O uso de todo este arsenal depende de uma equipe experiente em detectar a suspeita clínica de hantavirose, com evolução grave, precocemente, quando pode ser confundida com outras doenças (Jonsson et al., 2008).

Os fármacos de uso intravenoso, submetidos a ensaio clínico mascarado, metilprednisona no Chile e ribavirina nos EUA e Canadá, não apresentaram efetividade para o tratamento de SPH (Chapman et al., 1999 *apud* Jonsson et al., 2007) (Mertz et al., 2004). Entre os pacientes com uso de corticosteroides, não houve benefício em relação aos sem este uso, nas internações por hantavirose em São Paulo (Campos et al., 2009). A ribavirina, em testes de eficácia, mostrou-se com efeito benéfico se usada precocemente no tratamento da FHSR (Huggins et al., 1991 *apud*; Jonsson et al., 2008). Como a eficácia da ribavirina pode depender do uso precoce, diante da infecção da SPH grave, que tem manifestações muito precoces, nos países da sua ocorrência, quando se suspeita que os contatos podem ser

beneficiados com profilaxia, recomendam-se estudos controlados para este propósito, em especial na Argentina e no Chile, onde aglomerados de casos e transmissão pessoa a pessoa foram demonstrados (Padula et al., 1998) (Martinez et al., 2005) (Enria et al., 1996). Por outro lado, estudo de uso profilático de ribavirina em situações específicas de exposição na China não mostrou efetividade (Xu et al., 1985 *apud*; LeDuc, 1997).

Pela progressão rápida da SPH nos casos graves, é muito difícil delinear um estudo controlado para o uso de fármacos antivirais e, mesmo a ECMO, que danos não trouxeram, mas os benefícios não foram identificados (Mertz et al., 2004).

O uso de imunoterapia, com anticorpos, não foi analisado sob testes clínicos randomizados (Jonsson et al., 2008), mas especialistas advogam sua aplicação como benéfico para redução de gravidade da SPH (Bharadwaj et al., 2000) (Xiao et al., 2006 *apud* Jonsson et al., 2007). Testes pré-clínicos com modelos animais mostraram efetividade quando desafiados laboratorialmente por HTNV (Arikawa et al., 1992) (Custer et al., 2003) (Kariwa et al., 1992) (Schmaljoh et al., 1990) (Xu et al., 2002) (Zang et al., 1989 *apud* Jonsson et al., 2007). Testes com plasma de pacientes com ANDV mostraram proteção quanto ao desafio de hamsters com SNV (Custer et al., 2003) (Medina et al., 2007 *apud* Jonsson et al., 2007).

Os modelos animais, em geral com uso de reservatórios da hantavirose, são utilizados com o caráter de instalação de infecção, porém de longa duração (Botten et al., 2003) (Compton et al., 2004) (Tanishita et al., 1986 *apud* Jonsson et al., 2007). Para infecções agudas, animais como primatas não-humanos, ratos e camundongos foram usados (Kurata et al., 1983) (Xu et al., 2002) (Schmaljoh et al., 1990) (Yangihara et al., 1988 *apud* Jonsson et al., 2007). Apenas um modelo animal de ocorrência de doença letal com hamster foi descrito (Hooper et al., 2001 *apud*; Jonsson et al., 2008).

5 DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO: EXAMES LABORATORIAIS

No fim do século XVII, com o invento do microscópio óptico, passou a ser possível conhecer o mundo dos microrganismos. A observação direta desses seres permitiu progressos com o seu cultivo e, posteriormente, com o desenvolvimento da imunologia novas técnicas passaram a ser usadas. Entretanto, a microscopia óptica está limitada à visualização de estrutura até o tamanho mínimo de 0,1 micron de diâmetro. Mesmo com o uso da fluorescência de determinadas substâncias usadas para aprimorar a microscopia óptica, não houve benefícios para os estudos dos vírus, retardando as oportunidades de estudo desses vírus (Dick e Parrish, 2006).

Os vírus passaram a ser mais bem pesquisados com o desenvolvimento da microscopia eletrônica, pois sua resolução alcançou 0,0005 micron. Além da visualização, as técnicas de cultivo foram desenvolvidas, sendo a condição de replicação intracelular dos vírus uma característica que requereu mais estudos de métodos do que aqueles inicialmente alcançados para fungos e bactérias. O desenvolvimento de cultura de células, inoculação em ovos embrionados e inoculação em animais, propiciou novos recursos para os avanços nas pesquisas com vírus. A replicação dos vírus nas culturas é observada pelos efeitos citopáticos, em que as células da cultura têm sua morfologia alterada. Cada tipo de alteração morfológica é provocado por um tipo de grupo de vírus, sendo que o grupo que provoca a fusão as células gera um sincício. O uso de anticorpos ligados quimicamente a substâncias fluorescentes, aplicados em culturas, permitiu a detecção de vírus que provocavam pouca ou nenhuma alteração morfológica. Outra forma de estudo de vírus foi com a utilização de anticorpos capazes de neutralizar vírus específicos na cultura – se o efeito do vírus fosse bloqueado, indiretamente se identificava a espécie do vírus. A inoculação em animais, como camundongos lactentes, com menos de 48 horas de vida, pode provocar manifestações clínicas ou infecção viral, que pode ser detectada pelos exames citados acima (Dick e Parrish, 2006).

Além da cultura, outro exame virológico em uso é a imunohistoquímica, no qual material biológico, como tecidos humanos (fragmento de fígado, pulmão, etc.), é submetido às técnicas de anatomia patológica combinadas com a pesquisa de antígenos virais. Anticorpos específicos, marcados com enzima, são aplicados em fragmentos de tecido, que contendo o antígeno em estudo, passam a fixar a enzima que reagirá com substrato, revelando o antígeno pela microscopia óptica. Uma limitação importante é relativa à natureza do material testado, uma vez que, em regra, a sua obtenção é restrita aos casos com evolução fatal (Atmar e Englund, 1997).

5.1 Os tipos de testes laboratoriais

O diagnóstico imunológico, inicialmente, era realizado com reação antígeno-anticorpo, com aglutinação e com fixação de complemento. Porém, esses testes, além de trabalhosos, têm expressivas limitações de sensibilidade e de especificidade. Com desenvolvimento da imunofluorescência e dos ensaios imunológicos radioativos e enzimáticos houve melhora na sensibilidade e na especificidade (Dick e Parrish, 2006).

Nos testes de imunoensaio das infecções, podem ser detectados os antígenos dos vírus ou os anticorpos específicos contra determinados vírus. Os testes para anticorpos podem ser delineados para detecção de qualquer isotipo, ou podem ser delineados para detecção de um isotipo específico, como os anticorpos da classe M (IgM) ou anticorpos da classe G (IgG). Em geral, o IgM tem aparecimento precoce, com maior produção entre sete a dez dias depois da infecção, e duração limitada em várias semanas, indicando infecção recente (excepcionalmente, pode ser encontrado após dois anos). Entretanto, a interpretação dos resultados deve ser cautelosa para cada agente infeccioso, pois reinfeções, por exemplo, podem alterar esses períodos. O IgG pode demorar de quatro a seis semanas para ser detectado e persiste por muito tempo. Para alguns testes, pode-se coletar duas amostras do mesmo doente, com intervalo de três a quatro semanas

entre as coletas, para comparar quantidades, sendo aceitas as alterações com diferenças de quatro vezes ou mais (Dick e Parrish, 2006). Quando, em uma mesma amostra de soro, o IgM é detectado e o IgG não, ocorre a condição de provável falso positivo (Kruger et al., 2015).

A sensibilidade refere-se à capacidade do teste de detectar antígenos ou anticorpos nos infectados por um agente etiológico: por exemplo, se existem 100 infectados, mas o teste foi positivo para 95, significa que cinco infectados não foram diagnosticados, conferindo uma sensibilidade de 95%. Essa diferença pode ser decorrente da menor capacidade do teste em detectar o agente quando suas quantidades são pequenas. A especificidade é a capacidade do teste de detectar antígenos ou anticorpos apenas com o agente infeccioso que se procura diagnosticar. Por exemplo, um teste que detecta antígenos ou anticorpos nos infectados para determinado agente etiológico, e a infecção foi provocada por outro agente etiológico, tem especificidade menor (Dick e Parrish, 2006).

A fixação de complemento detecta proteínas séricas que são ativadas na presença de algum antígeno microbiano em particular. Esse procedimento é muito trabalhoso e tem baixa sensibilidade e baixa especificidade. A neutralização e a inibição da hemaglutinação são testes utilizados principalmente para identificação viral. A inibição da hemaglutinação é utilizada para detectar vírus que contêm hemaglutina, como o vírus da influenza. A neutralização, citada anteriormente, é realizada com a aplicação de anticorpos que paralisam a atividade viral (Dick e Parrish, 2006).

Os imunoenaios com enzimas podem detectar antígenos ou anticorpos. Aqueles delineados para detecção de antígenos podem ser diretos ou indiretos. Os diretos são preparados com o uso de placas que recebem, em sua superfície, os anticorpos específicos para o antígeno que se quer detectar. Depois de fixados, os anticorpos são expostos a amostras em que se supõe existirem os antígenos aos quais esses anticorpos se ligarão. Se os antígenos se ligarem aos anticorpos, após a lavagem mecânica, o conjunto formado estará fixado na placa. Em seguida, é adicionada uma enzima que se liga especificamente ao antígeno e, então, é realizada nova lavagem. A

enzima se ligará apenas se o antígeno estiver fixado ao anticorpo, caso contrário, será removida durante lavagem. A etapa seguinte é o acréscimo de um substrato cromogênico que é clivado pela enzima. Quando clivado, o substrato produz uma coloração que é quantificada opticamente por espectrofotômetro (Dick e Parrish, 2006).

A técnica indireta, semelhante à direta, também utiliza o antígeno que se liga, especificamente, ao anticorpo fixado em placa. Porém, um segundo anticorpo é adicionado, seguido por um terceiro que tem uma enzima acoplada. O uso do substrato cromogênico é feito tal qual descrito anteriormente (Dick e Parrish, 2006).

Para a detecção de anticorpo, existem as técnicas competitiva e não competitiva, denominadas por alguns autores também como diretas e indiretas. A não competitiva utiliza o antígeno fixado na placa, a amostra a ser testada é adicionada e os anticorpos específicos para o antígeno se ligarão. A placa é lavada e apenas permanecerão os anticorpos ligados. Em seguida, é adicionada uma antiglobulina (outro anticorpo) direcionada a uma classe de anticorpos, que contém uma enzima acoplada. O uso do substrato cromogênico é feito tal qual descrito anteriormente (Dick e Parrish, 2006).

Na técnica competitiva, a amostra a ser testada é adicionada simultaneamente a um anticorpo específico que contém enzima acoplada. O uso do substrato cromogênico é feito tal qual descrito anteriormente. Os níveis de anticorpos na amostra testada competirão, pelo antígeno, com o anticorpo, que tem a enzima acoplada. Ao contrário das outras três técnicas de imunensaio citadas acima, a quantidade de cor produzida nessa técnica é inversamente proporcional a quantidade de anticorpo específico presente na amostra. Os imunoenaios, se realizados com substâncias radioativas, têm a limitação de segurança do uso referente à utilização desses insumos, redundado em estruturas laboratoriais mais complexas e em procedimentos muito trabalhosos. Nesses procedimentos, as substâncias radioativas também são ligadas aos anticorpos (Dick e Parrish, 2006).

A imunofluorescência utiliza anticorpos acrescidos de fluorescência para detecção de antígenos ou de anticorpos. Pode ser direta ou indireta. A

detecção de antígeno requer a presença de vírus ativos e não pode ser usada com espécimes clínicos como fezes e soro, que raramente contêm os vírus. O microrganismo é cultivado em lâminas de vidro e depois fixado. No método direto, um anticorpo específico marcado com fluoresceína é incubado com as amostras em teste. Se existir antígeno na lâmina fixada, uma forte fluorescência amarelo-esverdeada será observada à microscopia de fluorescência (campo escuro). O método indireto envolve o uso de um anticorpo antígeno específico seguido por um segundo anticorpo, anti-imunoglobulina, conjugado com a fluoresceína. A incubação e a interpretação dos resultados são tais quais as descritas para a técnica direta. Como a técnica indireta detecta os anticorpos nas amostras, pode ser delineada para uma classe específica de anticorpos, permitindo a diferenciação de IgM e IgG, por exemplo. É mais sensível e específica para a identificação de vírus do que a cultura tradicional de células (Dick e Parrish, 2006).

Os testes de imunoblot são outras técnicas sorológicas. Envolvem a identificação de uma proteína alvo através de reações específicas antígeno-anticorpo. As proteínas são separadas por eletroforese e transferidas para membranas, em geral, de nitrocelulose. A membrana é tratada com anticorpo primário específico para a proteína alvo e, depois, com anticorpo secundário marcado com enzima ou radioisótopo. O material passa por uma etapa de revelação e, se houver correspondência dos anticorpos com a proteína, torna-se possível visualizar uma banda colorida ou radioativa em uma linha de localização pré-determinada. Também é denominado *Western blot*. É uma técnica semi-quantitativa, pois a espessura da banda reflete a quantidade de proteína detectada (Magi e Liberatori, 2005).

A técnica imunocromatográfica consiste na detecção de antígenos através de reação antígeno-anticorpo específica em papel cromatográfico. À amostra a ser testada é adicionado anticorpo específico ligado a um marcador. Esse complexo é adicionado ao papel cromatográfico previamente impregnado com outro anticorpo específico. Havendo a presença do antígeno, será formado um imunocomplexo, promovendo o aparecimento de uma banda avermelhada (Amada et al., 2014).

Os métodos de biologia molecular representam grandes avanços tecnológicos nas últimas décadas. Entretanto, entre os diversos recursos desenvolvidos, apenas uma parte é útil no estudo e no diagnóstico dos vírus. Dentre esses, é muito frequente a utilização da reação em cadeia de polimerase, com a enzima transcriptase reversa, denominada RT-PCR. Utilizando o RNA como molde, essa enzima produz DNA complementar, denominado cDNA de fita simples. A cadeia dupla é produzida por uma DNA polimerase com presença de um 'primer' específico que se liga à cadeia de cDNA simples. Os 'primers' são complementares a uma sequência específica de cDNA alvo e apenas se ligarão caso a sequência de ácidos nucleicos que se quer identificar estiver presente na amostra. Somente nessa condição ocorrerá amplificação do cDNA. Os ciclos de amplificação ocorrem inúmeras vezes, obtendo-se várias cópias de cDNA no fim do processo. Uma variação do RT-PCR é o 'real time' RT-PCR. Essa variação, além de identificar a sequência de ácidos nucleicos que se pesquisa, possibilita a quantificação de material genético nas amostras submetidas ao teste (Francis et al., 2006).

A técnica de microarray utiliza a fixação, em lâminas de vidro, de sequências de ácidos nucleicos complementares que se quer utilizar. Essa fixação permite o uso de várias sequências de ácidos nucleicos, simultaneamente, na mesma lâmina (Rosa et al., 2007).

O sequenciamento genético é um o exame extremamente trabalhoso, que propicia conhecer a totalidade do genoma de um ser vivo ou dos vírus. Como os genomas dos vírus são os de menor complexidade, o sequenciamento tem sido usado amplamente para se conhecer os fenômenos de mutação e de variabilidade genética. Essas informações têm repercussões para a compreensão da relação com os seres humanos e com os hospedeiros, para a produção de vacinas, de fármacos, de testes laboratoriais, incluindo a análise de surtos e a condução de tratamentos clínicos (Francis et al., 2006) (Hughes Martiny e Field, 2005).

5.2 O uso de testes laboratoriais na hantavirose

Os primeiros testes sorológicos para hantavirose foram desenvolvidos com a imunofluorescência indireta a partir do isolamento do vírus nos roedores *Apodemus agrarius*. Amostras dos casos típicos da febre hemorrágica da Coreia foram avaliadas pela técnica desenvolvida, resultando reagentes em 97,4% das amostras (Lee et al., 1978).

O uso de aglutinação de partículas de alta densidade (HDP) mostrava-se promissor ainda no início da década de 1990, sugerindo maior sensibilidade que a imunofluorescência indireta (IFA). Porém, a tabela dos resultados comparativos de três tipos de teste (HDP, IFA e ELISA) mostrou total coincidência dos resultados de 21 amostras de doentes de FHSR ou de pessoas vacinadas (Tomiyama e Lee, 1990). Nessa época, os progressos com ELISA para testes laboratoriais em hantavirose já se iniciavam (Meegan e LeDuc, 1989). A elaboração de testes IgG ELISA com proteína do nucleocapsídeo de HTNV, expressa por baculovírus, demonstrou-se uma alternativa útil para imunofluorescência, principalmente, quanto a aspectos de biossegurança (Rossi et al., 1990).

A rápida evolução clínica das formas graves de hantavirose implica na necessidade do diagnóstico diferencial com a sepse bacteriana e com as febres hemorrágicas, como dengue, leptospirose ou malária. Para o diagnóstico específico das infecções por *Hantavirus*, onze métodos laboratoriais estão disponíveis. Os três testes mais utilizados são ELISA, Imunoblot e imunofluorescência (Kruger et al., 2015) (Vaheri et al., 2013).

O uso de imunofluorescência indireta teve falha para o diagnóstico de hantavirose provocado por PUUV, mesmo com soros pareados. O ELISA se mostrou um bom teste para detecção precoce de IgM na nefropatia epidêmica (Niklasson e Kjelsson, 1988). Com técnica mais trabalhosa, mais cara, com tempo maior de execução e menor sensibilidade que o ELISA, a IFA tem maior especificidade (Kruger et al., 2015). Isso proporcionou inúmeras iniciativas científicas para a elaboração de testes com os antígenos

específicos dos *Hantavirus* utilizando a técnica ELISA, devido à sua maior factibilidade.

O teste imunoblot é mais sensível e específico que o ELISA, e, em geral, é utilizado quando o resultado ELISA está duvidoso. Na Ásia, Europa e América do Norte, os testes imunocromatográficos são utilizados junto aos doentes ou participantes de pesquisa, apresentando os resultados imediatos que auxiliam na condução de tratamentos ou de investigação em campo. Nos testes sorológicos, os anticorpos reagem melhor com as preparações (kits) que utilizam o mesmo vírus que infectou o doente cujo soro está em teste. Isto é, testes como ELISA são utilizados com preparados de antígenos de vírus por similaridade. Como exemplo, o teste elaborado com o vírus SNV foi útil para a detecção dos casos de hantavirose na Argentina e Brasil, onde esse vírus nunca foi encontrado, facilitando o diagnóstico dos casos e posterior identificação das espécies desses países. Outra vantagem está relacionada à biossegurança, pois centros de produção de testes que requerem estrutura diferenciada e sofisticada podem fornecer os insumos para testes a outras regiões que ainda não estão com seus laboratórios preparados (Schubert et al., 2001) (Vaheiri et al., 2008) (Amada et al., 2013) (Bergoc et al., 2013 *apud* Kruger et al., 2015) (Navarrete et al., 2007).

O genoma dos *Hantavirus* pode ser rapidamente detectado pelo RT-PCR no sangue, na saliva e em fragmentos de órgãos já no primeiro dia de aparecimento dos sintomas. Os 'primers' utilizados por alguns pesquisadores são pareados com a sequência homóloga de codificação da proteína N do *Hantavirus*. Outro RT-PCR foi desenvolvido com a sequência de parte do segmento L, útil para etapa de triagem na identificação de novos *Hantavirus*. A limitação desse teste consiste no fato de que se torna positivo apenas se a amostra é obtida na fase de viremia da doença, que é muito curta. Além disso, em amostras precoces, a carga viral pode ser tão baixa que se torna indetectável (Klempa et al., 2006 *apud*; Kruger et al., 2015) (Padula et al., 2000).

A abordagem laboratorial, que combina exames sorológicos com RT-PCR, é altamente sensível para o diagnóstico da infecção. Para a

tipificação viral e identificação de novos vírus, o sequenciamento dos nucleotídeos virais é o teste preferencial. Os novos *Hantavirus* identificados em morcegos, toupeiras e musaranhos mostraram elevada diversidade, superior a que vinha se conhecendo com os roedores. Isso o ELISA, considerada a sua menor especificidade, insuficiente para ampliar a identificação de novos vírus, contribuindo para a demora na identificação de novas espécies (Chu et al., 2005) (Okumura et al., 2007 *apud* Kruger et al., 2015).

5.3.Os testes imunoenzimáticos na hantavirose

Inicialmente, surgiram ELISA preparados com proteína N recombinante das espécies Hantaan, Seoul e Puumala, envolvidos com hantavirose, e Prospect hill e Leakey, sem envolvimento com doença, nem mesmo em seres humanos. A bactéria *Escherichia coli* foi o ser vivo utilizado para albergar a sequência de nucleotídeos que expressa a proteína citada (Zoller et al., 1993). Posteriormente, o mesmo procedimento foi aplicado para os antígenos Sin Nombre, Andes, Araraquara, Anajatuba, Dobrava, etc. Sempre que novos vírus eram identificados, havia a possibilidade de testes ELISA mais específicos com novos antígenos. Estudos mostraram as similaridades por afinidade filogenética dos vírus, por exemplo, entre os antígenos de Hantaan, de Seoul e de Dobrava com reações cruzadas entre si, quase indistinguíveis. Porém esta situação não se repetia com testes preparados com antígenos do vírus Sin Nombre, cuja os resultados em mesmas amostras, se repetiam quando se usava os antígenos de Puumala. Logo a reação cruzada em testes produzidos com proteína N são substanciais entre os *Hantavirus*, e peculiarmente por agrupamento de espécies (Elgh et al., 1997). Esta condição diminui a necessidade de muitos testes variados para o diagnóstico clínico, visando simplificação operacional, agilidade na identificação de casos de hantavirose e diminuição de custos.

A partir do desenvolvimento do teste ELISA utilizando proteína N recombinante com sequência de nucleotídeos inserida no gene da

Escherichia coli surgiram novos testes para hantavirose. Na Argentina, utilizou-se a proteína N do ANDV e os pesquisadores encontraram sensibilidade e especificidade de 100% para detecção de IgM e IgG, tanto em amostras de soro coletadas no início da doença, quanto em fase convalescente (Padula et al., 1998). No Brasil, com a proteína N recombinante da espécie *Araucaria*, produziu-se uma nova variante de ELISA para hantavirose, com elevadas sensibilidade e especificidade para IgG e IgM (Raboni et al., 2007). Ainda no Brasil, outra variante de ELISA para hantavirose foi obtida com proteína N recombinante da espécie *Araraquara*. Com 90 soros de casos de hantavirose (padrão ouro usado foi a positividade para ELISA com rN do ANDV) e 18 casos de outras doenças febris encontraram-se elevadas sensibilidade e especificidade, para IgG e IgM (Figueiredo et al., 2009).

5.4 A coleta de espécimes

A coleta apropriada de espécimes é de fundamental importância para o sucesso no diagnóstico virológico em amostras clínicas. A fonte dos espécimes, o tempo de coleta segundo a presença de sintomas, a rapidez e forma de armazenagem e transporte para o laboratório, assim como os dados de identificação de cada fonte e adequada rotulagem são todos componentes de atenção para a obtenção de boas amostras (Atmar e Englund, 1997).

As análises laboratoriais variam de complexidade segundo os propósitos da investigação científica. Quando se pretende isolar microrganismo ou vírus, as necessidades são mais minuciosas do que quando se limita a investigações sorológicas. Entre as investigações sorológicas, aspectos operacionais também vão variar segundo o tipo de teste. O componente da biossegurança, igualmente, varia segundo a natureza dos espécimes que se pretende analisar. Estudos de campo com coleta de poucas gotas de sangue capilar em extremidade digital têm logística muito mais simples do que a coleta de sangue por punção venosa (Atmar e Englund, 1997).

A viabilidade, tanto dos vírus como das substâncias (ex. Anticorpos) que se pretende analisar, diminui com o passar do tempo, dependendo das condições de temperatura e de luminosidade a que são expostas as amostras. O tempo e a temperatura de armazenagem variam segundo os vírus e as substâncias em estudo. Quando o congelamento é necessário, a temperatura ideal é a de -70°C , uma vez que -20°C pode afetar a infectividade. Existe uma variedade de substâncias crioprotetoras úteis quando se pretende lidar com o vírus ativo (Atmar e Englund, 1997).

A segurança deve ser uma preocupação para todos que trabalham em um laboratório para diagnósticos virológicos. O perigo não está relacionado apenas aos agentes infecciosos, mas também aos agentes químicos, insumos e equipamentos. A existência de rotinas para todos os procedimentos do laboratório, a atenção em cumpri-las sistematicamente e a aplicação de precauções universais são cuidados obrigatórios para evitar acidentes. Imunoprofilaxias específicas são indicadas para os integrantes das equipes, segundo suas exposições. Uma amostra sorológica de cada novo integrante deve ser coletada e armazenada como referência caso ocorra um acidente. Rotinas especiais são agregadas quando agentes altamente infecciosos e virulentos são objeto da unidade laboratorial (Atmar e Englund, 1997).

6 EPIDEMIOLOGIA

6.1 Conceitos básicos

Epidemiologia é o ramo das ciências da saúde que estuda na população, a ocorrência, a distribuição e os fatores determinantes dos eventos relacionados com a saúde (Pereira, 1995). Compete à epidemiologia compreender os padrões de ocorrência de doenças em populações humanas e os fatores que influenciam estes padrões (Lilienfeld e Lilienfeld, 1980). Acredita-se que a epidemiologia é nascida na Grécia antiga, ainda com Hipócrates com estudos sobre epidemias e a distribuição de doenças nos ambientes (MacMahon, 1960 *apud* Almeida Filho e Medronho, 2008). Entretanto a afirmação científica, do ponto de vista conceitual ocorre nos 30 últimos anos do século XX, apesar de muitas lacunas ainda carecerem de superação (Rothman et al., 2011).

De outra forma, a sequência cronológica dos tipos de epidemiologia: da constituição, da exposição e do risco, compõe a epidemiologia em movimento, que lança mãos dos conceitos e técnicas segundo posições ideológicas, epistemológicas e metodológicas em disputa viva e plural (Ayres et al., 2012).

6.1.1 Medidas de frequência

Em epidemiologia, risco é a probabilidade de um indivíduo adoecer em um determinado período de tempo, condicionada à ausência de riscos competitivos. Como a epidemiologia propõe-se a compreender a distribuição das doenças, quantificar os eventos de saúde é um dos seus objetivos. Torna-se necessário estabelecer padrões de medidas. Foi necessária a elaboração de dois conceitos para a estruturação das medidas de frequência: a prevalência e a incidência (Costa e Kale, 2008).

A prevalência expressa a quantidade de eventos existentes, como casos de doença, em momento delimitado. Incidência é a frequência de novos eventos, como casos novos de uma doença em um período delimitado. Em

geral são conhecidas como medidas de morbidade. Mortalidade, letalidade e sobrevida são outras medidas utilizadas em saúde pública. Como apontado nas conceituações acima, a dimensão tempo é componente obrigatório desta, para que possa ser útil em comparações. A prevalência e incidência podem ser apresentadas como valores absolutos ou relativos. Os relativos podem ser proporções simples, como percentuais de grupos de idade ou sexo, ou podem ser proporções com maior significado, quando relativas a uma população potencialmente exposta em determinado tempo ou relativas ao tempo de exposição – as taxas. Os indicadores podem ser expressos em números absolutos ou relativos, sendo mais comum o uso do segundo em epidemiologia (Ellandt-Johnson, 1975 *apud* Costa e Kale, 2008).

Existem duas medidas principais de incidência relativa: a taxa de incidência e a incidência acumulada. A taxa de incidência inclui então população e tempo da observação do fenômeno novo, independentemente se os indivíduos estão sendo observados em um mesmo período - são sinônimos densidade de incidência, força de morbidade e taxa de incidência por pessoa-tempo. Nesta o numerador (casos incidentes) não é um subconjunto do denominador (tempo de exposição ao risco). É utilizada como medida de risco, apesar de não ser uma aferição clássica de probabilidade, e é relacionada a estimativa de risco de grupo. A incidência acumulada é uma estimativa de risco de desenvolvimento de uma doença ou agravo, durante um intervalo determinado, e está relacionada ao risco individual - são termos de medidas: proporção de incidência, incidência cumulativa e taxa de ataque, esta última em situação de grupos específicos e surtos. O conceito de sobrevida é uma medida complementar à incidência acumulada. A mortalidade e a letalidade também podem ser entendidas como incidências específicas, sendo que o evento não é um adoecimento e sim um óbito. A chance (odds) de incidência é outra medida pouco empregada em epidemiologia e distinta do conceito de taxa de chances (odds ratio) (Costa e Kale, 2008) (Pereira, 1995).

A prevalência é definida como frequência de casos existentes de um determinado evento, em uma determinada população: consideram-se os

casos novos e antigos de terminado agravo de uma população. A prevalência é uma aferição estática do evento, pois cada indivíduo é observado uma única vez. Pode ser pontual ou instantânea, de período ou de toda a vida. A prevalência pontual é tida como a prevalência do instante 't', que na prática representa um intervalo curto de tempo. A prevalência de período refere a um intervalo de um ano ou equivalente e corresponde a uma agregação de prevalência pontual, de uso pouco frequente. A prevalência de toda a vida expressa a quantidade de indivíduos que já apresentaram uma determinada doença em algum momento de sua vida desde o seu nascimento, com cada indivíduo observado em intervalos diferentes de tempo – usada para doenças remittentes. Entre outros usos a prevalência é utilizada em estudos de soroprevalência de doenças infecciosas com longos períodos de incubação (Costa e Kale, 2008).

Inquéritos epidemiológicos são entendidos como estudos das condições de morbidade por causas específicas, efetuado em amostra representativa ou no todo de uma população definida e localizada no tempo e no espaço. Estes estudos revelam a magnitude de uma doença em uma população global. Em geral são caros e de difícil execução. Em algumas circunstâncias estas sofisticções podem ser evitadas e indicadores menos elaborados norteiam as ações. Na literatura, coeficientes de morbidade são divulgados apenas com dados dos indivíduos que foram acometidos e procuraram atendimento (Lima et al., 2013).

A avaliação do nível de vida de populações humanas é feita por meio de indicadores. Um indicador reflete uma característica, em geral não sujeita à observação direta (Pereira, 1995). Desde 1950, vários indicadores foram criados sendo os de mortalidade os mais utilizados. Entre estes, o coeficiente de mortalidade infantil, e suas variantes e o coeficiente de mortalidade por causa, são os mais empregados. A mortalidade proporcional por outros grupos de idade (como o indicador de Swaroop e Uemura), as curvas de mortalidade proporcional (Curvas de Nelson de Moraes), as aferições de expectativa de vida, e suas variantes (tábuas de vida, 'anos potenciais de vida perdidos', etc.), compõe arsenal das estatísticas vitais que

permitem comparações da situação de saúde entre época e lugares (Costa et al., 2008).

Indicadores de morbidade são amplamente usados para avaliação de programas e serviços de saúde. Utilizam mais de uma dezena de fontes de informação, entre elas o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) e os prontuários médicos. Há indicadores mistos: morbidade e mortalidade. Paradoxalmente os indicadores de saúde medem as condições mórbidas. São conhecidas inúmeras imperfeições dos sistemas utilizados com fontes de dados, porém são de suma importância e podem ser aperfeiçoados (Costa et al., 2008).

A incidência é uma medida de risco e a prevalência não. A relação de prevalência com incidência depende do tempo de duração da doença, e ocorre quando emigração da população humana, com ocorrência do evento, é igual à sua imigração. Por outro lado, doenças de alta incidência podem ter baixa prevalência quando são curadas com brevidade e ou rapidamente fatais. Entretanto, doenças de baixa incidência podem ter elevada prevalência, se têm longa duração. A prevalência de um agravo é diretamente proporcional à sua incidência e sua duração. (Greenland e Rothman, 2011).

6.2 Epidemiologia descritiva: lugar, pessoa e tempo

Três indagações são a base da maioria dos estudos epidemiológicos: “1- Quais pessoas adoeceram?; 2- Onde a doença aconteceu?; 3- Quando a doença aconteceu?”. Quem adoeceu proporciona esclarecer aspectos de idade, sexo, ocupação, condição cultural e socioeconômica, etc. Onde ocorreu a doença permite encontrar proximidade espacial entre os doentes. Quando, permite suspeitar de tendências de progressão. Todos estes três componentes contribuem para compreender como cada qual está interferindo no espalhamento desta doença, e encontrar mais casos que tornem a avaliação mais precisa (Medronho et al., 2008).

Sob o ângulo do espaço, verifica-se que esta abordagem em saúde é milenar, desde os escritos de Hipócrates, no V século a.C.: “dos Ares, dos

Mares, e dos lugares”. Já nestes escritos estavam em evidencia a temperatura do ambiente e a posição em relação ao vento e ao Sol (Medronho et al., 2008).

Sendo o espaço geográfico uma porção da superfície terrestre, constituída pelas rugosidades topográficas, coleções hídricas, solo, clima e seres vivos, acrescida das intervenções humanas ao longo do tempo, deriva-se o conceito de paisagem, que é o seu reflexo. Nas paisagens dois tipos de elementos estão presentes: os naturais e os artificiais. Dois tipos de variáveis estão presentes: ambientais e geográficas. Devem considerar portanto os cenários de moradia, trabalho, estudo, viagens, migrações, isto é, todo e qualquer deslocamento populacional (Lima Neto et al., 2013).

Os fatores demográficos expressam as diversidades das populações, predominando idade e sexo, e incluindo ocupação, estado civil, etnia, nível econômico, local de moradia, etc. Aqui atributos de pessoa e lugar se embaralham. Para a abordagem específica do lugar, buscando aspectos de variação local que possam influenciar na ocorrência de doenças, várias técnicas, desde os rudimentares diagramas usados de forma muito útil na interpretação de surtos nos séculos XVIII e XIX, passando pela cartografia científica, extremamente trabalhosa, até o uso contemporâneo do geoprocessamento contribuem para a avaliação de situações de saúde, desde os aspectos logísticos até as interpretações. Entre as limitações, a dificuldade de encontrar onexo causal entre exposição e doença, com o uso de dados populacionais nas técnicas de geoprocessamento (Lima Neto et al., 2013).

Quanto às variáveis relacionadas com pessoa, que independem da distribuição dos eventos no tempo e espaço, é requerida a diferenciação com as variáveis populacionais citadas acima. Condições homogêneas de grupos relativas a algumas variáveis de pessoa, as transformam em populacional. A heterogeneidade destas em contextos bem definidos as colocam como atributos de pessoa (Lima Neto et al., 2013).

As variáveis de pessoa podem superar 40 características que compõe oito grupos: i- características gerais; ii- características familiares; iii- características étnicas; iv- nível socioeconômico; v- características do

nascimento; vi- características endógenas; vii- ocorrências acidentais; viii- hábitos e atividades (Jenicek e Cléroux, 1982 *apud*; Lima Neto et al., 2013). Entre as gerais, idade e sexo são muito utilizadas e proporcionam encontrar diferenças de apresentação das doenças, isto é, encontram-se doenças que predominam em adultos, ou idosos ou crianças, no sexo masculino ou feminino (Lima Neto et al., 2013).

A distribuição temporal de uma doença pode ocorrer em padrões. Conhecer as tendências de longo prazo, as variações periódicas, e quais componentes do ciclo de transmissão interferem na distribuição de cada doença possibilita a busca etiológica, a detecção de epidemias, a mitigação e até a prevenção de casos. É útil para avaliar a efetividade das medidas de saúde pública (Medronho et al., 2008).

A evolução temporal das doenças pode se manifestar como tendência secular ou histórica, variações sazonais, variações não sazonais e variações irregulares. A observação da tendência histórica proporcionou identificar um fenômeno denominado transição epidemiológica, em que a importância relativa dos tipos de doença sofreu alterações, porém de forma diferenciada segundo as paisagens citadas acima. Várias interpretações foram geradas diante desta constatação, algumas inclusive polêmicas (Medronho et al., 2008).

As variações cíclicas identificadas em repetidos aumentos de incidência configurando-se como variações regulares, segundo um intervalo de anos é típico para algumas doenças. Compreender os fatores que influenciam neste comportamento contribui para a aplicação das medidas de controle. As variações sazonais indicam que a incidência de uma determinada doença tem oscilações regulares dentro de um ano. Observa-se nas doenças infecciosas. Aspectos comportamentais (aglomerações humanas no inverno ou festividades sazonais) e os fenômenos climáticos são relacionados com a sazonalidade (Medronho et al., 2008).

As variações irregulares, como o incremento do número de casos de uma doença, percebidas na evolução temporal na qual uma distribuição regular é conhecida (endemia), caracteriza um processo epidêmico. Uma

epidemia não implica na ocorrência de um grande número de casos. Com apenas dois casos autóctones pode-se classificar uma situação como epidêmica. Entretanto quando o espalhamento de uma doença atinge mais de um continente, configura-se a pandemia. O termo surto é utilizado quando o incremento do número de casos ocorre com todos os casos se relacionando entre si, numa área geográfica pequena e delimitada (Medronho et al., 2008).

As epidemias podem variar segundo sua velocidade de instalação, propagação ou desaparecimento, sua duração e os mecanismos de desencadeamento. Decorrem os tipos: i. fonte comum; ii. propagada. Na primeira a exposição ocorre em um tempo curto. Na segunda a transmissão é lenta, como ocorre de pessoa a pessoa, e por vetores, em geral constituindo-se a cadeia de transmissão. A elaboração do diagrama de controle é uma técnica que pode auxiliar a detecção precoce de uma epidemia, quando o padrão endêmico está bem estabelecido (Medronho et al., 2008).

Os tipos de estudos descritivos são casos relatados, série de casos (Williams e Nelson, 2006), e os inquéritos, incluindo o de base populacional, que é a melhor opção, pois contata as pessoas em suas residências, tende a melhor representatividade da população, desde que assegurada a aleatoriedade (Pereira, 1995b). O estudo seccional caracteriza-se por uma observação única e direta de determinada quantidade planejada de pessoas ou agregados de pessoas, selecionadas aleatoriamente ou não. O conjunto completo dos indivíduos com uma característica comum é uma população, sendo mais frequente que esta característica seja espacial (bairros, cidades, países, etc.). O estudo pode ser amostral ou censitário, isto é, com todos os seus integrantes. Os estudos seccionais censitários ou com amostragem aleatória permitem inferências. Os inquéritos lembram a utilização de questionários, mas os estudos seccionais podem ser feitos por uma observação direta. A expressão estudo de prevalência pode ser utilizada como sinônimo de estudo seccional, e pode ser a melhor estratégia para se obter estimativas de parâmetros, como proporções. Quando utilizado com questionários que possuam questões abertas funcionam com propósitos

exploratórios. Se usados para detecção de anticorpos em sangue coletado de indivíduos são denominados estudos soroepidemiológicos (Klein e Bloch, 2008).

Os estudos soroepidemiológicos são coletas sistemáticas de amostras de sangue de uma população-alvo ou amostra representativa com sua testagem laboratorial – é um tipo de inquérito. Proporcionam a quantificação de um indicador de imunidade a uma infecção atual ou antiga, pela identificação de anticorpos ou antígenos. Nas doenças infecciosas, estes inquéritos proveem informações para planejamento em saúde pública ou pesquisas para compreender o comportamento epidemiológico de novos ou antigos microrganismos em diferentes populações. Coletas de amostras de sangue que sejam feitas em inquéritos de amostras populacionais sem o devido dimensionamento do seu tamanho e a aleatoriedade não serão representativos da população originária das pessoas participantes. As amostras de sangue devem ser coletadas e fracionadas assepticamente, sendo necessários, em geral, 0,5 mL de soro para cada teste a ser realizado. Podem ser armazenados em a -20 °C, mas se possível a armazenagem pode ser a – 70 °C. Os microtestes podem ser realizados com até 0,1 mL. Desde que transportadas sob condições de resfriamento apropriadas, as amostras de sangue podem ser enviadas para laboratórios a grandes distâncias (Kaslow e Evans, 1997).

Como muitas infecções virais podem ser leves ou assintomáticas estes inquéritos são importantes. A escolha de testes laboratoriais que identificam anticorpos de longa duração permite medir a experiência acumulada da população com a infecção específica identificada pelos exames. A presença de anticorpos em alguns dos soros testados proporciona a prevalência de anticorpos, também denominada soroprevalência. Esta medida inclui infecções recentes e antigas, quando os testes realizados detectam imunoglobulina G (IgG). Muitos anticorpos permanecem por longos períodos ou por toda a vida. Quando os testes são para a detecção de imunoglobulina M (IgM), estes identificam apenas infecções recentes. O

ensaio imunoenzimático (Elisa ou EIE) é um dos mais simples para identificação destes anticorpos (Kaslow e Evans, 1997).

6.3 Vigilância epidemiológica

Iniciativas frente a graves epidemias do século XIV têm registros de atividades que iniciaram a vigilância epidemiológica, apesar das definições e desta denominação serem elaboradas em meados de século XX. Tão relevante que na década de 1960 a Organização Mundial de Saúde implantou uma unidade de vigilância epidemiológica em sua estrutura, e no Sistema Único de Saúde do Brasil, consta na lei federal no. 8.080 de 1990 (Lei Orgânica da Saúde), em que pese o tema já constar em legislações anteriores no Brasil, emanadas durante situações epidemiológicas graves como o surto de meningite na década de 1970. Segundo esta lei orgânica: “um conjunto de ações que proporciona o conhecimento, a detecção, ou prevenção de qualquer mudança dos fatores determinantes ou condicionantes da saúde individual ou coletiva, com finalidade de recomendar e adotar as medidas de prevenção e controle de doenças ou agravos” classicamente divulgados como informação para ação (Braga e Werneck, 2008) (Luna et al., 2013).

Ainda há uma outra formulação que não inclui a intervenção: “vigilância em saúde pública é a coleta sistemática e contínua, análise e interpretação de dados sobre desfechos específicos, para o uso no planejamento, implementação e avaliação de práticas em saúde pública” adotada pelo CDC (Thacker, 1988) (Langmuir, 1951).

Significados de termos têm promovido a utilização atual da expressão “vigilância em saúde”, como substituto para a “vigilância epidemiológica”, porém preservando os conteúdos desta. Entre estes conteúdos destacam-se os objetivos; i- identificar e descrever o comportamento epidemiológico de doenças; ii- detectar e descrever epidemias; iii- avaliar morbidade e mortalidade; iii- recomendar medidas de controle oportunas; iv- avaliar o impacto destas medidas; v- avaliar estratégias de controle (Braga e Werneck, 2008) (Luna et al., 2013).

As principais atividades da vigilância em saúde são: i- coleta, processamento, análise e interpretação dos dados; ii- investigação epidemiológica; iii- recomendação, implementação e avaliação de ações de controle; iv- retroalimentação e divulgação de informações. A coleta de dados utiliza as fontes de dados dos serviços de saúde, principalmente os sistemas de informação SINAN, o SIM, o SINASC, a SIH, SIA-SUS, SIAB, Sisvan, SI-PNI, Siságua, os registros da rede de laboratórios públicos e privados, prontuários médicos e também dados estatísticos e geográficos, demográficos e ambientais, com ênfase nos dados populacionais humanos. O registro das investigações epidemiológicas é iniciado com a coleta das notificações em formulário simplificado, estreitando a relação da assistência à saúde com a vigilância, e normalizado pelas portarias com listas de agravos de notificação compulsória. Aprofunda-se o levantamento de informações para cada notificação, norteado por rotinas, manuais e fichas de investigação padronizadas, quando indicado. Desta forma, estrutura-se o Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, cada dia mais eletrônico (Braga e Werneck, 2008).

Das análises dos dados coletados, ações são acionadas como vacinação, educação em saúde, controle de vetores e reservatórios, etc. O funcionamento do sistema pode ser avaliado e medidas operacionais também podem ser necessárias. A finalização das ações, relativas ao componente conceitual de retroalimentação, inclui a divulgação científica e jornalística das avaliações e recomendações, visando mobilizar não apenas os técnicos especializados, mas profissionais de saúde em geral, público sob exposição, incluindo localidades vizinhas à localidade afetada pelo fenômeno de saúde (Braga e Werneck, 2008).

As atividades da vigilância em saúde agrupam-se em três principais tipos de sistema: i- sistema de notificação e investigação, ii- sistema sentinela; iii- estudos de campo complementares. O uso destas estratégias tem diferentes intensidades dependendo do tipo de agravo. Em função da transição epidemiológica, com as doenças infecciosas diminuindo sua importância relativa entre os agravos a saúde durante o século XX, muitos

ajustes foram feitos para a aplicação da vigilância em saúde aos agravos não transmissíveis (DANT), promovendo importantes agregações científicas ao tema. Inserida neste contexto das novas aplicações deve-se citar a vigilância para resposta global às doenças emergentes, vigilância de traumas e lesões, vigilância de tecnologias médicas (ex.: farmacovigilância), a vigilância ambiental (que aborda os desfechos ligados aos agentes químicos, físicos, além da longa tradição de serviços de saúde no controle de agentes biológicos, com os reservatórios e os vetores) (Luna et al., 2013; Waldman, 2012).

Na conformação do Sistema Único de Saúde no Brasil, as ações de vigilância epidemiológica estão regulamentadas para as três esferas de governo com competências específicas para cada uma. As atividades de vigilância epidemiológica são desenvolvidas desde o nível local até o nível internacional, atendendo ao Regulamento Sanitário Internacional, atualizado recentemente. As atividades são ordenadas, sob a concepção do cuidado coletivo, pela notificação compulsória, investigação epidemiológica, análise de dados, formulação e aplicação das medidas de controle. As atividades de monitoramento ambiental, quanto aos reservatórios de agentes patogênicos, incluem variados tipos de métodos de atuação, sistematizados nos âmbitos da vigilância sanitária e da vigilância ambiental em saúde (Teixeira e Solla, 2006).

Do ponto de vista operacional, a capilaridade da rede de atenção básica confere um potencial de atuação ampla e oportuna, provada nas diferentes campanhas de vacina, com sucesso retumbante em vários projetos nacionais no Brasil. Por outro lado, ainda não está consolidada a atuação sistemática na perspectiva de reconhecimento epidemiológico do território por cada unidade básica de saúde, seja por carência de pessoal qualificado, por sobrecarga de serviço (Teixeira e Solla, 2006), ou até mesmo por presença de políticas públicas conflituosas e tecnicamente equivocadas.

O modelo de atenção tem flutuado entre uma proposta baseada na universalidade, na equidade e na integralidade viáveis para um sistema público, em conflito com um sistema privado baseado no lucro com os serviços

de saúde, cada vez mais pautado pela tecnologia de equipamentos e insumos renovados por ciclos de lucratividade, utilizados para clientela seduzidas por 'marketing', e não por verdadeira necessidade (Bahia, 2005), demonstrada pela elevada frequência de exames sem alterações (Capilheira e Santos, 2006).

Essa flutuação compromete a capacidade das unidades básicas de saúde (UBS) em encontrar sua missão, pela pressão exercida por uma clientela que gradativamente amadurece sua capacidade de cidadania, com empoderamento, mas que dirige essa conquista para demandas com expressivas distorções de prioridade. Assim, a UBS tende a programações nem sempre sincronizadas com as necessidades dos habitantes do território para o qual está designada. Um importante reflexo dessa situação é, em muitos contextos, o predomínio da atuação cartorial da vigilância epidemiológica em detrimento da investigação epidemiológica presencial, no cenário do evento. A atuação presencial oferece a percepção de todas as dimensões relevantes do cenário para a saúde pública.

Continua atual para o SUS a necessidade de atuação equilibrada da UBS, que tem em seu duplo propósito, cuidado individual e cuidado coletivo, a perspectiva de contribuir para a construção do ambiente saudável. Complementarmente a assistência, com seus colaboradores, propiciam o cuidado individual. A vigilância em saúde articula as equipes de investigação epidemiológica, de investigação ambiental em saúde, do laboratório de saúde pública, da vigilância sanitária, da saúde do trabalhador, incluindo as esferas do SUS, para aplicação dos distintos procedimentos de cada área segundo as características do evento. A investigação de campo tende a prover, com a atuação dessas diferentes equipes, a obtenção de evidências específicas que propiciam a otimização do uso de técnicas para a intervenção. A investigação epidemiológica em campo é área de atuação da vigilância em saúde recentemente sistematizada com identidade própria, em afirmação, com potencial de ser apropriada em vários níveis do SUS, incluindo a atenção básica (Gregg, 2002).

Os desafios da epidemiologia de campo incluem lidar com dados menos controlados que aqueles produzidos em uma investigação acadêmica, pois se alteram sucessivamente em dias ou horas, com limitações de amostragem, com disponibilidade de espécimes clínicos e biológicos para testes laboratoriais, com o impacto sócio-político, com a resistência de pessoas expostas em participar da investigação e com a expectativa de intervenção precoce da saúde pública, muitas vezes revestida de forte pressão para a aplicação de medidas que aparentam ao leigo serem apropriadas, enquanto as evidências são insuficientes e podem até contraindicar a intervenção esperada (Gregg, 2002).

6.4 Prevenção e medidas de controle

A prevenção primária, que inclui promoção da saúde e proteção específica, é o nível que se aplica no contexto da vigilância em saúde, enquanto as medidas dos demais níveis são mais utilizadas na assistência à saúde. Na promoção da saúde inclui-se a educação em saúde, moradia adequada (incluindo todos os componentes do saneamento), acesso digno a escola e ao trabalho, boas práticas de alimentação e atividades físicas, incluindo outros aspectos comportamentais e psíquicos. No âmbito das doenças infecciosas, a educação em saúde tem forte conexão com a proteção específica, pois muitos conhecimentos que podem ordenar atitudes na comunidade são específicos. Entretanto todos os elementos da promoção à saúde estão intimamente ligados com as infecções, porém as medidas a serem empregadas para a prevenção de doenças implicam em atuação preponderante de outro segmento da atividade humana, diverso do setor saúde (Gelman et al., 1976).

6.4.1 Proteção específica

A proteção específica implica em vacinação, quimioprofilaxia, quarentena e isolamento, boas práticas com alimentos e água para o consumo humano, controle de vetores e animais reservatórios. A imunização

promovida pela vacinação decorre da estimulação de propriedade do sistema imunitário, fruto de investimento científico metuculoso e oneroso. Encontra limitações de ordem técnica e biológica, fazendo desta uma prática efetiva para um reduzido número de doenças, porém com grandes conquistas já colecionadas. A medicação de suspeitos de estarem infectados para proteger seus contatos, um dos tipos de quimioprofilaxia, é outro relevante procedimento, mas de alcance reduzido. O mesmo pode-se mencionar do isolamento e quarentena, quando, respectivamente, um infectado ou doente de agravo contagioso é mantido distante das pessoas suscetíveis. As boas práticas aplicam-se a cenários em que a atividade humana, como alimentação ou como contato com fômites, estabelecem rotinas de precaução de contaminação de itens de consumo ou superfícies de exposição humana (Gelman et al., 1976).

6.4.2 Controle de vetores

O controle de vetores, utilizado com a mitigação da ação de mosquitos quanto à malária, à febre amarela e à filariose (atualmente para dengue, Zika e de chikungunya), etc. implica em um conjunto complexo de práticas variadas envolvendo tecnologia e equipamentos de elevados custos, sob a preocupação de efeitos ambientais indesejáveis. O controle de reservatórios, em especial roedores (peste bubônica, leptospirose, hantavirose), e também outros mamíferos transmissores de raiva e até mesmo de caramujos, que transmitem a esquistossomose em conjunto com o controle de vetores associam-se como medidas específicas de prevenção (Gelman et al., 1976).

6.4.3 Educação em saúde

A educação em saúde concentra um conjunto de atividades dentro das alternativas de intervenção como medida de controle. A educação em saúde busca nas concepções pedagógicas, os instrumentos para contribuir no controle de doenças. Duas abordagens distintas são apresentadas: a

cognitivista e a 'behaviorista'. A primeira leva o indivíduo a perceber um problema de sua realidade e buscar os meios de resolvê-la, com o papel ativo do aprendiz e do educador. A segunda é geradora de uma atitude concreta, sem subjetividades, com valorização do saber fazer, onde o aprendiz é relativamente passivo, pois não elabora a ação, sendo reativo, enquanto o educador é ativo, direcionando a aprendizagem para transmitir informações. (Araújo et al., 2013).

6.5 Causalidade:

A busca da causa dos diversos fenômenos observados é uma necessidade de vários ramos do conhecimento, que se expressam de três maneiras: significado da noção de causa, identificação de causas para efeitos em estudo e nos mecanismos causais. Quanto à ocorrência de agravos de saúde, suscita-se a identificação dos fatores e os mecanismos. No ramo da saúde, a epidemiologia e a biologia interagem na elaboração de inúmeros métodos para a identificação de causas. A biologia com o suporte de outras ciências vem desvendando intensamente os mecanismos (Nadanovsky et al., 2008).

Os estudos epidemiológicos analíticos constituem métodos, que, principalmente comparando grupos, busca associações entre causa e efeito. A dependência estatística entre eventos caracteriza estas associações, que podem integrar as relações de dois ou mais eventos, características ou outras variáveis. Após a identificação das associações cabe classificá-las como reais ou espúrias, isto é, aquelas decorrentes de erros sistemáticos ou de natureza aleatória. Os erros sistemáticos, denominados vieses, levam à perda de validade de um estudo epidemiológico. Por outro lado, uma associação real secundária é aquela em que uma ou mais variáveis adicionais explicam a associação, e são denominadas confundimento. Logo, desta forma, a associação é verdadeira, mas não é causal. As associações causais ainda podem ser diretas ou indiretas, se um fator interveniente participa sequencialmente. Estes conceitos são fundamentais para o delineamento de

estudos, escolha de procedimentos de análise e interpretação dos resultados (Kleinbaum et al., 2007) (Nadanovsky et al., 2008).

Três modelos clássicos sucederam-se aprimorando a abordagem da causalidade. Ainda no século XIX, os postulados Heinle-Koch foram aprimorados pelos critérios de Hill e, em seguida, foi elaborado o modelo de Rothman, de estrutura determinística. Recentemente modelos mais complexos foram apresentados, incluindo uma abordagem probabilística da noção de causa em uma estrutura determinística (Nadanovsky et al., 2008).

Os postulados foram utilizados para estabelecer regras de reconhecimento de microrganismos como agentes causais de doenças: i- devem estar presentes em todos os casos de doença; ii- não deve ocorrer nem de forma casual nem de forma patogênica em outra doença; iii- isolado e crescido em cultura, deve induzir doença em suscetíveis (Nadanovsky et al., 2008).

Os nove critérios de Bradford Hill podem ser brevemente comentados: i- força de associação: aferida estatisticamente a associação é mais forte quanto mais distante do valor de nulidade; ii- consistência: repetição do achado em diferentes estudos; iii- especificidade de associação: a remoção de um suposto fator causal implica na suspensão do efeito (na multicausalidade este critério pouco contribui); iv- temporalidade: a causa deve anteceder o efeito. v- gradiente biológico: quanto maior a exposição, maior o efeito. vi- plausibilidade: atende ao conhecimento vigente dos mecanismos de causalidade; vii- coerência: não ocorre conflito com a história natural e biologia das doenças; viii- evidência experimental: provém de experimento com humanos ou animais – raramente disponível pelas limitações éticas; ix- analogia: uma associação em averiguação tem similaridade com outra já bem conhecida. Nenhum destes nove critérios é obrigatório para aceitar-se uma associação, com exceção da temporalidade (Nadanovsky et al., 2008).

No modelo de Rothman, para a ocorrência de doença atuam causas componentes. São eventos, características ou condições que precedem a doença, e sem os quais não haveria doença. Causas suficientes,

grupo mínimo de componentes, são as obrigatórias. Causa necessária é aquela que aparece em todos os possíveis mecanismos de doença, quando a doença tem mais que um grupo de causas suficientes. Mesmo este modelo sendo decorrente da concepção multicausal, pode ser útil também quanto às doenças infecciosas, para as quais aparentemente há apenas uma causa suficiente. Neste modelo se utiliza das percepções de força de efeitos, interações entre causas, proporção da doença devido a causas específicas e período de indução (Nadanovsky et al., 2008).

Os modelos explicativos da ocorrência de doença em populações humanas são enfocados pela epidemiologia no período de pré-patogênese e podem ser enumerados: i- ecológico; ii- rede de causas; iii- sistêmico. O modelo ecológico foi concebido como a tríade agente-hospedeiro-ambiente. Na rede de causas os fatores se relacionam de forma sequencial e em diferentes mecanismos causais. No sistêmico as causas estariam organizadas em sistemas desde o celular até o social, com a interação entre estes (Nadanovsky et al., 2008).

6.6 Estudos epidemiológicos analíticos:

A epidemiologia usa populações como objeto da sua elaboração, diferenciando-se da medicina clínica e de outras ciências biomédicas que observam um pequeno número de indivíduos. A pesquisa epidemiológica é empírica, com coleta sistemática de dados com quantificações em eventos de saúde de uma população definida. Três procedimentos matemáticos são empregados: mensuração de variáveis, estimação de parâmetros e testes de hipótese. Para lidar com a causalidade, a pesquisa epidemiológica substitui o modelo determinístico pelo probabilístico. Este modelo diz quantos vão adoecer, mas não identifica os indivíduos que serão atingidos. São estimados parâmetros causais para populações ao invés de parâmetros determinísticos para cada pessoa. Disto decorre alguma incerteza, que implica no uso do termo fator de risco. Fator de risco e fator de prognóstico interessam à pesquisa epidemiológica. O método científico de sua inserção busca conectar

observações e teoria. Com base na análise de dados, a hipótese é aceita ou rejeitada, redundando nas inferências causais. Em seguida a teoria pode ser reformulada gerando novas hipóteses (Bloch e Coutinho, 2008).

A observação sistemática de fenômenos da saúde populacional com o uso de teoria, análise e interpretação, comparando grupos, compõe os desenhos de estudo em epidemiologia. Os desenhos de estudos podem ser agrupados por modo de alocação dos indivíduos em grupos de comparação e no controle que o investigador tem sobre a exposição. Assim os estudos experimentais, como os ensaios clínicos e os estudos de intervenção em uma população, a alocação é aleatória e o investigador controla a exposição. Nos estudos quasi-experimentais o investigador controla a exposição, mas a alocação em grupos não é aleatória. Nos estudos observacionais o investigador não controla nem a observação nem a alocação dos indivíduos. Estas características redundam em condições éticas diferenciadas entre estes grupos (Bloch e Coutinho, 2008).

Os estudos observacionais têm elementos descritivos e analíticos, com três dimensões: estratégias de observação, seleção e unidades de observação. As estratégias podem ser de observação única, dita seccional, ou longitudinal, quando são feitas duas ou mais observações em tempos diferentes. A seleção pode ser censitária, quando todos os integrantes da população participam do estudo, ou amostral. A unidade de análise depende se os dados foram obtidos de indivíduos ou de conglomerados de indivíduos (Bloch e Coutinho, 2008).

Segundo estas três dimensões surgem os seguintes tipos de estudos observacionais: i- coorte: é um estudo longitudinal de base populacional em que um conjunto de indivíduos sem a doença de interesse é observado, e são classificados em grupos segundo o grau de exposição e as informações são obtidas no nível individual; ii- caso-controle: é um estudo longitudinal em que casos da doença são classificados segundo grau de exposição, é formado um grupo controle de comparação e as informações são obtidas no nível individual; iii- seccional-transversal (Klein e Bloch, 2008): as informações são obtidas num mesmo momento de uma população censitária

ou amostral no nível individual; iv: ecológico: é um estudo seccional em que as informações são obtidas num mesmo momento, de uma população censitária ou amostral no nível agregado. Variações destes estudos e seus usos combinados – estudos híbridos, ampliam as possibilidades de pesquisa epidemiológica (Bloch e Coutinho, 2008).

A identificação e recrutamento de participantes, a coleta e a captura de dados em pesquisa ordenam os métodos de campo. O delineamento do estudo enseja uma gama variada de situações para o recrutamento de participantes, implicando em muitas alternativas para alcançá-los, respeitada a população de estudo. Em geral os ensaios em comunidade incluem educação em saúde pública. A obtenção de altas taxas de respostas vem sendo um importante obstáculo para qualidade dos estudos. As barreiras para entrevistas têm se levado. O uso de incentivo deve ser considerado, ressalvadas as diretrizes e normas da ética em pesquisa. A reputação da instituição que abriga o projeto pode ser útil e uma carta de aviso antecipado também contribui na adesão. Entrevistas presenciais aumentam a adesão, têm maior legitimidade, mas de custo mais elevado. Em todos os cenários a participação é menor para coletas de sangue que para entrevistas. Uso de correio, telefone, internet e entrevistas presenciais requerem abordagens distintas. Os usos de pré-testes, em geral, superestimam a adesão. Os vieses de seleção são difíceis de superar, mesmo com baixa recusa (Hartge e Hill, 2011).

Os questionários são a viga mestra de investigações epidemiológicas. Porém o grau de cooperação, a fadiga, os significados, a memória e a honestidade podem comprometer a fidedignidade dos dados registrados. Para a coleta de dados, tem sido crescente a substituição do formulário impresso por equipamentos eletrônicos com meios para registros de respostas (questionário eletrônico). O uso de questões fechadas predomina, incluindo algumas que são pré-registradas, porém questões abertas complementares podem auxiliar. O fraseado deve ser ajustado, com cuidado especial para aspectos culturais, termos técnicos e quantificações relativas. Questões curtas são mais claras, mas às vezes é necessário que

sejam longas. Uma série longa de perguntas sobre um mesmo tópico cansa o respondente. Dieta usual e vida ocupacional ou residencial podem consumir 10 a 20 minutos cada. A ordem das perguntas também pode afetar as respostas, sendo pertinente que os tópicos sensíveis fiquem para o final (Hartge e Hill, 2011).

O formato das respostas também merece atenção. A padronização de instrumentos impede que os entrevistadores persistam em um assunto, e confere uniformidade à coleta de dados de cada participante. Respondentes substitutos ('proxí') devem ser registrados. Entrevistas presenciais levam de 60 a 90 minutos, e as demais são mais curtas. O treinamento da equipe de entrevistadores requer intensa atenção, incluindo o acompanhamento pelo pesquisador. Entrevistas presenciais podem utilizar recursos que ativem a memória do entrevistado, com uso de gravuras. Para coleta de sangue é necessário um protocolo minucioso e considerar todas as possibilidades de erro, inclusive é muito recomendável investigar a reprodutibilidade. Um exemplo de protocolo sugere volumes de 9 a 92 mL de sangue coletado, dependendo da idade. O registro de dados de posicionamento geográfico agrega maior compreensão de desfechos de doenças. O uso de prontuários médicos é complexo e tem idiosincrasias. A captura de dados consiste em elaboração de tabelas com dados coletados e aplicação das codificações programadas, quando indicado. Os epidemiologistas têm que trabalhar perto da equipe e manter a responsabilidade pela condução do estudo (Hartge e Hill, 2011). Diferente da vigilância epidemiológica, a pesquisa requer atenção especial: a intensidade da preocupação do pesquisador em não induzir respostas deve ser muito maior. Afinal, na investigação epidemiológica, muitas vezes, algumas perguntas devem ser mais bem explicadas ao entrevistado.

6.7 Validade em Estudos Epidemiológicos:

Um estudo livre de conclusões espúrias é um estudo válido. As inferências produzidas em um estudo, proporcionando generalizações para

além das amostras estudadas, estarão asseguradas se o método foi aplicado com representatividade amostral e sujeito a natureza da população em estudo. A validade interna refere-se de erros aleatórios e sistemáticos na amostra e a validade externa refere-se à possibilidade de generalização dos resultados para população externa ao universo do estudo (Kleinbaum et al., 2007). A população de estudo é definida como o grupo de indivíduos de quem, num estudo específico, são obtidos os dados. O universo amostral ou população real é o conjunto de indivíduos elegíveis neste estudo. A população base ou base populacional é o conjunto de indivíduos que gerou o universo amostral, para a qual deseja-se fazer inferências. A população externa é um grupo de indivíduos sem interesses ou conexões com o estudo citado, para a qual deseja-se extrapolar ou generalizar resultados. A validade interna de um estudo epidemiológico está associada à ausência de erros sistemáticos, enquanto precisão está associada à ausência de erros aleatórios. Um estudo pode ser preciso e ter erros sistemáticos que o invalidam. A distorção dos resultados de um estudo, produzida por erros sistemáticos, é um viés. A quantificação exata de um viés é quase impossível. Porém, é útil identificar a direção do viés: a direção reforça ou enfraquece a associação encontrada. Conhecer os diferentes vieses, incluindo o confundimento, proporciona a possibilidade de mitigá-los ou até de neutralizá-los (Werneck e Almeida, 2008).

6.8 Epidemiologia da hantavirose:

Os seres humanos são hospedeiros acidentais dos *Hantavirus* e, em geral, infectam-se pela inalação de aerossóis contaminados com excretas de roedores e insetívoros (Hart e Bennett al., 1999 *apud* Avisic-Zupanc et al., 2015) (Tsai, 1987) (Bi et al., 2008). Outras formas incomuns de transmissão estão documentadas e foram descritas, na Argentina e no Chile, de pessoa-a-pessoa (Enria et al., 1996) (Wells et al., 1997) (Chaparro et al., 1998) e por mordedura por roedores em laboratório (Douron 1984, *apud* Avisic-Zupanc et al., 2015). A infecção ocorre segundo a proximidade de contato com roedores,

muito comum em ocupações que incrementam este tipo de contato, incluindo atividades rurais, de trabalho ou de lazer, silvestres ou agrícolas, e até militares (Vapalahti et al., 2003) (Xu et al., 1985) (Zeitz et al., 1997) (Vapalahti et al., 1999) (Deutz et al., 2003) (Clement et al. 1996 *apud* Avisic-Zupanc et al., 2015) (Xu et al., 1985) (Zeitz et al., 1995) (Zeitz et al., 1997). A inalação que provoca a infecção ocorre durante o manejo da plantação ou dentro de edificações rurais, principalmente mal ventiladas (Nuzum et al., 1988 *apud* Lee et al., 1978) (Childs et al., 1995) (Heyman et al., 2009). A distribuição da hantavirose humana acompanha, no tempo e lugar, a distribuição dos reservatórios (Bi et al., 2008) (Jonsson et al., 2010). A SPH é descrita apenas nas Américas enquanto a FHSR predomina na Ásia e Europa, com poucos casos nas Américas. Estima-se em 100 mil casos anuais de FHSR, principalmente na China (Bi et al., 2008) (Jonsson et al., 2010) (Zhang et al., 2004). As infecções assintomáticas e de casos leves, como também a ausência de notificação compulsório da doença em todos os países, devem ser lembradas (Heyman et al., 2011) (Heyman et al., 2009 *apud* Heyman et al., 2011).

Estudos epidemiológicos na China sugeriram que acampar, viver em cabanas na área rural ou em casas na periferia das cidades eram fatores de risco para infecção humana por *Hantavirus* (Jonsson et al., 2010) (Ruo et al., 1994 *apud* Jonsson et al., 2010). A transmissão vertical humana foi encontrada em um caso cujo agente etiológico foi o HNTV (Lee, 1989 *apud*; Jonsson et al., 2010).

6.8.1 A hantavirose no mundo

Sete espécies de *Hantavirus* tem provocado doença na Europa e Ásia com letalidade de até 15%, porém menor que 2% quando a espécie é a Seoul. (Bi et al., 2008) (Lee, 1989) (Jonsson et al., 2010). Na Europa, com registro de 9 mil casos anuais, a espécie PUUV, com casos moderados de FHSR, tem sido predominante, apresentando-se autóctone do Norte da Europa até os Bálcãs e a Rússia, incluindo mais de 20 países, sendo os

maiores números de casos anuais notificados na Rússia (Eurásia) e Finlândia (Heyman et al., 2011), com alta soroprevalência na Estônia, Letônia, Hungria e Grécia (Heyman et al., 2009 *apud* Heyman et al., 2011) (Vapalahti et al., 2003). A espécie SAAV, também ligada com quadros clínicos moderados de FSHR, tem gerado casos na Rússia, Alemanha e Eslováquia. Os casos graves de FHSR são associados à infecção pela espécie DOBV, ocorrendo apenas na região dos Bálcãs (Klempa et al., 2003) (Klempa et al., 2008) (Sibold et al., 1999) (Sironen et al., 2005 *apud* Avisic-Zupan et al., 2015). A espécie Tula aparece nas infecções humanas da Suíça, Alemanha e República Tcheca (Klempa et al., 2003) (Vapalahti et al., 1996) (Schultze et al., 2002 *apud* Avisic-Zupan et al., 2015). Inquéritos soropidemiológicos humanos foram realizados na Itália (0% a 10,7%), Letônia, Lituânia (0,7%), Moldávia, Espanha (0,06% a 4,54%) e Reino Unido, sem registros de casos autóctones nestes países. As soroprevalências encontradas na Finlândia e parte europeia da Rússia foram de 5% e 6 %, respectivamente (Lundkvist et al., 2002) (Sandmann et al., 2005) (Mikhailenko et al., 1994) (Lledó et al., 2003) (McCaughey et al., 2000 *apud* Avisic-Zupan et al., 2015) (Kallio-Kokko et al., 2006) (Bi et al., 2008). Na Europa, a razão das infecções subclínicas para clínicas varia de 5:1 a 20:1 (Hart e Bennett et al., 1999 *apud* Bi et al., 2008).

Com base na soroprevalência e na incidência de FHSR na Finlândia, denominada nesse país como nefropatia epidêmica, estima-se que apenas 20% a 30% dos humanos infectados apresentam sintomas clínicos intensos o suficiente para buscar atenção médica. Na Suécia e na Finlândia, a razão de casos masculinos para femininos é superior a 1,5:1 e a média de idade dos infectados é de 40 anos, entre os homens, e 44 anos entre as mulheres. (Brummer-korvenkontio et al., 1999) (Vapalahti et al., 1999) (Vaheri et al., 2008 *apud* Vaheri et al., 2012). Os riscos estão associados às atividades com exposição a roedores, incluindo edificações vulneráveis à invasão destes reservatórios, a atividades com corte de lenha e manejo de lareiras, bem como ao uso de ratoeiras (Vaheri et al., 2012).

Nas duas últimas décadas, observaram-se ciclos de 3 a 4 anos para os incrementos de população de reservatórios de hantavirose no Norte da Europa, e picos de diagnósticos sorológicos na Finlândia ocorreram em 1999, 2002, 2005 e 2008. Na Bélgica, Alemanha e Suécia houve simultaneidade de picos de diagnósticos sorológicos em 2007 e sincronia com populações de roedores, neste ano, em 2008 e em 2010 (Heyman et al., 2009) (Macary et al., 2010) (Olson et al., 2010 *apud* Vaheri et al., 2012) (Heyman et al., 2010). A dinâmica da população de roedores dita o ritmo de ocorrência de casos humanos. No verão dos anos quentes da porção de clima temperado da Europa, ocorrem surtos humanos de FHSR durante o pico populacional de roedores. Ao Norte, a ocorrência é no fim do outono e no inverno, podendo ocorrer anualmente um segundo pico menor em agosto. Na Europa boreal (ao norte), componentes ecológicos determinam a ciclicidade, apesar de o clima não ser o componente primário, enquanto na Europa temperada a dinâmica populacional dos roedores está afetada pela fragmentação das florestas e disponibilidade de alimentos (Vapalahti et al., 2003) (Kallio et al., 2006) (Olson et al., 2009) (Olson et al., 2010) (Kallio et al., 2009) (Heyman et al., 2010).

Na Ásia, oito países notificaram casos. As soroprevalências variam de 0,48% a 33,3% em 16 países, sendo a maior na Tailândia. Na China e na Coreia do Sul, as soroprevalências variaram de 1,0% a 16,4% quando incluídos estudos com militares sul-coreanos. Em cerca de 99% das notificações de casos humanos o agente etiológico é o vírus SEOV são da China, com formas clínicas moderadas e letalidade baixa, mas por lá também ocorrem casos provocados por vírus HTNV. Na Índia, a soroprevalência é alta em pacientes com doença renal crônica, mas, até recentemente, não havia registro de casos agudos de hantavirose (Pattamadilok et al., 2006) (Plyusnina et al., 2009) (Song et al., 2007 *apud* Jonsson et al., 2010) (Chandy et al., 2008).

Na China os casos ocorrem em 29 províncias, durante todo os meses do ano, com elevação do número de casos no inverno e na primavera. De 1950 a 1997, foram registrados mais de um milhão e duzentos mil casos na China, predominantemente rurais, com mais de 40 mil óbitos. Os adolescentes e os adultos jovens são mais atingidos, com 91,2% dos casos

nas idades de 15 a 64 anos, mas há casos entre crianças e idosos. Mais de 70,0% dos casos são do sexo masculino. Nas duas décadas de maior ocorrência de casos de hantavirose, de 1980 a 1989 e de 1990 a 1999, a China passou por muitas melhorias econômicas com grande desenvolvimento da agricultura, da mineração, da construção de ferrovias, de rodovias e de edificações nas cidades. De 1985 a 2000, a província de Shandong teve o maior número de casos. Em anos recentes, os casos e os óbitos por hantavirose foram reduzidos, mas ocorreram em regiões nas quais não haviam sido registrados anteriormente. A doença tem ocorrido mais nas regiões Nordeste, Leste, Sudoeste e Central da China, sendo rara na região árida (ao Noroeste), com seis províncias concentrando mais de 70% dos casos. O clima úmido e semiúmido, com baixas altitudes, caracteriza as regiões mais afetadas – nas altitudes elevadas, a densidade populacional é muito mais baixa. Os dois vírus mais comuns são SEOV e HTNV, encontrados nos roedores *A. agrarius* e *Rattus norvegicus*, com distribuições rural e urbana respectivamente. As paisagens de ocorrência dos casos são aquelas onde os roedores estão adaptados (Yan et al., 2007) (Zang et al, 2010).

Na Coreia do Sul, a maioria dos casos é provocada por vírus HTNV, com redução do número de casos no final da década de 1990, atribuída por alguns especialistas, ao efeito da vacinação contra a hantavirose (Song et al., 2007), (Park et al, 2004 *apud* Jonsson et al., 2010).

Na África, há apenas o registro de um único caso de FHSR (Coulaud et al., 1987 *apud* Avisic-Zupanc et al., 2015). Desde 1984, há evidencia de infecção humana e de roedores, em doze países, incluindo o Egito, a Nigéria, o Gabão e a República Centro Africana (Witkoswki et al. 2014) (Gonzales et al., 1984) (Botros et al., 2004) (Klempa et al., 2010) (Rodier et al., 1993) (Saluzzo et al., 1985) (Tomori et al. 1986 *apud* Avisic-Zupanc et al., 2015). Na África os reservatórios de *Hantavirus* em morcegos e em musaranhos (marsupial) contribuem para maior atenção nos ciclos de transmissão da infecção, para além dos roedores (Witkoswki et al. 2014).

6.8.2 A hantavirose nas Américas

A nova apresentação clínica da hantavirose, a síndrome pulmonar por *Hantavirus* (SPH), foi detectada no oeste dos Estados Unidos no fim do inverno de 1993. Em quase 15 anos de vigilância intensa, menos de 500 casos foram confirmados neste país, porém com 35% de letalidade. Quase 2/3 dos casos eram do sexo masculino e com a idade média de 38 anos, variando de 10 a 38 anos. Os casos de SPH espalharam-se por 30 estados. O reservatório associado com a transmissão foi o *Peromyscus maniculatus* e o vírus foi o Sin Nombre (SNV). Entre os fatores de riscos, o mais relevante foi adentrar edificações infestadas por roedores. Não se detectou transmissão vertical, nem por aleitamento materno (Chapman et al., 1994) (Pai et al., 1999 *apud* Jonsson et al., 2010). Na Argentina, uma criança, que aos sete meses de idade perdeu a mãe, cujo falecimento suspeita-se tenha sido em decorrência da hantavirose, foi amamentada no seio e apresentou anticorpos contra hantavirose, enquanto outra criança, cuja mãe teve hantavirose na gestação, apresentou desaparecimento dos anticorpos em exames sucessivos (Pini, 1998). Também na Argentina em anos seguintes cinco casos (1%) foram detectados em menores de 10 anos de idade. Pacientes brancos, não hispânicos, representaram quase 80% dos casos. Há predomínio sazonal no fim da primavera nas regiões Noroeste e Meio-Oeste, enquanto no Sudoeste a sazonalidade expressa-se no verão (MacNeil et al, 2011). Em 20 anos de vigilância de hantavirose, 96% dos 624 casos foram no oeste do país (Knut e Rollin, 2013).

Altas prevalências de anticorpos contra SPH nas Américas foram registrados apesar da raridade dos casos clínicos. (Armien et al., 2004) (Ferrer et al., 2003 *apud* Avisic-Zupanc et al., 2015).

Na América do Sul, ainda em 1993, houve dois casos de SPH confirmados laboratorialmente no Brasil. Em 1995, houve 17 casos de SPH no Paraguai e, no mesmo ano, houve um surto na Cordilheira dos Andes, na Argentina, com 18 casos de SPH, incluindo três médicos que cuidaram dos doentes (Williams et al., 1997) (Wells et al., 1997 *apud* Jonsson et al., 2010)

(Weissenbacher et al., 1996 *apud* Martinez et al., 2010). Um dos médicos não esteve na região atingida, permanecendo em Buenos Aires (há quase mil km de distância do local do surto), para onde alguns pacientes de SPH foram transferidos, durante os 27 dias do seu período de incubação. Nos 13 anos sucessivos, 710 casos de SPH estavam espalhados por quatro das cinco regiões desse país. O agente etiológico, um novo *Hantavirus*, foi denominado Andes e cinco linhagens foram identificadas. Outros dois vírus, o Juquitiba (JUQV) e o Laguna Negra (LNV), também foram isolados na Argentina. As espécies de roedores identificadas foram: o *Oligoryzomys longicaudatus*, o *O. chacoensis*, o *O. nigripes*, o *O. flavescens* e o *Calomys callosus*. As regiões Nordeste e Central, juntas, acumularam mais de 80% dos casos. Ocorreram em todas as estações do ano, porém em menor quantidade no inverno. Os casos de SPH foram quase 80% no sexo masculino e a média de idade foi de 30 anos, variando de 0 a 77 anos. A letalidade foi de 25,8%. Além da transmissão pessoa a pessoa, citada acima, os fatores de risco foram associados à exposição rural e silvestre, incluindo ambientes abertos; alguns doentes não tiveram exposição identificada nestes tipos de locais. Alterações intensas nos ecossistemas do país ampliaram a abundância e espalhamento dos reservatórios (Wells et al., 1997 *apud* Jonsson et al., 2010) (Weissenbacher et al., 1996) (Bellomo et al. 2009) (Martinez et al. 2001) (Levis et al. 2004) (Padula et al. 2007 *apud* Martinez et al., 2010) (Levis et al., 1998) (Padula et al. 2000).

No Chile, a SPH também surge em 1995, mas foi em 1997, quando se registraram, durante sete meses, 27 casos e houve o primeiro isolamento do ANDV em humanos. Em 12 anos, foram acumulados quase 500 casos, em diferentes áreas do país, com letalidade de 37%. A transmissão pessoa a pessoa também foi identificada, com 3,4% dos contatos domiciliares e 17,6% dos parceiros sexuais dos casos confirmados de SPH, infectados (Ferres et al, 2007 *apud* Jonsson et al., 2010) (Toro et al., 1997). Os casos que se apresentam em moradores das áreas rurais, com exposição peridoméstica e ocupacional, alcançaram 75% do total de SPH; outros 25% infectaram-se em atividades recreativas. No Chile, a incidência alcança 2,9 casos por milhão

habitantes por ano, configurando-se como o país de maior endemicidade (Manigold e Vial, 2014). A soroprevalência neste país é de 1,9%, mas pode alcançar 7,5% em pessoas expostas em fazendas e matas (Castillo et al., 2004) (Frey et al., 2003 *apud* Manigold e Vial, 2014).

Apenas no Chile e na Argentina a transmissão inter-humana foi bem documentada, e 16 (3,4%) dos contatos dos casos investigados de hantavirose, cuja infecção foi pelo ANDV, tinham sido infectados. Este estudo verificou que contato com fluidos corporais de doentes, compartilhamento do quarto de dormir e parceiros sexuais tinham risco secundário à infecção. Também se encontrou risco de infecção quando se procediam cuidados à saúde (Martinez et al., 2005) (Ferres et al., 2007) (Martinez-Valdebenito et al., 2014 *apud* Manigold e Vial, 2014) (Martinez et al., 2010) (Padula et al., 1998), apesar de estudos não encontrarem incremento de risco em profissionais de saúde (Castillo et al., 2004 *apud* Manigold e Vial, 2014).

Nas áreas rurais do Panamá e Gran Chaco (Paraguai e Argentina) encontraram-se as mais altas prevalências, variando de 15 a 60%. A razão entre infectados e casos de hantavirose no Panamá foi 14:1 (Armien et al., 2011) (Ferrer et al., 1998) (Williams *apud* Manigold e Vial, 2014). No Panamá, o primeiro surto foi em 1999, com 12 casos e 25% de letalidade. Na ocasião, foi identificado um novo *Hantavirus*: o Choclo (CHV), sendo seu reservatório o roedor *Oligoryzomys fulvescens*. (Bayard et al., 2000 *apud* Jonsson et al., 2010) (Vincent et al., 2000).

No Uruguai, apenas em 2004, identificaram-se três casos de SPH na fronteira com o Brasil. *Oligoryzomys flavescens*. Os vírus ANDV e LECV foram isolados nestes roedores (Delfaro et al., 2003 *apud* Jonsson et al., 2010).

6.8.3 A hantavirose no Brasil

No Brasil, de 1993 a 2006, foram registrados 855 casos de HPS, sendo 80% no sexo masculino, com média de idade de 33 anos. Entre as mulheres, a média de idade foi de 31 anos. As cinco regiões do país foram

atingidas e a maioria dos casos ocorreram na região Sul, com 44,2% dos casos. A região Centro-Oeste ficou em terceiro lugar, com 20,2% dos doentes. No país, houve casos em todos os meses do ano, porém com predomínio na primavera e verão. A letalidade foi de 39,3% (Elkhoury et al., 2010). De 2006 a 2012, foram registrados 756 casos de HPS, sendo 75% do sexo masculino e média de idade de 34 anos, variando de 0 a 80 anos. Estes casos distribuíram-se por 14 unidades federadas, com quatro estados, Mato Grosso, Santa Catarina, Minas Gerais e São Paulo, concentrando quase 60% dos casos. O coeficiente de incidência acumulada foi maior em Mato Grosso, Santa Catarina e Distrito Federal. Houve, também neste período, casos em todos os meses do ano, porém com um pequeno predomínio de janeiro a junho. A letalidade foi idêntica à do período anterior (39,3%) (Oliveira et al., 2014).

No Brasil, apenas no ano de 2004, o coeficiente de incidência foi 0,092 por 100 mil habitantes. Naquele ano, este coeficiente variou, por unidade federada, de 0,028 a 1,343 por 100 mil habitantes, sendo o DF a unidade com maior coeficiente (1,343 por 100 mil habitantes) entre as 11 unidades federadas com casos, segundo informe do Ministério da Saúde (Brasil, 2005). Em 2005, houve um pequeno aumento do número de casos, mas novamente o DF teve o maior coeficiente de incidência no país (0,686 por 100 mil habitantes) (Brasil, 200b). No período de 2001 a 2011, o coeficiente de incidência acumulado no Brasil foi 0,08 por 100 mil habitantes, e variou por macrorregião de 0,01 a 0,39, ficando a macrorregião Centro-Oeste com 0,34. Na figura 2, Pinto Jr. et al, apresentam os casos desse período em mapa ilustrativo, com a distribuição em imagem produzidas com o método de Kernel (Pinto-Jr et al., 2014), expressando uma importante concentração no DF.



Figura 2. Distribuição dos casos confirmados de SPH segundo estimativa de densidade por Kernel, Brasil, 2001 a 2011(Pinto-Jr et al., 2014).

No cerrado do Brasil, de 1996 a 2008 foram confirmados 320 casos de hantavirose em seis (60,0%) unidades federadas. O ano de 2004 foi o de maior incidência, com mais de 70 casos, metade dos quais detectados no surto que eclodiu no Distrito Federal. O Distrito Federal, com 18% dos casos de todo este período, junto com São Paulo (21%), ficou com menos casos do que Minas Gerais (49,0%). Quase 80% dos casos registrados no Cerrado foram do sexo masculino, com média de idade de 31 anos, variando de 9 meses a 72 anos e com predomínio no grupo etário de 20 a 29 anos. Mais de 60% dos casos eram de cor branca, quase 40% tinham ocupação agropecuária e 2/3 residiam em área urbana. A letalidade foi de 43,8%, maior entre todos os biomas afetados. Foram confirmados casos em todos os meses do ano, com maior incidência de abril a agosto (Lavocat et al., 2011).

Em 2004, a cidade de São Sebastião, onde ocorreram os primeiros casos de SPH do Distrito Federal, teve um surto com 11 confirmações iniciais e letalidade de 36%. A mediana das idades dos casos foi 24 anos, variando de 15 a 54. Os fatores associados a adoecer foram exposição ao ambiente rural, por lazer ou trabalho. Identificou-se a espécie *Araraquara* como agente etiológico e o roedor *Necromys lasiurus* como reservatório (Menezes-Silva et al., 2004). Este surto disseminou-se por outras 14 cidades do DF e de Goiás ainda em 2004, com confirmação de 37 casos de SPH, que ocorreram entre

abril e setembro. A mediana das idades foi de 31 anos, variando de 15 a 66 anos, sendo 54% do sexo masculino. A letalidade foi de 53% (Brasil, 2005).

6.8.4 Os estudos de soroprevalência de hantavirose

Mais de 30 artigos científicos citam a realização de inquéritos de soroprevalência humana de hantavirose. Porém, alguns apenas descrevem as características da amostragem, quanto aos cuidados com tamanho amostral e aleatorização da obtenção de amostra. Um dos estudos pretendeu-se censitário, utilizando soroteca armazenada por mais de 20 anos, com amostra de sangue de cerca de 70% seus de habitantes (Badra, 2012). Na maioria dos estudos, a população amostrada tinha idade superior a 14 anos, e muitos foram dirigidos a grupos específicos, segundo exposição ocupacional, em soroteca de bancos de sangue ou laboratórios clínicos. Todos os estudos usaram teste Elisa para detecção de anticorpos da classe G (IgG), sendo a maioria com coleta de sangue venoso e poucos com coleta por punctura digital em papel de filtro.

Na IX região do Chile, Araucanía, cuja capital é Temuco, foram feitos dois inquéritos: um no ano 2000 e outro publicado em 2003. O primeiro, com 400 amostras predefinidas, foi distribuído por 10 cidades, com 20 indivíduos de cada sexo, não se referiu a cálculo amostral e informou que a participação dos indivíduos foi aleatória. Encontrou uma prevalência geral de 1,75%, mas, especificamente para a cidade de Melipeuco, foi de 7,5% (Castilho et al, 2002). O outro estudo informou que coletou 847 amostras de sangue humano, distribuídas em três áreas, andina, costeira e central. Na área andina, onde estavam registrados 85% dos casos incidentes de 1997 a 2001, a prevalência foi de 2,15% e, em Melipeuco, alcançou 6,1% (Frey et al, 2003).

Em 2001, no município de Jardinópolis/SP, foi feito um estudo de prevalência com 818 moradores urbanos e rurais, com idade entre 15 e 70 anos, cujas amostras de sangue foram coletadas em papel de filtro. Entre os moradores urbanos, a seleção dos participantes foi descrita e foi aleatória. A

prevalência geral foi de 14,3%, sendo 15,3% em moradores urbanos e 6,4% rurais (Campos et al., 2003).

No Brasil houve outros estudos de soroprevalência. Em 1998, na cidade de Nova Guataporanga, S.P, foram testadas 116 amostras de soro de moradores, com soroprevalência de 5,2%, sem descrições sobre amostragem. Foram testadas também amostras de 125 contatos de casos de hantavirose de quatro municípios de São Paulo, com soropositividade de 4,8% (Katz et al., 2001). Em Cássia do Coqueiros, S.P., obteve-se 1.876 amostras de soro, em estudo de hepatites virais, coletados entre 1987 e 1990. A soropositividade para hantavirose foi de 4,7% (Badra et al., 2012).

No Paraná, na região com antecedentes de casos de hantavirose, foram testados 1.038 soros humanos, aleatoriamente selecionados, segundo os autores, que não descreveram o processo de amostragem nesta publicação. A soropositividade foi de 2,4% (Raboni et al., 2012). No extremo sul de Santa Catarina, sem casos de hantavirose detectados anteriormente, 257 moradores de área rural participaram de testes de soro para detecção de anticorpos contra a hantavirose, em comunicação científica sem descrições sobre o processo de amostragem. A soropositividade foi de 2,3% (Pereira et al., 2012). Em 2011, em quatro municípios do oeste de Santa Catarina, foram testados 405 moradores para anticorpos contra a hantavirose, também sem descrição do processo de amostragem. A soropositividade foi de 1,97% (Souza et al., 2012). Na rodovia Cuiabá- Santarém, em 2006, com participantes de quatro cidades, e totalizando 2.737 amostras de soro, a soropositividade variou de 2,16% a 9,43%. Os soros foram obtidos de pacientes suspeitos de SPH, ou com doença febril a esclarecer, atendidos nas unidades de saúde das respectivas cidades (Medeiros et al., 2010).

Na década de 1990, em Baltimore (EUA), foram testadas amostras de sangue de 1.212 pessoas atendidas em uma unidade de saúde, sem descrição do processo de amostragem. Foi encontrada prevalência de 0,74% (Diglisic, 1999). Em 2001, na península de Azuero no Panamá, 1.346 participantes de quatro comunidades, com idade maior do que dois anos, sem descrição do processo de amostragem, tiveram amostras de sangue testadas,

com prevalência de 16,9% e, em uma das localidades, a prevalência alcançou 33,2%. Em crianças de 4 a 10 anos a prevalência foi de 9,2% (Armien et al., 2004).

De 1997 a 1999, na Venezuela, também sem descrição do processo de amostragem, testaram-se 1.380 amostras de sangue humano, sendo parte dessas, amostras de doadores de sangue, com 1,7% de prevalência (Rivas et al., 2003). Entre 2007 e 2010, colecionaram-se 5.174 amostras de sangue de pacientes febris e 2.063 amostras de moradores urbanos e rurais das redondezas de Iquitos no Peru, sem descrição do processo de amostragem. Entre os pacientes febris, a prevalência foi de 0,3%. A prevalência geral foi de 1,7%, sendo 2,2% entre os moradores urbanos e 1,1% entre os moradores rurais (Castillo et al., 2012). Em 2002, na Bolívia foram pesquisados anticorpos IgG contra a hantavirose em 494 moradores de duas comunidades, com soroprevalência encontrada de 9,1% (Montgomery et al., 2012).

Entre 2005 e 2006, em sete localidades da Bosnia-Herzegovina, foram obtidas 1.331 amostras de soro humano. Foram classificadas duas áreas: uma endêmica, com registro anterior de hantavirose e outra não endêmica. Na endêmica, com 741 participantes, a soroprevalência foi de 7,4%. Na não-endêmica, com 590 participantes, a soroprevalência foi de 2,4% (Hukic et al., 2010). Em 2002, entre lenhadores de Trentino, no norte da Itália, foram feitos 488 testes, com 0,2% de prevalência (Kallio-Kokko et al., 2006). Entre 1997 e 1999, na Suécia, 1.533 amostras de sangue humano, de habitantes da região norte, foram testadas para infecção por *Hantavirus*. Foi informado que a escolha dos participantes foi aleatória. Encontrou-se uma prevalência de 8,9% (Ahlm et al., 1997). Em 1995, na Alemanha, foi publicado um inquérito com testes de sorologia de 13.358 habitantes de várias regiões, 1.284 soros de trabalhadores com exposição ocupacional à hantavirose e 287 pacientes em hemodiálise. A soroprevalência de anticorpos geral foi de 1,68%, encontrando-se, em exposição ocupacional, 3,3%, e, em hemodialíticos, 10,0% (Zoller et al, 1995).

No sul da Índia, entre 2004 e 2007, foram testadas 661 amostras de pacientes renais crônicos, de doadores de sangue, de trabalhadores de depósitos e de comunidade tribal, com soropositividade de 9%, 5%, 4% e 12%, respectivamente. Todos os grupos juntos alcançaram 7%. (Chandy et al., 2008). Em 2010, na Guiné, oeste da África, foram testados 649 soros para anticorpos anti-*Hantavirus*, de uma coleção de amostras de soro humano (soroteca) coletada em outro estudo de base populacional, realizado em 2001. O estudo teve a participação de 20 pessoas por vila, em 29 vilas. A soroprevalência encontrada foi de 1,2 % (Klempa et al., 2010). Na Costa do Marfim e na República Democrática do Congo (RDC), foram obtidas amostras de soro humano de 687 e 295 participantes. Na Costa do Marfim, as amostras são de 2007 e na RDC, de 2011, sem descrições do processo de amostragem. As soroprevalências foram 3,9% e 2,4%, respectivamente (Witkowski et al., 2015).

6.8.5 A vigilância em saúde da hantavirose

A avaliação do sistema de vigilância da hantavirose no Brasil em 2005 identificou sua abrangência, incluindo a vigilância epidemiológica, a vigilância ambiental, o diagnóstico laboratorial, a vigilância sanitária e a saúde do trabalhador (Santos et al., 2005). Atualmente, a vigilância da hantavirose no Brasil pode agrupar esta diversidade em vigilância epidemiológica, *sensu strictu*, e vigilância ecoepidemiológica e ambiental (Brasil, 2013).

Os objetivos podem ser agrupados em: i- detectar rapidamente casos ou surtos; ii- conhecer o comportamento clínico e epidemiológico; iii- identificar fatores de risco associados à doença; iv- identificar as espécies circulantes, seus reservatórios e sua distribuição geográfica; v- recomendar e executar medidas de prevenção e controle (Brasil, 2013).

As definições adotadas no Brasil são: caso suspeito - paciente com quadro clínico viral e sinais e sintomas de insuficiência respiratória aguda, de causa desconhecida, na primeira semana de doença; ou falecimento de paciente na primeira semana de doença, com insuficiência respiratória aguda;

ou paciente com quadro clínico viral com exposição de risco à hantavirose. E o caso confirmado – é o caso suspeito com confirmação laboratorial específica para hantavirose; ou falecimento de paciente na primeira semana de doença, com insuficiência respiratória aguda, com exposição recente à situação de transmissão de hantavirose tecnicamente reconhecida (Brasil, 2013).

A hantavirose é uma doença de notificação compulsória individual e nas situações de surto, segundo portaria ministerial. Deve ser imediata e deve desencadear uma investigação epidemiológica segundo todos os preceitos técnicos. O registro das informações é padronizado em uma ficha de investigação epidemiológica específica para hantavirose. A ficha com informações preliminares deve seguir um fluxo de comunicação institucional, sendo atualizado tempestivamente com dados clínicos, laboratoriais, de exposição do doente e de sua evolução, compondo o Sinan. Também é necessária a aplicação do atributo de retroalimentação, com comunicações sistemáticas, objetivas e claras para cada público, em especial aos profissionais de atenção em saúde e à população exposta aos locais prováveis de infecção do doente (Brasil, 2013).

A vigilância ecoepidemiológica tem fundamental contribuição na investigação de reservatórios dos vírus e na identificação da espécie deste reservatório e do agente etiológico. A natureza desta investigação, que inclui a captura de animais, requer equipe altamente capacitada em função do risco de infecção dos profissionais durante a investigação, e também para o respeito à legislação quanto à proteção ambiental e preservação de acervo genético (Brasil, 2013). Esta classificação baseou-se em quatro componentes nos locais sob investigação: 1- as características fitofisionômicas (geográficas – ‘paisagem’); 2- caracterização do local frequentado (edificações, vegetação, presença de animais, etc); 3- atividades desenvolvidas (trabalho e ou lazer) e 4- comportamento (adentramento de edificações, intensidade do contato com a vegetação, etc) dos casos nestes locais (Bredt et al., 2004). Os critérios epidemiológicos necessários para imputar um reservatório já estavam sistematizados em 1997: i- a distribuição geográfica dos reservatórios deve se sobrepor à distribuição dos casos; ii- as espécies de reservatórios devem

ser comuns ao longo da distribuição dos casos; iii- o comportamento das espécies deve propiciar contato direto ou indireto com os seres humanos; iv- os reservatórios devem estar infectados onde os casos estão distribuídos; v- a infecção dos reservatórios deve ser duradoura, persistente, com eliminação dos vírus no ambiente. Estes critérios basearam-se na identificação dos *Hantavirus* nas excretas e secreções de roedores feitas em algumas pesquisas da década de 1980 (Xu et al., 1985).

A vigilância epidemiológica da hantavirose nos Estados Unidos começou em 1993, mas apenas em 1995 a notificação nacional foi instituída (Khan et al., 1996). A definição de caso, aprovada pelo conselho de epidemiologistas dos estados desse país para suspeição, é febre com alteração pulmonar ou óbito de paciente com insuficiência respiratória (ou edema pulmonar) de causa desconhecida; caso confirmado de HPS é o caso suspeito com confirmação laboratorial específica (exame sorológico, PCR ou imunohistoquímica). Dez casos confirmados laboratorialmente não atendiam as condições da definição de caso e não foram incluídos na casuística do sistema de vigilância, pois não apresentavam alterações respiratórias (CDC 2010) (Armstrong et al., 1995 *apud* Knust & Rollin, 2013) (CDC, 2012) (Kitsutani et al, 1999). Os locais de exposição dos casos confirmados foram identificados em 593 casos (95%) (Knust e Rollin, 2013). Acredita-se que as formas leves de hantavirose sejam incomuns, pois no surto do Parque Nacional Yosemite na Califórnia, em 2012, foram investigadas mais de três mil pessoas expostas e em apenas duas, sem sintomas respiratórios, os exames foram reagentes para hantavirose. Mais de 2.800 trabalhadores deste parque tiveram exames não reagentes para hantavirose (Prince et al., 2013) (Nuñez et al., 2014).

6.8.6 A prevenção da hantavirose

Pela urina, saliva e fezes, os roedores secretam o vírus por muitos meses depois de sua infecção, e a aerossolização destas excretas, quando inaladas, infectam os seres humanos (Fengxiang et al., 1996) (Botten et al.,

2002) (Nuzum et al., 1988 *apud* Lee et al., 1978). Portanto, abrigos, tais como paióis e outras edificações rurais, se colonizados por roedores infectados, podem ter estes aerossóis, caso não exista um manejo cuidadoso, que inclui organização e limpeza frequente (Vaheiri et al., 2012).

A eliminação dos reservatórios da hantavirose é impossível, considerando a diversidade de sua distribuição mundial e a importância ecológica destes animais. Atualmente, o que se pode melhor fazer é o manejo ambiental com a adoção de boas práticas de trabalho e de habitação onde exista a possibilidade de colonização por roedores. O controle de roedores é a principal ação de prevenção. A redução de abrigos potenciais e de disponibilidade de alimentos – a anti-ratização – exigem constante atenção extra e intradomiciliar, como também das edificações próximas ao ambiente natural destes animais. Nos ambientes rurais, incluídos os silvestres, as atividades ocupacionais requerem precauções com o uso de vestimentas e de equipamentos, além da atenção com a exposição. Nas atividades de pesquisa com roedores, em campo ou laboratorial, métodos intensivos de proteção são requeridos, incluindo uso de substâncias descontaminantes. As atividades de lazer silvestres ou rurais exigem os mesmos cuidados e, quando incluem pernoites nestes ambientes, as instalações devem ser montadas com muita atenção quanto à presença de roedores nas imediações (CDC, 2002).

Há muitos anos se faz uso de cinco tipos de vacinas inativadas contra a hantavirose na China e na Coreia do Sul, com proteção estimada acima de 90% na China e acima de 74% na Coreia do Sul. Outras formulações com recombinação genética estão sendo desenvolvidas (Bi et al., 2008). Há uma formulação de vacina inativada russa que concluiu a fase pré-clínica (Kruger et al., 2011). O uso de imunização passiva parece promissor (Bharadwaj et al., 2000) (MacNeil et al., 2010).

A quimioprofilaxia pode ter resultados com a ribavirina, com testes pré-clínicos eficazes, mas este uso é controverso. Resultados promissores ocorreram em estudos clínicos na Coreia do Sul e China, relativos a FHSR. Já nos ensaios clínicos relativos à SPH, os resultados foram desanimadores (Severson et al., 2003) (Huggins et al., 1986) (Huggins et al., 1991) (Rusnak

et al., 2009 *apud* Kruger et al., 2011) (Mertz et al., 2004). Outros fármacos mostraram resultados eficazes, porém inferiores aos da ribavirina. Há estudos avaliando mais fármacos para situações com SPH. Entretanto, a melhor prevenção segue sendo a profilaxia da exposição (Kruger et al., 2011). O uso de favipiravir mostrou-se um fármaco promissor em testes pré-clínicos, incluindo a SPH (Safronetz et al., 2013).

SEÇÃO III – A PESQUISA PROPRIAMENTE DITA

7 OBJETIVOS

7.1 Geral

Caracterizar clínica e epidemiologicamente a hantavirose no Distrito Federal no período de 2003 a 2015

7.2 Específicos

- a. Descrever a incidência da hantavirose no Distrito Federal, segundo as características de pessoa, tempo e lugar;
- b. Caracterizar clinicamente os casos confirmados da hantavirose incidentes no Distrito Federal;
- c. Estimar a prevalência da soropositividade humana à hantavirose em áreas rurais do Distrito Federal, nos locais prováveis de transmissão da doença;
- d. Identificar os fatores ambientais e comportamentais dos participantes infectados por *Hantavirus* com base nos setores censitários do Distrito Federal com locais prováveis de transmissão (LPT) de *Hantavirus*.

8. PESSOAS E MÉTODOS

8.1 Estudo com os casos confirmados de hantavirose no DF

8.1.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico observacional descritivo. Os objetivos 1 e 2 consistiram no estudo dos casos humanos de hantavirose atendidos no Distrito Federal, no período de 2003 a 2013 (Pereira, 1995).

Área de estudo: a área de estudo é o território do Distrito Federal.

População alvo (base populacional (Werneck e Almeida, 2008) ou população objetivo (Bolfarine e Bussab, 2006): moradores do Distrito Federal, ou moradores de outros lugares, que foram submetidos a procedimentos de saúde quando eram considerados casos de hantavirose.

População fonte (universo amostral ou população real (Werneck e Almeida, 2008) ou população referida ou referenciada (Bolfarine e Bussab, 2006): todos os casos suspeitos de hantavirose registrados nas instituições de saúde, que residem ou tenham sido atendidos no Distrito Federal.

População de estudo (Werneck e Almeida, 2008) ou população amostrada ou 'amostra' (Bolfarine e Bussab, 2006): todos os casos confirmados incidentes de hantavirose registrados nas instituições de saúde, que residem ou tenham sido atendidos no Distrito Federal.

Unidade elementar: pessoa submetida a procedimentos de saúde no DF quando eram considerados casos de hantavirose.

Unidade amostral: pessoa, com teste laboratorial confirmatório de hantavirose, submetida a procedimentos de saúde no DF quando era considerada caso incidente de hantavirose.

8.1.2 Desfecho do estudo:

Caso confirmado laboratorialmente como hantavirose que foi atendido nos serviços de saúde do DF ou investigado pela vigilância em saúde

do DF, que tenha transitado no território do DF, enquanto estava infectado ou doente pelo *Hantavirus*.

Outras definições foram usadas: 'morador permanente', 'morador eventual', 'visitante', 'elegível' (pessoa que atende os critérios para seleção de participante do estudo), 'visita aos domicílios rurais pelos pesquisadores', 'setores censitários', 'endereço selecionado', 'domicílios ocupados', 'perda de domicílio', 'recusa de participação', 'participação pendente', 'domicílio para retorno', e outras definições operacionais.

8.1.3 Fonte de dados e variáveis estudadas

As fontes dos dados para os objetivos 1 e 2 foram os registros do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (Sinan) e as planilhas de registros das visitas aos domicílios dos doentes. Foram calculadas frequências absolutas e relativas (incluindo proporções simples e coeficientes de incidência).

As variáveis estudadas foram: idade, sexo, ano e mês de ocorrência do início dos sintomas, evolução clínica, localidades de residência e de provável transmissão. Foi considerado caso confirmado aquele com (i) diagnóstico laboratorial realizado por meio do ensaio imunoenzimático (EIE) para pesquisa de anticorpos da classe “M” (IgM) contra *Hantavirus*, ou (ii) outro diagnóstico específico, como exame imunohistoquímico para hantavirose.

Os casos foram classificados como autóctones em duas condições: 1a - local provável de transmissão (LPT) (Bredt et al., 2004) apenas no DF; 2a - LPT no DF ou em outra unidade federada (UF), independentemente do local de residência. Os pacientes com registro de sobrevivência da fase aguda da doença foram classificados como “curados”.

Os pacientes com registro de falecimento na fase aguda da doença foram classificados como “óbitos”. Os casos atendidos no DF, com LPT apenas fora do DF, foram considerados alóctones e computados em algumas análises.

Foi considerado morador aquele caso com endereço registrado correspondendo ao território do DF. Foi considerado “atendido” no DF todo indivíduo com registro de investigação epidemiológica, sensu latu, isto é, que constasse nos arquivos institucionais da vigilância epidemiológica ou da vigilância ambiental em saúde. Também considerou-se "atendido" caso constasse nos registros assistenciais.

Os municípios próximos, todos de Goiás, que integram a RIDE/DF (Rede Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno) e que são relevantes para a ocorrência de hantavirose neste contexto, foram agrupados como Entorno Sul: Luziânia, Valparaíso, Cidade Ocidental, Cristalina, Novo Gama; Entorno Oeste: Águas Lindas, Cocalzinho e Santo Antônio do Descoberto; e Entorno Norte: Formosa e Planaltina de Goiás. Os municípios de outras unidades federadas (UF) não foram agrupados.

8.2 Estudos de soroprevalência da infecção por *Hantavirus* no DF

8.2.1 Tipo de Estudo

Trata-se de inquérito de soroprevalência da infecção por *Hantavirus* realizado nas áreas rurais do DF em 2014 e em 2015 (Pereira, 1995).

Área de estudo: é o conjunto de setores censitários com locais prováveis de transmissão de hantavirose de 2004 a 2012.

População alvo (base): todos os visitantes e todos moradores atuais de cada um dos setores censitários do DF selecionados para o estudo de soroprevalência

Foram delineados dois estudos de soroprevalência de execução simultânea na mesma área de estudo. O estudo principal foi probabilístico, com o intuito de caracterização dos moradores da área de estudo. Considerando que esse estudo principal foi delineado com uso da soroprevalência estimada de valor próximo a 2%, publicada em literatura (Frey, 2002) para ‘frequência esperada’, que essa frequência foi classificada como evento raro (Cochran, 1977) e que os visitantes à área de estudo não

estavam incluídos, acrescentou-se um estudo adicional de soroprevalência não probabilístico, de caráter intencional, cujos participantes eram pessoas encontradas durante as diligências. Os requisitos para a participação intencional eram encontrar-se em situação de exposição e ou relatar relevante exposição.

População fonte (universo amostral ou população real (Werneck e Almeida, 2008) ou população referida ou referenciada (Bolfarine e Bussab, 2006):

a) Estudo probabilístico: todos moradores atuais de cada um dos setores censitários do DF, selecionados para o estudo de soroprevalência (SC+) e fatores associados, com idade igual ou superior a 10 anos e com ao menos seis meses de residência nos (SC+).

b) Estudo não probabilístico: todos os visitantes e moradores atuais de cada um dos setores censitários do DF, selecionados para o estudo de soroprevalência, com idade igual ou superior a 10 anos.

População de estudo (Werneck e Almeida, 2008) ou população amostrada ou 'amostra' (Bolfarine e Bussab, 2006):

a) Estudo probabilístico: todos os elegíveis sorteados para a realização de exame sorológico de detecção dos anticorpos da classe G específicos para hantavirose (IgG) que aceitaram fazer o exame.

b) Estudo não probabilístico: todos os visitantes e moradores dos SC+, convidados para a realização de exame sorológica para detecção (IgG), que aceitaram fazer o exame.

Unidade elementar: pessoa submetida a procedimentos de saúde no DF quando era considerada caso de hantavirose.

a) Estudo probabilístico: pessoa elegível para sorteio de participante do estudo.

b) Estudo não probabilístico: visitante ou morador do SC+ convidado para a realização de exame sorológico para detecção (IgG).

Unidade amostral: pessoa com teste laboratorial confirmatório de hantavirose submetida a procedimentos de saúde no DF quando era considerada caso de hantavirose.

a) Estudo probabilístico: pessoa elegível sorteada para participar do estudo que aceitou fazer o exame sorológica para detecção (IgG).

b) Estudo não probabilístico: visitante ou morador do SC+, convidados a participar do estudo, que aceitaram a realização de exame sorológica para detecção de IgG.

Quando os pesquisadores elaboravam as listas de elegíveis, foi considerado morador aquela pessoa que declarou, ou para quem foi declarado, pernoitar no domicílio sorteado pelo menos três noites por semana.

8.2.2 Desfecho do estudo:

Infectado pelo *Hantavirus*: pessoa elegível para o inquérito (amostra probabilística) ou convidada (amostra não probabilística) que aceitou participar, para quem houve detecção de imunoglobulinas do tipo G em soro de amostra de sangue, obtido por punção de veia periférica, submetido a ensaio imunoenzimático padronizado para *Hantavirus*, ou elegível com comprovação laboratorial prévia específica: sorologia ou teste de biologia molecular com detecção de infecção pelo *Hantavirus*.

8.2.3 Fonte de dados e variáveis estudadas

As fontes de dados dos estudos probabilístico e não probabilístico foram as entrevistas feitas com os participantes ou com seus responsáveis legais, incluindo registros de posição geográficas pela equipe de pesquisadores.

As variáveis estudadas foram: idade, sexo, escolaridade, aspectos socioeconômicos e de estrutura da residência, anos e quantidades de exposição rural direta ou indireta a roedores, por tipo, existências de sinais ou sintomas clínicos, localidades de residência e contato com roedores. Foi considerado caso confirmado aquele com diagnóstico laboratorial realizado por meio do ensaio imunoenzimático (EIE) para pesquisa de anticorpos da classe "M" (IgM) contra *Hantavirus*, ou com outro diagnóstico específico, tal qual o exame imunohistoquímico para hantavirose.

Coordenadas geográficas de todos os LPT de todos os casos autóctones foram registradas em imagem do “Google Earth”™ entre os paralelos e as longitudes que delimitam o DF(15°30’ Norte e 16°03’ Sul; 47° 18’ Leste e 48°17’ Oeste) na qual foi incluída uma malha de polígonos obtidos com o IBGE pela internet. Dessa forma, foi possível obter a população de estudo de cada polígono identificado como setor censitário com LPT (SC+), sua população total, desagregada por idade e sexo e cada descritor de limites geográficos. A soma dessas populações proporcionou a população de estudo.

Tabelas e bancos de dados foram utilizados com a aplicação do software Terraview™ para selecionar os setores censitários atingidos com casos de hantavirose a cada ano, de 2004 a 2012.

8.2.4 Obtenção da amostra probabilística:

O plano amostral constituiu-se da elaboração dos critérios para o cálculo do tamanho da amostra e da preparação dos procedimentos que assegurassem representatividade e aleatoriedade da amostra final. Os critérios utilizados para a obtenção da amostra probabilística foram o tamanho da população de estudo, a frequência esperada, os limites de confiança, o intervalo de confiança e o efeito de desenho. Foi utilizada a amostragem inversa, em que primeiro definiu-se o número de entrevistas e depois o número de domicílios a visitar (Szwarcwald e Damacena, 2008).

Para o cálculo do tamanho amostral, a frequência hipotética foi de 2,15% (prevalência encontrada em estudo em uma região andina do Chile, no segmento mais afetado do território (Frey, 2002). Arbitrou-se para os limites de confiança os valores de 1,27%, para mais e para menos, para o intervalo de confiança, 95%. Esses critérios foram aplicados no software de cálculo amostral Openepi™, na seção “tamanho da amostra”. Incluiu-se acréscimo operacional de 20%, considerando perda potencial de participantes por desistência, que tende a ser elevada quando há necessidade da coleta de sangue.

O uso da prevalência estimada por outros estudos de prevalência de infecção por hantavirose foi evitado pelas diferenças substanciais de contextos (Katz, 2001; Pereira, 2012; Raboni, 2012; Medeiros, 2010; Souza, 2012; Gimaque, 2012; Armien 2004; Rivas 2003; Montgomery, 2012) e pelo tipo de teste laboratorial utilizado. No inquérito de Jardinópolis, S.P., por exemplo, realizou-se a coleta de sangue com punctura digital e a armazenagem em papel de filtro (Campos, 2003).

A seleção dos elegíveis foi construída em duas etapas, a seleção aleatória de domicílios seguida da seleção aleatória de um morador por domicílio. A partir da base de dados do IBGE, disponível na sua página eletrônica na internet, foram elaboradas as listas de endereços de cada setor censitário cadastrados no recenseamento 2010, classificados como particulares e coletivos, independentemente se classificados como ocupados. O ordenamento desses endereços foi elaborado com a aplicação da função 'aleatório' no software "Libre Office" TM. A quantidade de endereços, obtidos com a distribuição ponderal do tamanho amostral segundo a quantidade da população com 10 anos ou mais de idade de cada setor censitário, foi obtida entre os primeiros. Isto é, quando o tamanho populacional do setor censitário correspondeu a 10 endereços, foram selecionados os 10 primeiros domicílios ordenados em lista após o uso da função 'aleatório'. O ordenamento das listas foi gravado para fins de substituição de endereços, quando necessário.

As frações das quantidades de domicílios sorteados decorrentes da distribuição ponderada sempre foram arredondadas para o valor numérico inteiro maior. Os setores censitários com endereços não localizados foram submetidos a técnicas alternativas a fim de assegurar a aleatoriedade: sorteio das listas de cadastrados na Emater-DF da área equivalente ao setor censitário e uso do software "Quantum-Gis" TM.

Nos escritórios locais da Emater-DF, as imagens dos setores censitários, sobrepostas ao território do DF na imagem eletrônica do "Google Earth" TM, foram apresentadas aos técnicos encarregados da área. Os técnicos da Emater-DF disponibilizavam banco de dados de produtores cadastrados nessa instituição e, então, procedia-se ao sorteio segundo a

ordem da lista gerada nesse sistema. As edificações sorteadas eram marcadas na imagem do Google Earth para facilitar a procura em campo.

Com a utilização do software “Quantum-Gis” TM, agregou-se uma malha de polígonos à malha cartográfica do IBGE aplicada sobre a imagem do “Google Earth” TM, como sub-polígonos de área de um hectare (100 m x 100 m), aos quais era atribuído um número ordenado, do primeiro ao último. Esses números eram sequenciais, sendo verificado que cada sub-polígono possuía um número específico, sem repetições. Foram sorteados sub-polígonos em quantidade equivalente ao número de casas ponderadas para o setor – estes sub-polígonos sorteados eram submetidos a uma visualização no “Google Earth” TM e, em um raio de até cinco polígonos (500 metros), as edificações visualizadas eram numeradas para visita em ordem crescente excêntrica de proximidade com o polígono central, considerando os critérios de inclusão (morar há mais de seis meses no local e pelo menos um morador pernoitar mais de três vezes por semana).

Considerando que o código (V001) da lista do IBGE incluía domicílios fechados ou em construção, e que a lista foi utilizada quatro anos após o censo 2010, a equipe de pesquisadores realizou diligências de reconhecimento geográfico. Cinco setores censitários, cujas listas indicavam elevada frequência de domicílios em construção nos registros do IBGE, foram visitados e verificou-se que muitos desses já estavam habitados. Por outro lado, considerando a instabilidade demográfica do DF, decorrente de razões socioeconômicas, inferiu-se que o inverso poderia acontecer, isto é, domicílios ocupados poderiam estar vazios ou habitados por pessoas que não atendessem aos critérios de morar há seis meses e pernoitar três noites por semana. Então, foi estabelecido que seriam substituídas apenas moradias sem elegíveis (residente há menos de seis meses no setor censitário, no dia do sorteio dos moradores), as que, eventualmente, não tenham sido concluídas, como também as demolidas. Essa substituição, verificada com especialista em amostragem, foi obtida com endereços sucessivos, segundo a ordem dos valores atribuídos pela função eletrônica 'aleatório' para cada endereço, no primeiro sorteio, pelo procedimento citado acima. A substituição

nunca aconteceu para elegíveis que recusaram participar do projeto. Quando um domicílio era encontrado sem moradores após três visitas, os vizinhos, lideranças locais ou outros informantes eram consultados a respeito da existência de elegíveis.

Os setores censitários de cada localidade foram ordenados em sequência crescente de acordo com seu número e agrupados segundo distrito geográfico do IBGE. Foram elaborados os roteiros de visitas dos setores censitários conforme a logística de deslocamento. Os distritos do IBGE, no DF, foram ordenados segundo a sequência abaixo:

I	Paranoá	II	Lago Norte	III	São Sebastião
IV	Planaltina	V	Sobradinho	VI	Brazlândia
VII	Ceilândia	VII	Taguatinga	IX	Guará
X	Brasília	XI	Núcleo Bandeirante	XII	Gama
XVII	Santa Maria	XVIII	Recanto das Emas		

8.2.5 Sorteio dos participantes:

O sorteio do morador procurou reproduzir a técnica utilizada na Pesquisa Mundial de Saúde Brasileira (PMS), realizada em 2003, para assegurar a equiprobabilidade para cada elegível (Szwarcwald e Damacena, 2008) porém com uso de sorteador eletrônico.

Nos primeiros 200 domicílios sorteados visitados procediam-se a elaboração de uma lista de moradores contendo o nome, idade e tempo de residência, ordenada do mais velho ao mais novo. Nos domicílios visitados posteriormente, a lista foi ordenada do morador mais novo para o mais velho. Aqueles que correspondiam aos critérios de inclusão foram submetidos a sorteio intradomiciliar com o software aplicativo “7 in 1 Random Number Generator”™ com base na plataforma Android™, em seu modo eletrônico instalado em “Smartphone”. O primeiro algarismo sorteado foi aplicado na lista de elegíveis do domicílio. Se o elegível não estivesse presente, ou se

recusasse a participar, outras duas tentativas de abordagem se repetiram em dias diferentes. Mantendo-se a ausência ou a recusa, classificou-se o participante/domicílio como “PERDA”. Quando a unidade imobiliária sorteada possuía mais de uma edificação não especificada pelo IBGE, primeiro sorteava-se a edificação e, depois, um morador entre todos os elegíveis daquele prédio.

Como houve a combinação entre a amostragem simples para obtenção aleatória de domicílios selecionados e a amostragem simples para seleção aleatória de moradores desses domicílios sorteados, para cada setor censitário, constituiu-se uma amostragem complexa.

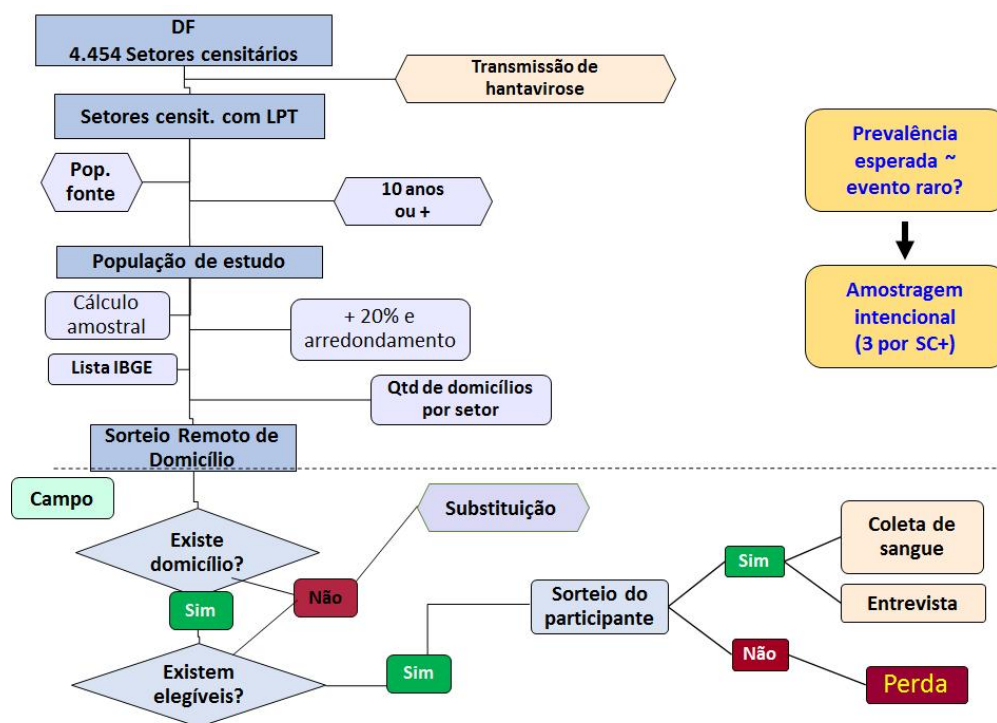


Figura 3. Algoritmo de representação dos componentes do plano amostral

8.2.6 Aplicação de questionário

Os participantes foram entrevistados através de formulários padronizados, semiestruturados, segundo as diretrizes éticas vigentes quanto aos dados necessários. O formulário (apêndice C) continha perguntas quanto

a dados demográficos, de comportamento, de exposições diversas, de manifestações e de achados clínicos, de conhecimento da hantavirose e de sua transmissão. Foi incluída a contagem de dias de exposição para cada item específico perguntado no questionário. A elaboração desse questionário considerou o diagrama de multicausalidade da infecção por *Hantavirus* para a elaboração das perguntas (apêndice B).

8.2.7 Aspectos operacionais de campo:

Foram realizados cerca de 200 deslocamentos, em geral com duração de oito horas, predominando no horário diurno e dias da semana, mas a utilização de horários noturnos e finais de semana não foram raros. Incluem-se as visitas de preparação, para o reconhecimento dos setores censitários, para divulgação do projeto, para explicações a instituições, para localização dos domicílios sorteados, sorteio do participante, coleta de sangue, entrevistas e entrega dos laudos aos participantes ou a seus familiares (desde que autorizado). Os apêndices 5, 6, 7 apresetam a distribuição da quantidade de endereços por setor censitário, os formulários de registro de diligência, o formulário de registro de amostras de sangue, a carta de convite aos participantes e modelo de laudo entregue a cada participante. O apêndice 8 ilustra a imagem dos roteiros de deslocamento para os endereços. O apêndice 9 mostra o software de sorteio em um dispositivo android. O apêndice 10 reproduz toda às comunicações feitas o SUS-DF, quanto às necessidades de cuidado em saúde nas áreas visitadas. O apêndice 11 e 12 têm a programação dos seminários para a iniciação científica e as fotos dos pesquisadores em várias situações de campo.

8.3 Exames laboratoriais

Os diagnósticos dos casos, pela vigilância epidemiológica (estudo descritivo), foram feitos com ensaio imunoenzimático (EIE) para pesquisa de anticorpos da classe “M” e, eventualmente, com imunohistoquímica, nos casos com evolução fatal, cuja sorologia não tenha sido realizada; raramente

com biologia molecular. As amostras de sangue do estudo de soroprevalência foram coletadas com obtenção de 10 mL do sangue venoso de veia periférica da face ventral do antebraço e armazenadas sob resfriamento. No laboratório, foram submetidas ao ensaio imunoenzimático (EIE) para pesquisa de anticorpos da classe “G”. As amostras foram encaminhadas para o Instituto Adolfo Lutz em São Paulo, resguardadas todas as medidas de biossegurança. A validação dos testes foi obtida em uma fração da coleção das amostras de soro que foram submetidas a mais de uma técnica (anticorpos produzidos com proteínas N recombinante de diferentes espécies de *Hantavirus: Sin Nombre, Andes, Araucaria*). Quando a técnica foi aplicada com a utilização do kit produzido na Fiocruz, denominado Hantec™, elaborado com proteínas N recombinantes da espécie *Araucaria*, o EIE foi da modalidade não competitiva. Em todas as etapas foram respeitadas as normas de biossegurança.

8.4 Análise estatística

Frequências absolutas e relativas (números absolutos, razões, proporções simples e coeficientes de prevalência) foram calculadas. Para a soroprevalência encontrada foi calculado intervalo de confiança de 95%. Alguns aspectos de exposição rural dos participantes IgG (+) foram quantificados. Tabelas e figuras foram elaboradas para caracterizar a amostra e o grupo de participantes IgG (+) quanto à pessoa, ao tempo e ao lugar. Mapas ilustrativos foram utilizados para indicar as posições do LPT dos participantes IgG (+) segundo algumas características das paisagens do DF. Foram incluídas situações vivenciadas em campo pelas equipes de pesquisadores, nas quais foram citados casos confirmados de hantavirose, do período 2004 a 2012, em razão de suas singularidades quanto aos domicílios sorteados.

8.5 Considerações Éticas

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina da UnB e ao Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (Fepecs) da Secretaria de Estado da Saúde do DF. Foi aprovado em ambos, recebendo as numerações na Plataforma Brasil CAAE no. 12570613.4.0000.5558, e nos pareceres CEP-UnB: 321.828 e 659.057 e CEP-FEPECS (SES-DF): 349.565 (Anexo 1).

9. RESULTADOS

9.1 Casos de hantavirose atendidos no DF

A distribuição dos casos de hantavirose, no período de 2004 a 2013, atendidos no Distrito Federal e dos casos autóctones está apresentada nas tabelas 1, 2, 3 e 4. O número de casos e proporções dos casos confirmados de hantavirose atendidos no DF (Tabelas 1 e 2) apresenta uma concentração em adultos jovens e adolescentes segundo a Tabela 1, em que a desagregação por idade é menor. Na Tabela 2, com as idades distribuídas em mais grupos, essa concentração indica que os adolescentes da primeira etapa da adolescência têm a quantidade de casos muito menor. Essa quantidade também reduz-se expressivamente entre os adultos maiores de 55 anos. Na Tabela 4, nos primeiros 10 anos desde a sua emergência, o coeficiente de incidência acumulado (Cia) dos casos autóctones de hantavirose no DF foi de 3,42 casos por 100 mil habitantes. Os coeficientes de incidência acumulado, segundo os grupos de idade, mostrou-se homogêneo e mais elevado nos quatro grupos entre 15 e 54 anos. No grupo de idade menor de 10 anos não houve casos.

Quanto ao sexo, a quantidade total dos casos atendidos, assim como o Cia total, foi quase o dobro para homens em relação as mulheres. Por grupo de idade, esta diferença é mais acentuada em dois grupos autóctones adultos: adultos jovens com adolescentes (15 a 24 anos) e adultos pré-idosos (45 a 54 anos).

A Tabela 3 apresenta os casos autóctones do DF indicando a UF de endereço, sendo que três autoctonias no DF foram reconhecidas em moradores de GO e MG. Observa-se também que não se conheceu o LPT de 26 casos.

Tabela 1. Números absolutos e proporções dos casos confirmados de hantavirose atendidos no Distrito Federal, 2004-2013, segundo sexo e quatro grupos de idade.

Grupo de Idade	Feminino		Masculino		Total	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
< 10	-	-	-	-	-	-
10-19	9	19,6	8	9,9	17	13,4
20-49	31	67,4	64	79,0	95	74,8
50 e mais	6	13,0	9	11,1	15	11,8
Total	46	36,2	81	63,8	127	100,0

Tabela 2. Números absolutos e proporções dos casos confirmados de hantavirose atendidos no Distrito Federal, 2004-2013, segundo sexo e por oito grupos de idade.

Grupo de Idade (anos)	Feminino		Masculino		Total	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
0-10	-	-	-	-	-	-
10-14	2	4,3	-	-	2	1,6
15-24	13	28,3	26	32,1	39	30,7
25-34	14	30,4	23	28,4	37	29,1
35-44	9	19,6	18	22,2	27	21,3
45-54	7	15,2	12	14,8	19	15,0
55-64	-	-	2	2,5	2	1,6
65 ou mais	1	2,2	-	-	1	0,8
Total	46	36,2	81	63,8	127	100,00

Tabela 3. Números absolutos e proporções dos casos confirmados de hantavirose atendidos no DF, segundo as informações disponíveis de locais prováveis de transmissão, 2004-2013.¹

UF de moradia do caso	Autóctones no DF	LPT			Total
		GO ou MG	Não informado	Sem Investigação	
DF	82	5	10	5	102
GO	2	11	3	8	24
MG	1	0	0	0	1
Total	85	16	13	13	127

¹ Obs.: Entre os oitenta e dois casos autóctones, moradores no DF, oito tem outro LPT fora do DF. "Não informado" refere-se aos casos ou proxi que não forneceram os locais de deslocamentos, para a averiguação de exposição. "Sem investigação" refere-se a registros incluídos no SINAN-DF e ausentes da planilha da Diretoria de Vigilância Ambiental em Saúde da SES-DF (Dival-SES-DF)

Tabela 4. Números absolutos dos casos confirmados autóctones de hantavirose e coeficiente de incidência acumulado por 100 mil habitantes, segundo sexo e idade, Distrito Federal, 2004-2013

Grupo de Idade (anos)	Feminino		Masculino		Total	
	(n)	(coef.)	(n)	(coef.)	(n)	(coef.)
0-10	-	-	-	-	-	-
10-14	2	1,81	-	-	2	0,91
15-24	11	4,51	21	9,16	32	6,76
25-34	9	3,44	12	4,95	21	4,16
35-44	7	3,41	10	5,69	17	4,46
45-54	4	2,85	7	5,87	11	4,24
55-64	-	-	1	1,47	1	0,65
65 ou mais	1	1,54	-	-	1	0,89
Total	34	2,59	51	5,15	85	3,38

As três curvas de casos da Figura 4, uma de atendidos no DF, outra de moradores no DF, outra de autóctones, têm formatos equivalentes, são bimodais quanto aos anos, com bastante destaque para a intensidade de casos no ano de 2004 em todas as curvas. Apenas em 2013 ocorrem diferenças. As médias mensais dos casos, na Figura 5, mostram a incidência em todos os meses do ano, mas observa-se que nos meses de abril a agosto as médias mensais são pelo menos duas vezes maiores que nos outros meses.

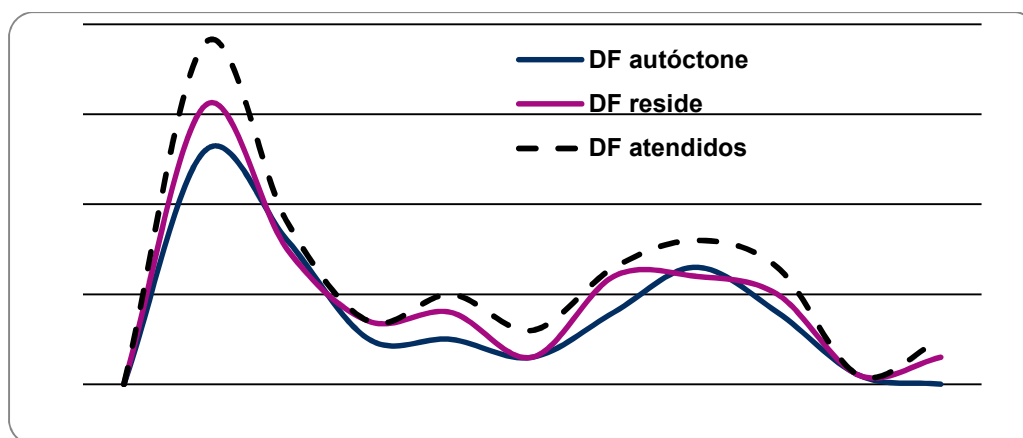


Figura 4. Casos confirmados de hantavirose por ano e por condição no momento do atendimento no Sistema Único de Saúde no Distrito Federal, 2004-2013.

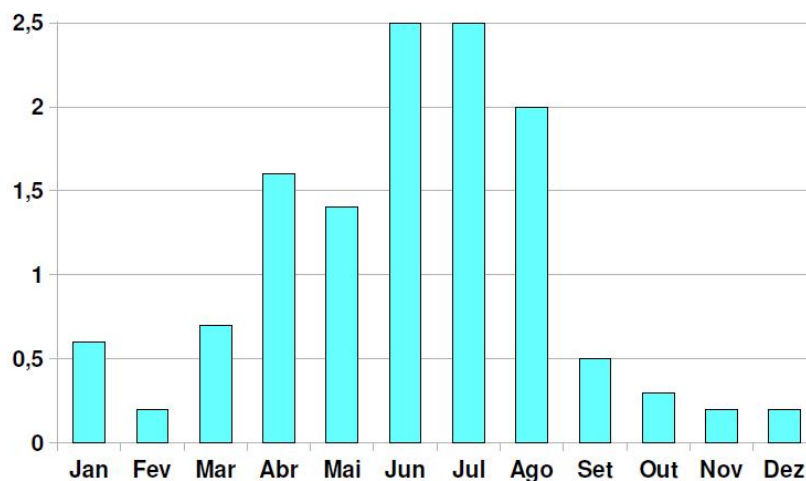


Figura 5. Casos confirmados de hantavirose segundo média mensal da data do início dos sintomas, 2004-2013.

Na Figura 6, os casos de moradores do DF corresponderam a 102 (80,3%) entre os atendidos no DF. Entre os de outras UF, 24 (18,9%) são moradores de Goiás e um (0,8%) de Minas Gerais.



Figura 6. Casos confirmados de hantavirose segundo a UF de residência dos casos no Distrito Federal (DF) ou em outra UF (GO ou MG), 2004-2013.

Na Figura 7, observa-se que a investigação epidemiológica e ambiental conseguiu classificar 101 (79,5%) casos quanto a LPT. Desses casos, 85 (84,2%) tinham LPT no DF, sendo que 77 (90,6%) exclusivamente no DF.

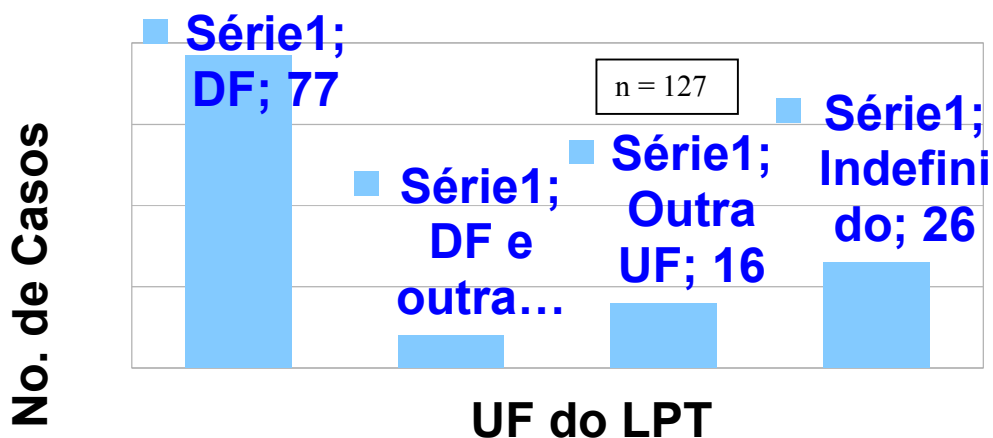


Figura 7. Casos confirmados de hantavirose por UF de locais prováveis de transmissão (LPT), DF 2004-2013.

A característica territorial da incidência de hantavirose humana, apresentada na Figura 8, registrada no Sinan com base nos relatos iniciais dos doentes, expressa 71,2% dos casos com o local provável de transmissão na área rural. A área urbana foi referida por 10,6 % dos doentes. Na Figura 9, as atividades do tipo lazer, trabalho e domiciliar variaram entre 25,8% e 42,7%.

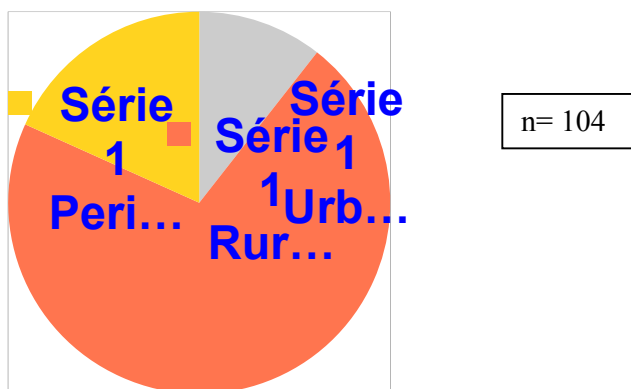


Figura 8. Casos confirmados de hantavirose segundo a característica territorial do local provável de transmissão (LPT), DF 2004-2013.



Figura 9. Casos confirmados de hantavirose segundo os tipos de atividades no local provável de transmissão, DF 2004-2013.

Na Figura 10, observa-se que a febre, a dispneia e a mialgia foram registradas entre 85,8% e 94,2% dos doentes. A insuficiência respiratória aguda, os sinais hemorrágicos e o choque circulatório apareceram entre 15,0% e 47,5% dos doentes. Houve também registro de insuficiência renal em 10,0% dos casos.

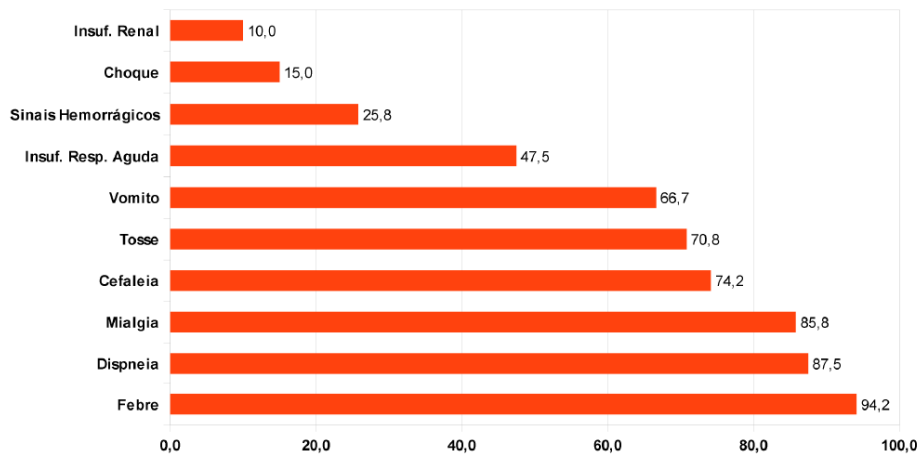


Figura 10. Sintomas, sinais e síndromes clínicos mais relevantes registrados para os casos confirmados de hantavirose, DF 2004-2013.

Na Figura 11, entre as 33 RA, 16 (48,5%) tiveram moradores que contraíram a hantavirose, sendo que em São Sebastião houve 27 casos com 12 deles evoluindo para o óbito. Na tabela 5, observa-se que a letalidade foi absoluta nas regiões administrativas onde registraram-se poucos casos. Em

São Sebastião, região administrativa com a maior quantidade de casos no DF, a letalidade foi de 44,4%, enquanto no Entorno Oeste e em Brazlândia houve, respectivamente, 75,0% e 71,4% de letalidade, mesmo tendo reduzida quantidade de casos. A letalidade geral para o DF foi de 40,2%. A Figura 8 destaca as localidades com mais casos e as quantidades de óbitos.

As RA do DF com os demais casos confirmados (quantidade entre parêntesis) entre moradores foram Brasília (2), Ceilândia (2), Guará (2), Santa Maria (2), Águas Claras (1), Lago Norte (1), Lago Sul (1), Riacho Fundo (1) e Varjão (1). As cidades de Goiás, do entorno do DF, com casos confirmados atendidos no DF estão agrupadas como Entorno Sul (15), Entorno Oeste (5) e Entorno Norte (2).



Figura 11. Casos confirmados de hantavirose por Região Administrativa (RA) e cidades do Entorno de moradia, segundo a evolução clínica, 2004- 2013.

A Figura 12 mostra que o percentual de casos de hantavirose com evolução para óbito no DF no período de 2004 a 2013 foi de 40,2%. Na Figura 13, a letalidade em casos do sexo feminino foi 5,3% maior que a do masculino. Na Tabela 6, a letalidade variou de 0% a 50%, segundo os grupos de idade. Na Figura 14, observa-se que a dispneia, a febre e a mialgia foram registradas entre 90,9% e 95,9% dos doentes que faleceram. A insuficiência respiratória aguda, o choque circulatório, a insuficiência renal e os sinais hemorrágicos apareceram entre 10,5% e 80,4% destes doentes.

Tabela 5. Evolução dos casos de hantavirose e letalidade por região administrativa do DF, 2004 a 2013 (n=122)²

Região Administrativa do DF e Entorno	Cura	Óbito	Letalidade
Guará	-	2	100,0
Lago Sul	-	1	100,0
Entorno Oeste*	1	3	75,0
Brazlândia	2	5	71,4
Ceilândia	1	1	50,0
Santa Maria	1	1	50,0
Entorno Norte*	1	1	50,0
Entorno Sul*	8	8	50,0
São Sebastião	15	12	44,4
Gama	3	2	40,0
Recanto das Emas	3	2	40,0
Taguatinga	6	3	33,3
Paranoá	6	2	25,0
Sobradinho	6	2	25,0
Planaltina	13	4	23,5
Outras**	7	-	0,0
Total	73	49	40,2

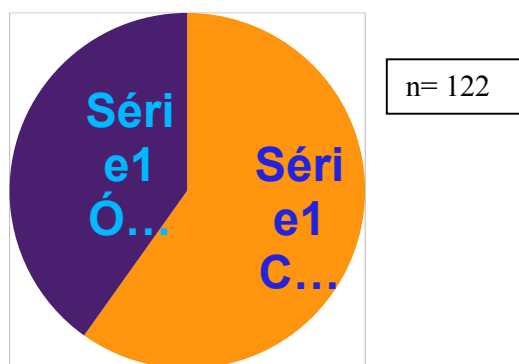
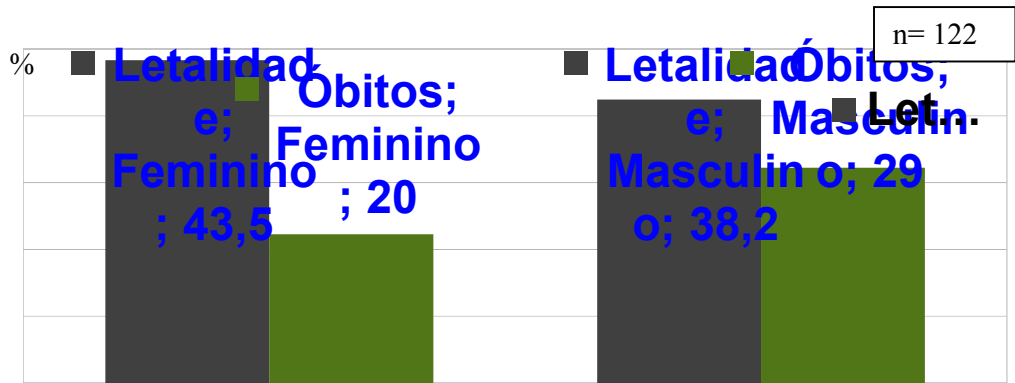


Figura 12. Casos confirmados de hantavirose no DF segundo evolução, 2004-2013.

² Houve cinco casos dos quais não se obteve a evolução. Entorno sul, norte e oeste agregam cidades de Goiás próximas ao DF. Incluem cinco RA e Palmital - MG



Sexo

Figura 13. Óbitos e letalidade segundo sexo, DF, 2004 a 2013.

Tabela 6. Óbitos e letalidade segundo grupos de idade, DF, 2004 a 2013

Grupo de Idade (anos)	Cura		Óbito		Total	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
0-10	-	-	-	-	-	-
10-14	2	2,8	-	-	2	-
15-24	22	31,0	16	32,7	38	42,1
25-34	23	32,4	11	22,4	34	32,4
35-44	12	16,9	12	24,5	24	50,0
45-54	10	14,1	9	18,4	19	47,4
55-64	1	1,4	1	2,0	2	50,0
65 ou mais	1	1,4	-	-	1	-
Total	71	100,0	49	100,0	120	40,8

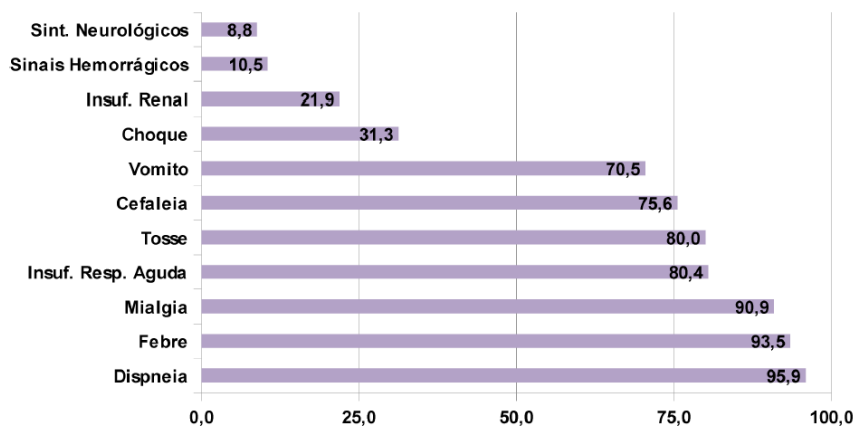


Figura 14. Sintomas, sinais e síndromes clínicos mais relevantes, registrados para os óbitos confirmados de hantavirose, DF, 2004-2013

9.2 Soroprevalência da infecção pelo *Hantavirus* com amostragem probabilística

A Figura 15 representa as marcações das coordenadas geográficas dos locais prováveis de transmissão dos 85 casos autóctones. Nas Figuras 16 a 24, são destacados os setores censitários cujas áreas são coloridas segundo o ano de ocorrência (o tom mais intenso de uma mesma cor indica que o setor censitário foi antigido em mais de um ano) correspondentes aos LPT, ano a ano, ilustrando a progressiva expansão territorial da transmissão da hantavirose no DF no período de 2004 a 2012. Na Figura 25, observam-se os setores censitários com cores que indicam se houve repetição da transmissão em anos diferentes. Nos setores sem cores, não houve registro de transmissão de hantavirose. A Figura 26 apresenta duas curvas dos SC+: uma com todos os SC+ e outra com os novos SC+ de cada ano, expressando que os setores censitários incluídos a cada ano são quase todos novos. A tabela 7 mostra os 81 setores censitários com LPT (SC+) distribuídos por cada um dos 14 distritos, com a distribuição da população referenciada e do tamanho amostral. A média de população referenciada por SC+ foi de 430 habitantes, e variou de 11 a 846, enquanto a distribuição do tamanho amostral variou de 1 a 15 (ou 0,2 a 14,5 antes do arredondamento).

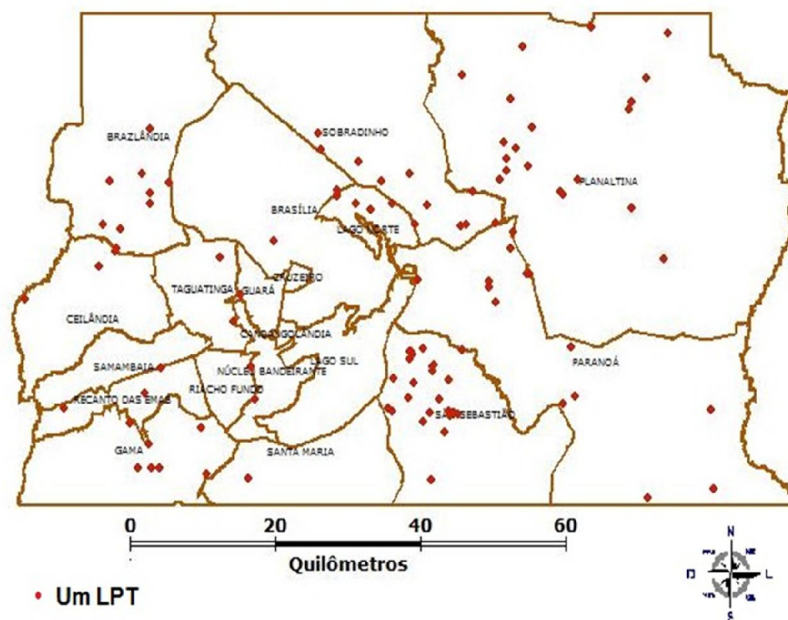


Figura 15. Locais prováveis de transmissão distribuídos nos 19 distritos (IBGE) no território do DF incluídos no projeto de soroprevalência da infecção humana da hantavirose

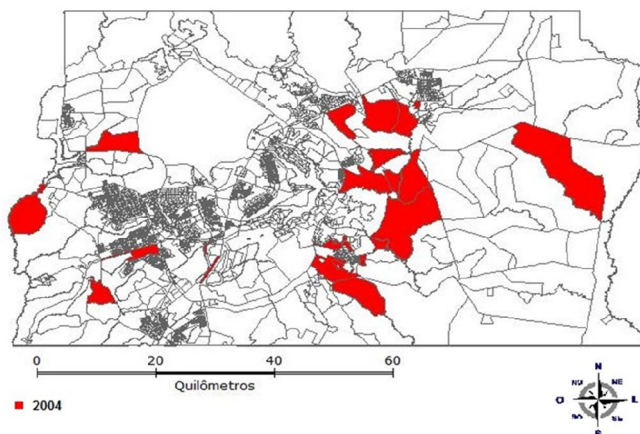


Figura 16. Setores censitários com um ou mais locais prováveis de transmissão de casos autóctones de hantavirose no ano de 2004, no território do DF

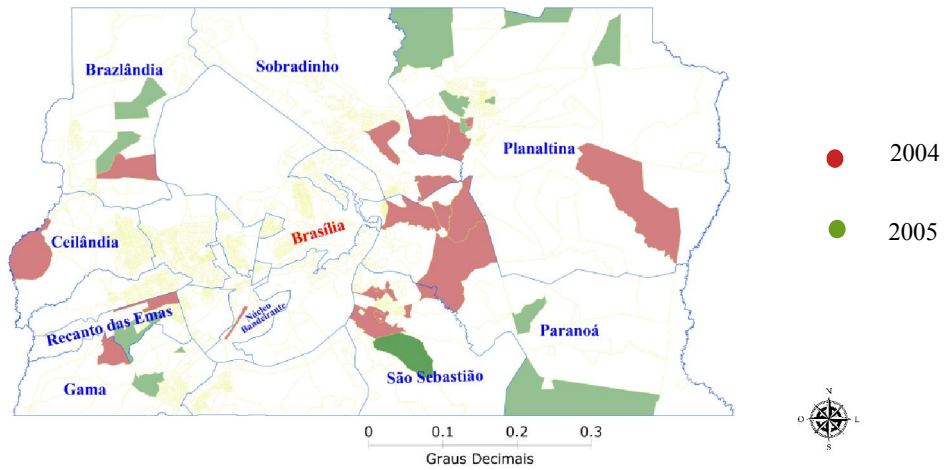


Figura 17. Setores censitários, segundo o ano (legenda de cores) mais recente do surgimento do LPT de hantavirose, DF, 2004 a 2005.

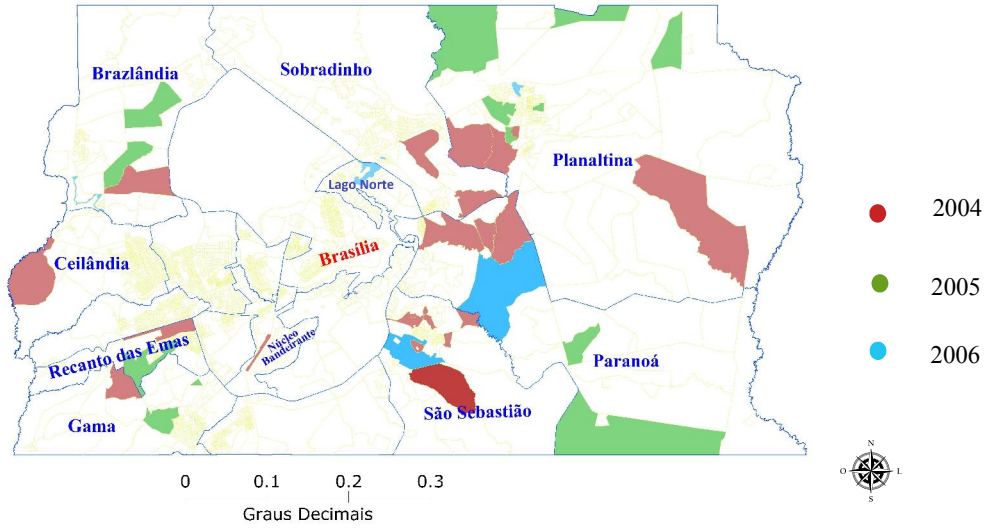


Figura 18. Setores censitários, com o surgimento do LPT de hantavirose. DF em 2006 com colorimento das áreas em azul claro, e os demais com colorimento de suas áreas, segundo o ano mais antigo do surgimento do LPT; DF 2004 a 2006.

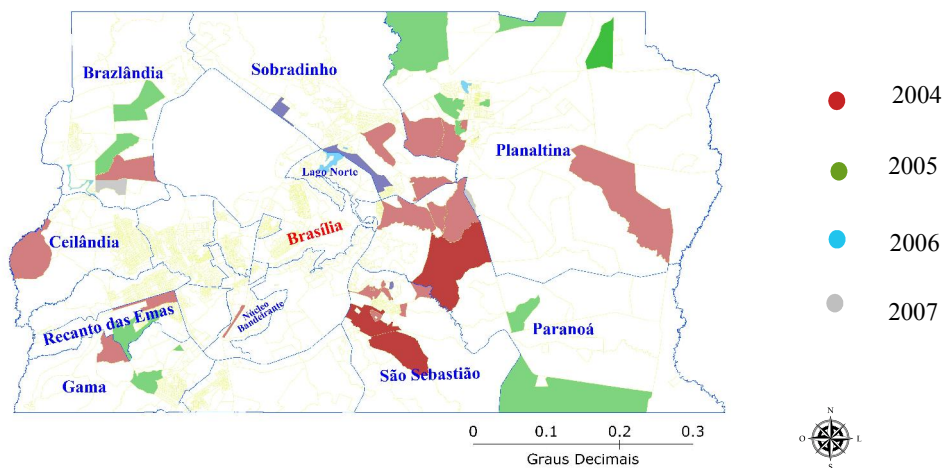


Figura 19. Setores censitários, com o surgimento do LPT de hantavirose. DF em 2007 com colorimento das áreas em cinza, e os demais com colorimento de suas áreas, segundo o ano mais antigo do surgimento do LPT; DF 2004 a 2007.

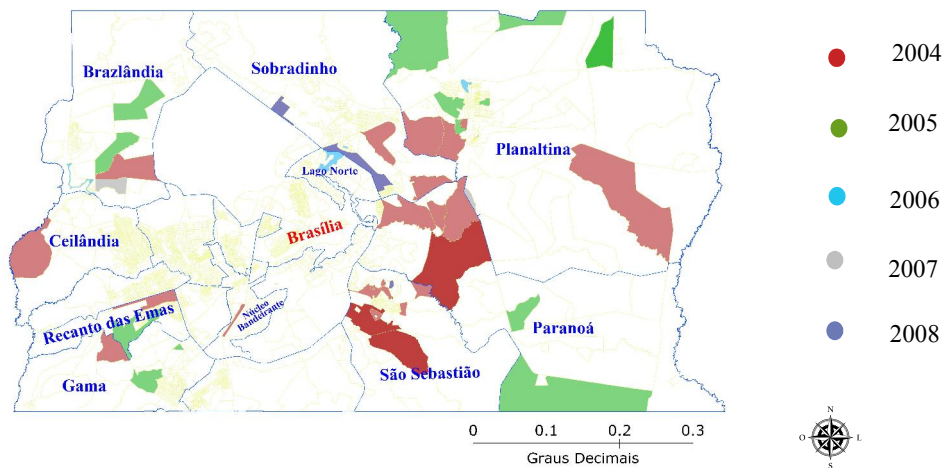


Figura 20. Setores censitários, com o surgimento do LPT de hantavirose. DF em 2008 com colorimento das áreas em azul escuro, e os demais com colorimento de suas áreas, segundo o ano mais antigo do surgimento do LPT; DF 2004 a 2008.

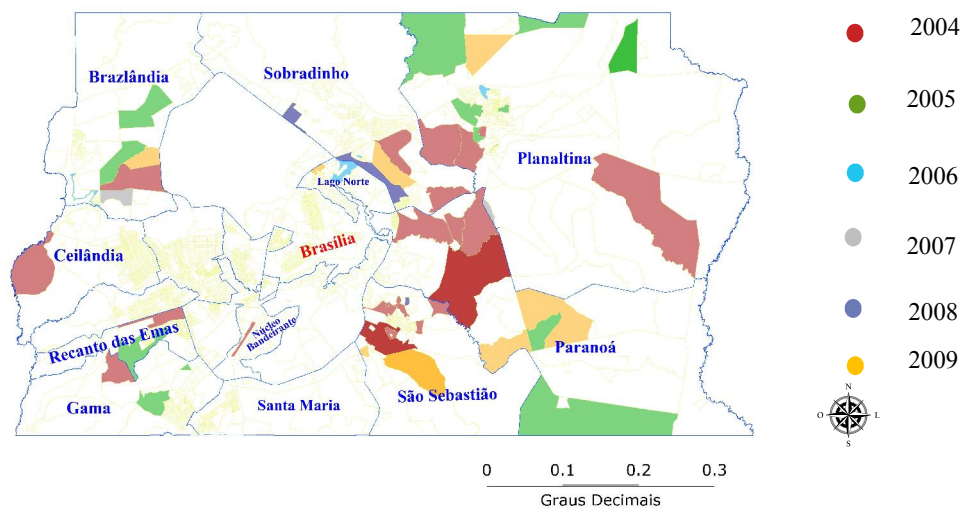


Figura 21. Setores censitários, com o surgimento do LPT de hantavirose DF em 2009 com colorimento das áreas em alaranjado, e os demais com colorimento de suas áreas, segundo o ano mais antigo do surgimento do LPT; DF 2004 a 2009.

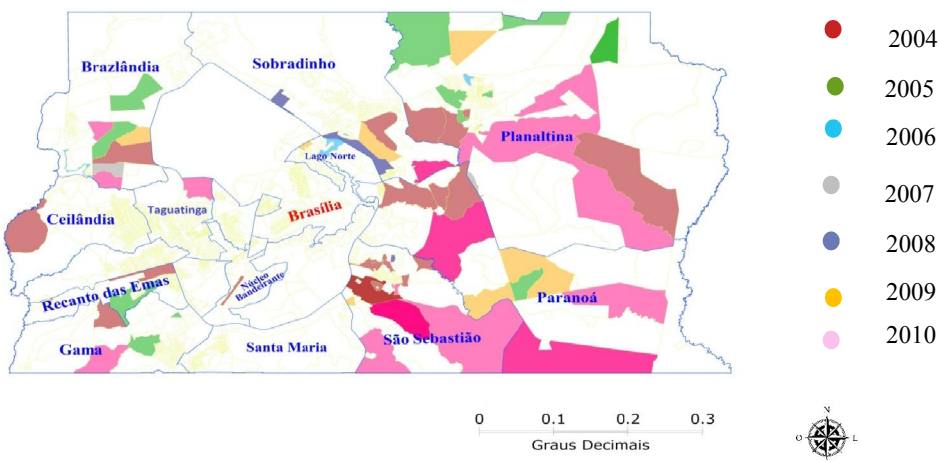


Figura 22. Setores censitários, com o surgimento do LPT de hantavirose DF em 2010 com colorimento das áreas em cor rosa, e os demais com colorimento de suas áreas, segundo o ano mais antigo do surgimento do LPT; DF 2004 a 2010.

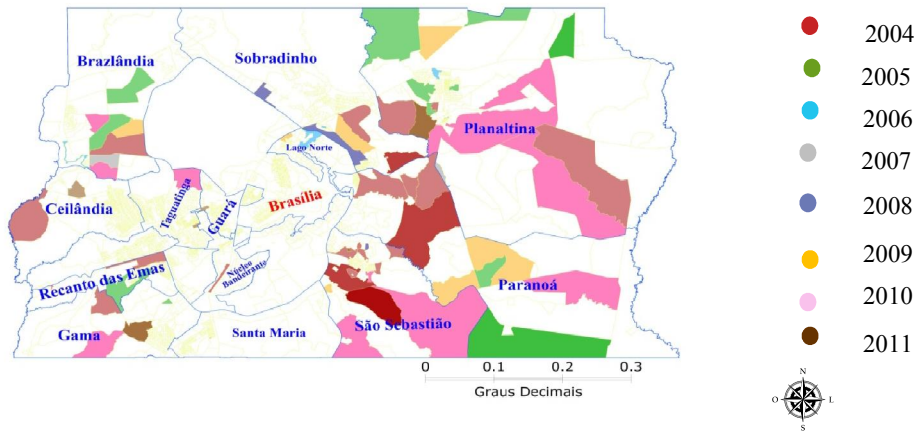


Figura 23. Setores censitários, com o surgimento do LPT de hantavirose. DF em 2011 com colorimento das áreas em marrom, e os demais com colorimento de suas áreas, segundo o ano mais antigo do surgimento do LPT; DF 2004 a 2011.

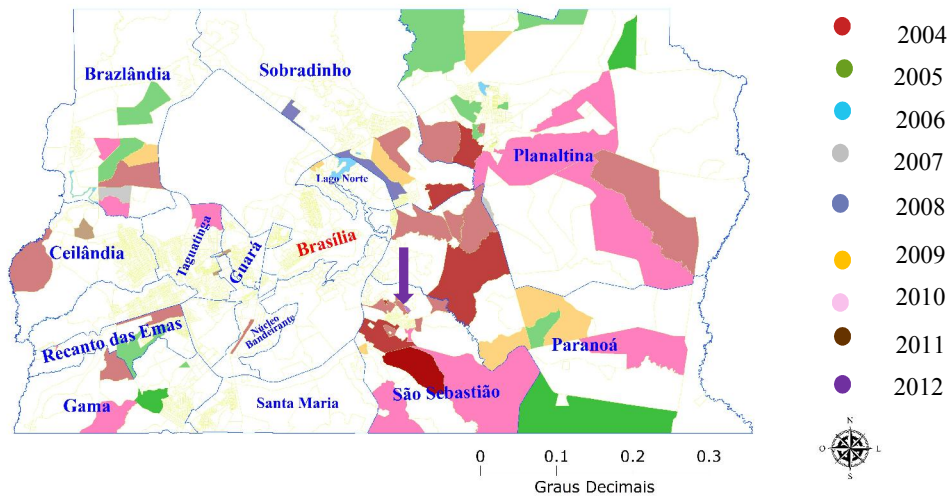


Figura 24. Setor censitário, com o surgimento do LPT de hantavirose. DF em 2012 com colorimento da sua áreas em violeta (também indicado por seta (↓), e os demais com colorimento de suas áreas, segundo o ano mais antigo do surgimento do LPT; DF 2004 a 2012.

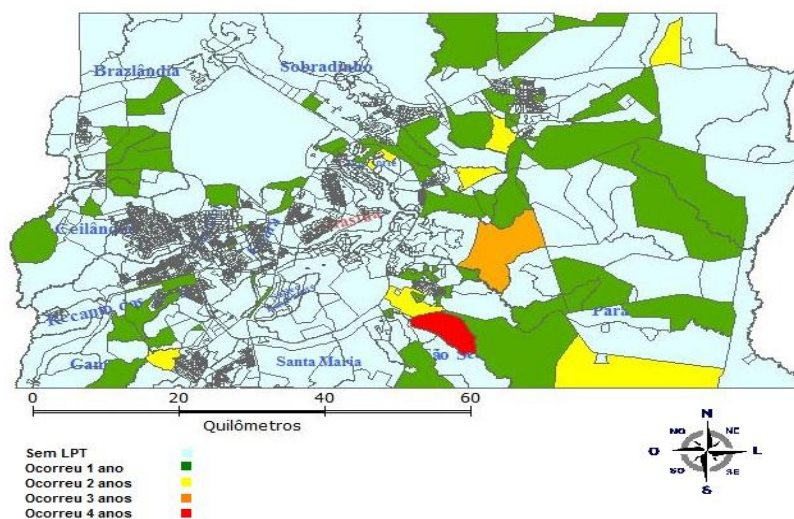


Figura 25. Setores censitários com um ou mais locais prováveis de transmissão de casos autóctones de hantavírose, assinalados com as cores representando a quantidade de anos de ocorrência da transmissão de cada setor, no território do DF

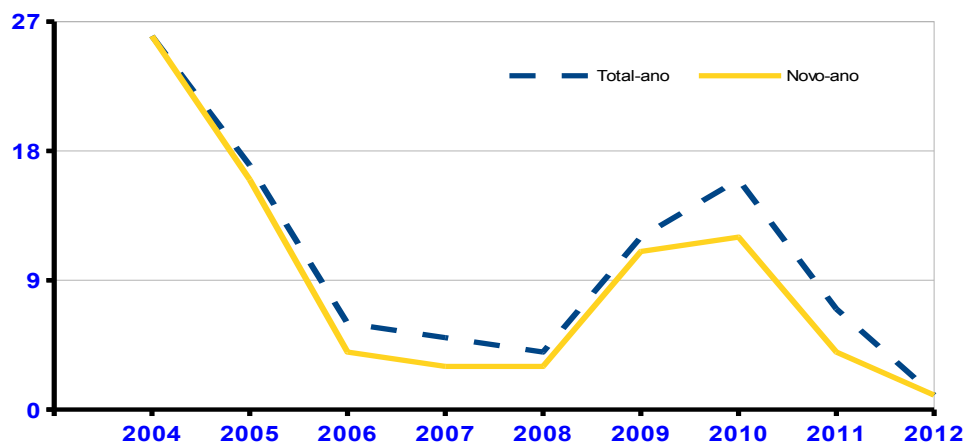


Figura 26. Quantidade de setores censitários com LPT e quantidade de novos setores censitários com LPT por ano, DF 2004 a 2012.

A Figura 27 apresenta os valores dos critérios calculados e os critérios pré-estabelecidos para o cálculo amostral. A soma da população com 10 anos ou mais de idade dos 81 setores censitários com LPT (SC+) gerou 34.838 habitantes. A frequência hipotética foi de 2,15%, os limites de confiança foram de $(\pm) 1,27 \%$ e o nível de confiança foi de 95%. A utilização desses valores nos referidos critérios na seção "tamanho de amostra" do software de cálculo amostral Openepi™ foi encontrado o tamanho amostral

de 494 pessoas. Com o acréscimo de 20% do tamanho amostral ajustado e a distribuição ponderada dos domicílios por cada setor censitário foram gerados números decimais para diversos setores. Nos casos dos setores com números decimais, aplicou-se arredondamento para os números inteiros imediatamente superiores, obtendo o montante de 631 domicílios sorteados. Durante as visitas, houve a perda de 274 domicílios, com 207 substituições e com 67 recusas. Foi coletada uma amostra de sangue de cada participante sorteado em 495 domicílios sorteados, representando uma amostra final totalmente aleatória, inclusive com o excesso de um participante.

Cálculo do tamanho amostral

População Referenciada:	34.858 hab.
Frequência hipotética:	2,15%
Limites de confiança:	(±) 1,27%
Nível de confiança:	95%
Tamanho amostral:	494 pessoas
Tamanho amostral ajustado:	631 domicílios

Figura 27. Quadro de valores com os critérios utilizados para o cálculo do tamanho amostral, com os ajustes de ampliação da amostra

Na Tabela 7, observa-se que, dos 4.358 setores censitários do DF, 81 (1,9%) possuíam pelo menos um dos 108 LPT identificados entre 2004 e 2012. Entre os 19 distritos (IBGE) do DF, 14 possuíam setores censitários com LPT (CS+). Os distritos de Planaltina e São Sebastião tinham o maior número de CS+, juntos correspondendo a 35 (43,2%) do total e acumulando mais de 13 mil habitantes elegíveis. Também se observa que quanto maior a população de elegíveis do distrito, maior a quantidade do tamanho amostral programada para os setores censitários de cada distrito. Os SC+ do tipo rural foram 47 (58%).

Tabela 7. Quantidades de setores censitários, população de estudo e amostra agregada dos CS+ por distritos, DF, 2013

Distrito	Setores Censitários com LPT		Tamanho Amostral
	n	população*	
São Sebastião	18	7.340	103
Planaltina	17	6.040	86
Paranoá	9	3.450	49
Sobradinho	7	3.370	48
Brazlândia	8	3.245	46
Gama	6	3.088	44
Recanto das Emas	3	1.606	23
Lago Norte	3	1.285	18
Taguatinga	2	1.238	18
Núcleo Bandeirante	2	1.217	17
Ceilândia	2	970	14
Brasília	2	914	13
Santa Maria	1	615	9
Guará	1	460	7
Total	81	34.838	494

Na Tabela 8, observa-se que em nove participantes selecionados aleatoriamente encontrou-se anticorpos IgG específicos contra a proteína N recombinante do *Hantavirus* (IgG+), conferindo uma soroprevalência de 1,82%. O intervalo de confiança de 95% calculado foi de 0,60% a 3,00%. O participante com iniciais A.D.S (tabela 10) foi o único com IgG e IgM reagentes.

Na Tabela 8, o maior número de participantes IgG+ estavam nos grupos de idade de 35 a 44 anos e 55 a 64 anos, os quais representavam 21,8% e 10,9%, respectivamente. Nas idades de 10 a 24 anos e 45 a 54 anos não houve participante IgG+. A porcentagem de participantes IgG+ do sexo masculino foi de 77,8%. A amostra obtida tinha 50,5% de participantes femininos e 49,5% de masculinos.

Na Tabela 9, os sete ST+, dos nove participantes IgG+, estavam distribuídos em seis distritos do DF. Nessa tabela, observa-se a quantidade de IgG+ por SC+, o tamanho da população referenciada, a distribuição do

tamanho amostral calculado e a amostra obtida. Em quatro SC+, a amostra obtida foi distinta da calculada, porém, o tamanho final excedia a amostra previamente calculada em um participante.

A Tabela 10 destaca, entre as principais características dos participantes IgG+, as diferentes exposições rurais. Quatro desses participantes reagentes relataram sintomas compatíveis com hantavirose na sua forma SPH. Outros quatro não recordaram qualquer sintoma compatível com hantavirose. Esses dados correspondem a uma razão 1:1 de casos suspeitos de SPH com casos de infecção assintomática.

Oito participantes IgG+ relataram de 15 a 55 anos de múltiplos tipos de exposição rural, sendo que caminhar pelo mato e coletar vegetais foram as exposições mais homogêneas. As exposições dos participantes IgG+ foram muito variadas, excetuando-se um (A.M.B - Tabela 10), cuja única exposição relatada foi morar na área rural.

A Figura 28 apresenta os resultados dos cálculos para construção das amostras e as quantidades das amostras obtidas, detalhando perdas e substituições.

Na Figura 29, são apresentadas as principais posições de exposições dos participantes IgG+, havendo a proximidade de seis deles com áreas de conservação ambiental. Na figura 30, destacam-se as principais exposições, de quatro participantes IgG+, próximas à Estação Ecológica das Águas Emendadas.

Tabela 8. Número de participantes selecionados aleatoriamente e aqueles IgG+ por sexo e grupo de idade

Grupos de idade (anos)	Participantes			IgG reagente		
	Feminino	Masculino	Total	Feminino	Masculino	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
10-14	19 (7,6)	14 (5,7)	33 (6,7)	-	-	-
15-24	41 (16,4)	41 (16,7)	82 (16,6)	-	-	-
25-34	47 (18,8)	48 (19,6)	95 (19,2)	-	2 (100,0)	2 (22,2)
35-44	58 (23,2)	50 (20,4)	108 (21,8)	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (33,3)
45-54	35 (14,0)	42 (17,1)	77 (15,6)	-	-	-
55-64	27 (10,8)	27 (11,0)	54 (10,9)	-	3 (100,0)	3 (33,3)
65 or +	23 (9,2)	23 (9,4)	46 (9,3)	-	1 (100,0)	1 (11,1)
Total	250 (50,5)	245 (49,5)	495 (100,0)	2 (22,2%)	7 (77,8%)	9 (1,8)

Observação: comparando amostra obtida com a Pirâmide 2010 (anexo A) foi maior nos três grupos de menor idade (10 a 34 anos), em valores de 3,4% a 4,8%; e menor nos quatro grupos de maior idade (35 anos ou mais), em valores 2,7% a 3,4%. Quanto ao sexo a variação foi 1,7% a mais de mulheres.

Tabela 9. População, tamanhos amostrais calculados e coletas de sangue humano dos elegíveis dos Setores Censitários e respectivos distritos, discriminados os com participantes IgG+

Distrito* Setor Censitário**	IgG (+)	Pessoas com 10 anos de idade ou +		
		População	Amostra (n)	Amostras de Sangue
Gama – (sc 0207)	1	622	9	9
Taguatinga – (sc 0656)	1	695	10	10
Brazlândia – (sc 0077)	1	194	3	2
Planaltina – (sc 0188)	2	569	9	9
Planaltina – (sc 0292)	2	187	3	4
Ceilândia – (sc 0511)	1	575	9	8
São Sebastião – (sc 0137)	1	369	6	7
Outros 74 sc**	0	31.627	445	446
Total	9	34.838	494	495

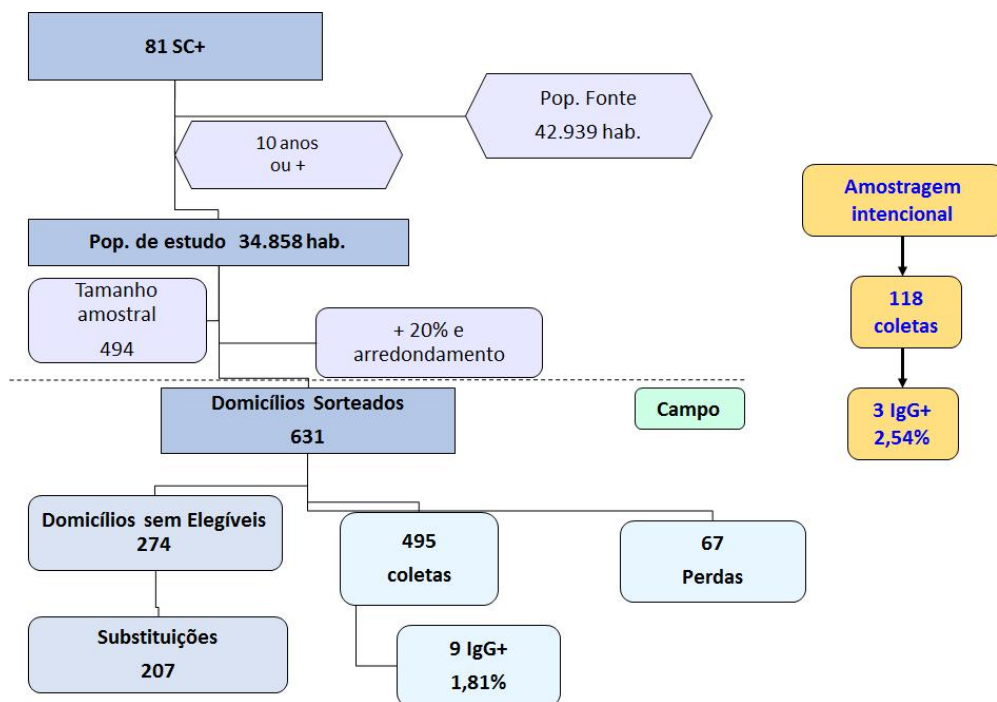


Figura 28. Algoritmo de representação das quantidades calculadas e obtidas para os componentes do plano amostral

Tabela 10. Principais características dos participantes com sorologia reagente para pesquisa de IgG específico para hantavirose (IgG+) na área de estudo, Distrito Federal, 2014-15³

Participantes IgG+	1 M.M.R.N	2 F.G.S	3 A.D.S	4 C.A.G	5 J.B.S	6 T.A.S	7 E.V.F	8 A.M.B	9 H.M.B
Sexo	F	F	M	M	M	M	M	M	M
Idade (anos)	44	39	58	29	65	26	39	60	55
Cidade ¹	São Sebastião	Planaltina	Planaltina	Planaltina	Planaltina	Brazlândia	Ceilândia	Taguatinga	Gama
Ocupação rural ² (anos)	38	26	30	15	55	16	21	NÃO	45
Tempo morando no DF ² (anos)	6	8	4	15	49	16	20	10	42
LPT ³ próximo	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
2º IgG ⁴	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
Outras UF ⁵	GO-PE	PI	GO-PA-MG	GO	DF-GO	NÃO	DF-PI-TO	NÃO	GO-PE-BA
Ano do LPT ⁶	2004 2005 2010	2009	2009	2005 2007	2005 2007	2005	2004	2010	2005 2011
Ver Roedores ⁷	++11	++	+	+	++++	+	+++	NÃO	++++
Limpar paiol ⁸	+	NÃO	++	+	+	+	++++	NÃO	++++
Deitar no capim	NÃO	NÃO	+++	NÃO	++++	NÃO	++++	NÃO	++++
Andar no mato	++++	++++	++++	++	++++	++++	++++	NÃO	++++
Coletar vegetais	++++	+++	+	+		++++	++++	NÃO	++++
Dispneia ⁹	2008	NÃO	2014	NÃO	Febre Mialgia	NÃO	2008	NÃO	2012
Renda ¹⁰ < 2,5 mil	SIM	SIM	SIM	SIM	-	SIM	SIM	NÃO	SIM
Residência rural	Peri-urbana	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM

³ 1- Distrito do DF (IBGE) onde estava o setor censitário de exposição mais próxima do participante; ² – quantidade de anos que o participante esteve exposto a ocupação rural ou residência rural no DF; ³- Se o LPT do participante estava localizado no mesmo setor censitário de residência; ⁴- Se houve outro participante IgG+ no mesmo setor censitário; ⁵- Unidades Federadas onde o participante teve qualquer tipo de exposição rural. DF inclui outras localidades do DF; ⁶- anos de ocorrência de casos no LPT de exposição do participante IgG+; ⁷- em áreas rurais; ⁸- Inclui qualquer tipo de edificação rural possivelmente infestada por roedores; ⁹-Ano da ocorrência de febre, mialgia e dispneia, indicando um com sintomas sem dispneia; ¹⁰- renda inferior a dois mil e quinhentos reais mensais; ¹¹- Intensidades: leve (+); moderado (++); frequente (+++); intenso (++++).

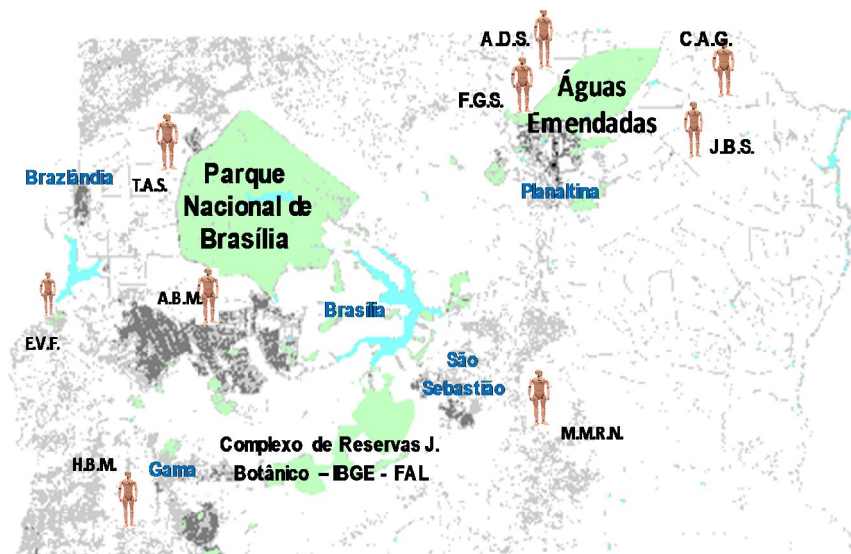


Figura 29. LPT principal dos participantes IgG (+) no DF

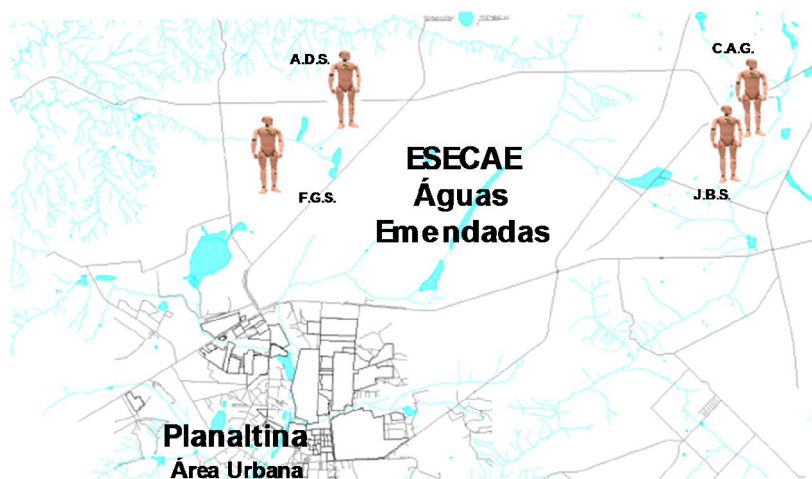


Figura 30. LPT principal dos participantes IgG (+), próximos ESECAE (Esação Ecológica de Águas Emendadas)

9.3 Soroprevalência da infecção pelo *Hantavirus* com a amostragem não probabilística

A Tabela 11 contém a distribuição da amostra não probabilística por sexo e grupo de idade, com predomínio de pessoas do sexo masculino e nas idades de 15 a 44 anos. Os participantes IgG+ representaram 2,7% do

total de participantes, sendo todos masculinos e predominando no grupo etário de 55 a 64 anos.

Tabela 11. Grupo de idade e sexo dos participantes com seleção não probabilística, discriminados (incluídos) os IgG* reagentes DF 2014-2015.⁴

Grupo de Idade (anos)	Participantes**			IgG* reagentes		
	Feminino	Masculino	Total	Feminino	Masculino	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
10-14	2 (33,3)	4 (66,7)	6 (5,3)	-	-	-
15-24	4 (21,1)	15 (78,9)	19 (16,8)	-	1 (33,3)	1 (5,3)
25-34	7 (25,0)	21 (75,0)	28 (24,8)	-	-	-
35-44***	8 (23,5)	26 (76,5)	34 (30,1)	-	-	-
45-54	1 (11,1)	8 (88,9)	9 (8,0)	-	-	-
55-64	2 (15,4)	11 (84,6)	13 (11,5)	-	2 (66,3)	2 (15,4)
65 ou mais	-	4 (100,0)	4 (3,5)	-	-	-
Total	24 (21,2)	89 (78,8)	113 (100)	-	3 (100,0)	3 (2,7)

9.4 Casos de hantavirose do DF encontrados durante as diligências a campo

Durante as diligências de campo, os pesquisadores foram abordados por pessoas que foram casos confirmados de hantavirose entre 2004 e 2013. Além disso, encontraram familiares de alguns que faleceram ou se mudaram. Três se apresentaram para fazer novamente a sorologia Elisa para infecção para hantavirose, mas dessa vez com pesquisa de IgG, já que, segundo os bancos de dados, os diagnósticos detectaram anticorpos IgM.

A seguir, apresentamos as situações experimentadas e os encaminhamentos realizados nas diligências de campo, quando a equipe de pesquisa se deparou com os relatos de casos. Os casos são referidos com as iniciais de seus nomes seguidas do ano que apresentaram a hantavirose.

O JFM2004 adoeceu em 2004 por hantavirose, e o endereço em que residia, em Sobradinho dos Melos, Paranoá, DF, foi sorteado. A filha e a

⁴ * - IgG – imunoglobulina da classe G – pesquisada no soro de participantes com o testes de ensaio imunoenzimático. ** - Houve 118 participantes, dos quais cinco não houve registro da idade. *** - Neste grupo de idade houve um participante com teste de IgG inconclusivo

sogra de JFM2004 ainda residiam nessa casa, tendo sua filha sido sorteada neste projeto para sorologia IgG, cujo resultado foi não reagente. No bairro João Cândido em São Sebastião, DF, encontramos o caso JVB2008, e os pais e a filha da paciente DQU2004, que foi um dos óbitos índices do surto de 2004. Na Vila do Boa, em São Sebastião, DF, encontramos dois colegas de trabalho do caso ASL2004, que também foi um dos óbitos índices do surto de 2004. Ambos pediram para fazer a sorologia IgG do projeto e os resultados foram não reagentes. Em Brazlândia, DF, encontramos o caso OJSA2007, próximo à localização da empresa onde foi seu LPT, trabalhando numa distribuidora de hortaliças como ajudante de armazenagem e transporte.

Em Sobradinho, DF, encontramos o caso PTLP2006 na sua casa, onde mora com os pais e com esposa, que foi sorteada neste projeto para sorologia IgG cujo resultado foi não reagente. Todos moradores do setor censitário do endereço de PTLP2006 sorteados neste projeto tiveram a sorologia IgG não reagente. PTLP2006 pediu para fazer a sorologia IgG do projeto e o resultado foi reagente.

Em uma propriedade rural do Paranoá, DF, às margens da estrada DF-295 (PAD-DF), encontramos o caso JPS2005 que aceitou fazer a sorologia IgG deste projeto e o resultado foi reagente. Uma casa nessa propriedade foi sorteada neste projeto e a sorologia IgG da sorteada foi não reagente.

No bairro São Gabriel, em São Sebastião, DF, encontramos o caso FLPF2011, que pediu para fazer a sorologia IgG do projeto e o resultado foi reagente. Queixava-se de desconforto respiratório e a encaminhamos para o serviço de pneumologia da SES-DF, onde está sob acompanhamento clínico ambulatorial. Seu esposo pediu para fazermos a sua sorologia IgG, que foi não reagente. Entre os sorteados do setor censitário desse caso, houve um participante deste projeto, MMRN, com sorologia IgG reagente.

No Núcleo Rural Ponte Alta de Cima Sul, as margens da rodovia DF-290, encontramos a viúva do caso GDF2011. Entre os sorteados do setor censitário do LPT deste caso, o participante HMB, cunhado do caso, fez a

sorologia IgG deste projeto e foi **reagente**. A propriedade onde está a casa de HMB é próxima da propriedade e do LPT de GDF2011.

No Núcleo Rural Quintas do Vale Verde, próximo à Estação Ecológica de Águas Emendadas, às margens da rodovia DF-128, sorteou-se casa cujos moradores viviam em condições muito precárias, motivo pelo qual fizemos requerimento à atenção primária em saúde da região para prover apoio social considerando a idade avançada do casal, que pareciam ser caseiros. A referida casa era o LPT do caso SSF2009 e os moradores atuais desconheciam o fato. Um deles foi sorteado e a sorologia IgG foi **não reagente**. Entre os demais sorteados do setor censitário do LPT do caso SSF2009, o participante ADS fez as sorologias IgG e IGM deste projeto e ambas foram **reagentes**.

A casa onde residia o caso ISR2004 foi sorteada. Os familiares relataram o falecimento do tio, 15 dias antes de ISR2004 falecer. Apesar de não ter sido suspeito de hantavirose e de ter, na declaração de óbito, recebido diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, o relato da evolução do caso correspondeu a SPH. A casa atualmente não está habitada, tendo sido transformada em um depósito. Os pesquisadores dialogaram com o proprietário, que relatou não conseguir contratar trabalhadores para residir nem para trabalhar em sua propriedade há alguns anos. Os atuais moradores da região ainda se recordam, com detalhes, do ocorrido. No setor censitário do LPT de ISR2004, o participante EVF fez a sorologia IgG deste projeto e foi **reagente**. Sua casa e seu LPT são distantes do LPT de ISR2004, e EVF, morador há décadas da região, desconhecia o caso.

Quatro (0,6%) casas sorteadas para a seleção de participantes do projeto, entre os 631 domicílios sorteados, tiveram relação direta com os casos de hantavirose do DF do período de 2004 a 2013. Três como residências de caso e uma como LPT.

10. DISCUSSÃO

10.1 Casos de hantavirose atendidos no DF

De 2004 a 2013 os casos confirmados de hantavirose atendidos no DF foram apresentadas em duas tabelas com maior ou menor desagregação por grupos etários. A primeira mostrando que os casos predominaram em adultos jovens do sexo masculino e a segunda que entre os adultos jovens, aqueles com idade entre o fim da adolescência e o 34 anos, tem o maior número de casos.

Observa-se elevada quantidade de casos autóctones no DF entre os moradores do DF. Ainda se vê que alguns autóctones do DF residiam em outras unidades federadas, porém, relativamente, foram atendidos muitos casos de hantavirose de Goiás, cuja autoctonia provável foi naquele estado, indicando que, ao invés dos visitantes adoecerem no DF e procurarem o atendimento nessa UF, os visitantes com hantavirose procuraram o DF já doentes. Grande quantidade de casos ficam sem o LPT definido, representando uma perda aproximada de 20% de informações quanto aos locais de transmissão. Isto indica a deficiência da investigação epidemiológica tanto para os moradores de outras UF atendidos no DF, como para os moradores do próprio DF. Pode ser uma deficiência operacional, mas também pode decorrer de falta de confiança da população para informar seus dados para equipe de saúde.

O coeficiente de incidência acumulado em 10 anos, reitera a condição identificada em 2004, em que o DF teve coeficiente de 1,343 por 100 mil habitantes, configurando-se como a unidade federada com maior incidência entre as 11 unidades onde incidiram casos, naquele ano segundo informe do Ministério da Saúde (Brasil, 2005). Em 2005, houve um pequeno aumento do número de casos no país e, novamente, o DF teve o maior coeficiente de incidência, com 0,686 por 100 mil habitantes (Brasil, 2005). No período de 2001 a 2011, o coeficiente de incidência acumulado no Brasil foi 0,08 (Pinto Jr, 2014). Até 2009, no DF, registrou-se 5,6% dos casos de

hantavirose do país (Brasil, 2013). A distribuição dos coeficientes de incidência por grupos de idade e sexo encontrados para o DF, neste estudo, indica que o risco dos adolescentes masculinos, que já se encontram na segunda metade da adolescência e os adultos masculinos que recém saíram da adolescência é expressivamente maior que os demais grupos. Isto pode indicar uma necessidade de uma abordagem dirigida para este grupo, em especial quanto a educação em saúde e também para a captação precoce de formas graves.

No Brasil, no ano de 2004, o coeficiente de incidência foi 0,092 por 100 mil habitantes. Os coeficientes de incidência anuais médios para o Chile, considerado o mais endêmico nas Américas, e para os Estados Unidos, foram de 0,29 e 0,009, por 100 mil habitantes, respectivamente (Manigold e Vial, 2014) colocando o Brasil em uma posição intermediária. Em 20 anos, desde o surto de 1993 em Four Corners, foram confirmados nos Estados Unidos 624 casos de SPH espalhados em 34 estados (Knust e Rollin, 2013). Entre 1995 e 2008, foram registrados 750 casos de SPH na Argentina (Martinez et al., 2010) e com a população média de 1995 e 2005 (Argentina, 2015) estima-se o coeficiente em 1,95 por 100 mil habitantes. Na Argentina, a incidência acumulada em 10 anos aparenta ser mais de 20 vezes maior que no Brasil. Assim, a incidência de casos autóctones acumulada em dez anos no DF equivale às áreas mais afetadas por SPH nas Américas, e, portanto, no mundo.

Em 2004 e em 2005, no Brasil, o grupo de idade de 20 a 49 anos correspondeu a 67,7% e 70,0% dos casos confirmados de SPH, respectivamente (Brasil, 2005). Entre os autóctones do DF, repete-se o que foi observado para todos os atendidos no DF, quanto ao grupo de idade menor de 10 anos, no qual não houve casos confirmados de SPH. De 1993 e 2009, dos 1.169 casos confirmados de SPH no Brasil, apenas 19 (1,6%) tinham idade inferior a 10 anos. No Brasil, de 1993 a 2009, o percentual de casos de SPH do sexo masculino foi de 80% (Brasil, 2013). Isto denota outra similaridade do padrão local com o nacional. Na Argentina, houve predomínio de casos de SPH no grupo de idade de 20 a 29 anos, e entre os menores de

10 anos, houve pouco mais de 20 casos de SPH, representando menos de 2,5% do total (Martinez et al., 2010). A ausência no DF de detecção de doença no grupo etário com menos de 10 anos de idade (Dusi et al., 2016) sugere que este grupo pode ser resistente à infecção ou que as formas inaparentes ou subclínicas predominem neste grupo.

As curvas de casos confirmados autóctones, entre moradores no DF e atendidos no DF tem formatos equivalentes: as três são bimodais, quanto aos anos, com picos em 2004 e em 2010, com bastante destaque para o ano de 2004 (Fig. 1), indicando em mais uma dimensão, o tempo, que a pequena parcela de atendidos que não é moradora estava no mesmo contexto de transmissão dos moradores e dos autóctones. A quantidade de casos no DF naquele ano foi equivalente ao que havia sido registrado em todo o Brasil, entre 1993 e 2000 (Figueiredo, 2001). Evidenciou-se que o registro de casos no DF se iniciou em 2004. Nos Estados Unidos, foram encontrados mais de 30 casos na década que antecedeu ao surto de Four Corners (Zaki et al., 1996). É possível que já houvesse casos de hantavirose em anos anteriores a 2004 no DF, porém estes não foram diagnosticados.

Na Europa, a hantavirose tem um padrão temporal cíclico particular, com as regiões boreais apresentando um aumento de incidência a cada três anos (Vaheiri et al., 2012). O comportamento bimodal da curva da figura 1 pode indicar que a ocorrência no DF venha a ser cíclica.

As médias mensais dos casos confirmados atendidos no DF, entre 2004 e 2013, indicam que houve incidência em todos os meses do ano, sendo que nos meses de abril a agosto as médias mensais são pelo menos duas vezes maiores que nos outros meses, configurando um caráter sazonal. O clima do DF, e cercanias, é caracterizado por duas estações, de chuva e de estiagem (Gonçalves, 2009), observando-se uma incidência crescente da hantavirose no final do período das chuvas e alcançando o pico durante a seca. Em um estudo que delimitou o território do estado de São Paulo de acordo com regiões climáticas, encontrou-se também incidência sazonal da hantavirose (Donalisio 2008). Em outro estudo, por regiões do Brasil, não se encontrou relação com sazonalidade (Pinto Jr., et al., 2013), porém, a

distribuição geográfica utilizada agregava paisagens distintas que possuíam contextos climáticos diferentes. Na região Centro-Oeste, por exemplo, o DF e Mato Grosso apresentam padrões climáticos muito distintos. Na Argentina, o inverno foi a estação com menor ocorrência de casos (13,2%), enquanto para as demais estações, a ocorrência variou de 23,1% a 35,0%, sendo maior na primavera (Martinez et al., 2010). No norte da Europa, a ocorrência da FHSR predomina no verão (Vaheri et al., 2013).

A residência dos casos confirmados atendidos no DF em outra UF foi expressiva. Sendo o DF o território que abriga a capital da república, Brasília, a atração para migrações internas de população humana, gerou um cinturão de cidades na fronteira com centenas de milhares de habitantes, que em grande parte frequentam o DF quase que diariamente. Na prática, pode-se sugerir que este enorme contingente vive no DF e apenas dorme fora do DF.

Uma fração dos casos assumidos como autóctones também tinha LPT em outra UF. Desta feita, mostra-se o fluxo inverso, quando moradores do DF tem autoctonia em Goiás. Aproximadamente 3/4 dos casos foram certamente autóctones, entre os que informaram seus LPT.

Segundo as informações coletadas preliminarmente, a incidência de hantavirose humana, segundo a característica territorial do local provável de transmissão, pelo relato inicial dos doentes nas investigações epidemiológicas no Distrito Federal, predominou nas áreas rurais, ainda que a área urbana seja referida por mais de 10% dos doentes. No Brasil, de 1993 a 2009, 48,3% dos casos viviam na zona rural e 46,2% na urbana, e as investigações indicam que a maior parte das pessoas (cerca de 75%) se infectou em meio rural. A revisão de dezenas de publicações permitiu reconhecer que a infecção pelos *Hantavirus* pode ser encontrada em muitos animais, porém os pequenos roedores cumprem o papel epidemiológico da transmissão para os seres humanos, sendo que os silvestres conferem o caráter rural para a transmissão da forma SPH, e urbanos e silvestres conferindo o caráter ambivalente para a FHSR na Ásia e Europa, apesar de que inicialmente se acreditasse que a transmissão desta forma era

eminentemente rural (Jonsson et al., 2010) (Manigold e Vial, 2014). Houve equivalência da intensidade de atividades de lazer, trabalho e domésticas, nas informações obtidas com os casos confirmados. Ainda entre os casos confirmados no Brasil, cerca de 50% trabalhavam com agropecuária (Brasil, 2013).

A febre, a dispneia e a mialgia foram registradas em elevado percentual de doentes do DF. A dispneia, a insuficiência respiratória aguda, os sinais hemorrágicos e o choque circulatório acometeram percentual expressivo dos doentes. O caráter de gravidade da casuística registrada no sistema de informação do DF, incluídas as manifestações respiratórias graves, demonstra que a forma de hantavirose registrada no DF é a da síndrome pulmonar (SPH). Houve 12 casos com registro de insuficiência renal, porém todos estes também apresentaram insuficiência respiratória ou dispneia. A insuficiência renal aparece em cerca de 20% dos casos registrados no Brasil, de 1993 a 2006 (Elkhoury et al., 2012). Estas informações permitem presumir que os casos com insuficiência renal no DF tenham sido complicações tardias próprias dos fenômenos pré-renais (Sheedy et al., 1954) (Vaheri et al., 2012). Entretanto deve-se atentar para as confirmações de FHSR nos Estados Unidos (Knust e Rollin, 2013).

Observa-se que São Sebastião foi a cidade com o maior número de moradores atingidos e com elevada letalidade. Planaltina e o agrupamento de cidades de Goiás do entorno Sul aparecem em segundo lugar. A letalidade aparece bastante variada, maior em Brazlândia.

A taxa de letalidade da hantavirose acumulada no DF apresenta-se com dimensão semelhante à letalidade desta doença no Brasil, no período de 1993 a 2009, que foi de 42% (Brasil, 2013). A taxa letalidade nos Estados Unidos, de 1993 a 2009, foi de 35% (Macneil et al., 2009). A taxa de letalidade na Argentina foi de 25,8%, no período de 10 anos (Martinez et al., 2008). A letalidade no Panamá foi de 10% e no Chile foi reduzida de 60% para 30% (Manigold e Vial, 2014). Por outro lado, a letalidade da FHSR variou de 5 a 10% (Manigold e Vial, 2014). Na figura 10, vê-se a letalidade maior entre as

mulheres, apesar da menor quantidade de óbitos. Na tabela 6, observa-se que a letalidade não oscila muito entre os grupos de idade.

Entre os sintomas, sinais e síndrome clínicas registrados entre os casos confirmados que evoluíram para óbito, a dispneia e a insuficiência respiratória aparecem em elevado percentual relativamente aos total de casos.

A diferença da letalidade entre as regiões pode ser afetada pela maior virulência de algumas espécies de *Hantavirus* (Jonsson et al, 2010). Outro fator que pode influir é o espectro clínico da hantavirose, que inclui desde formas inaparentes até falência cardio-respiratória e o óbito (Vaehri et al., 2012). Considerando que 90% dos óbitos por SPH ocorrem nas primeiras 48 horas desde o início dos sintomas (Manigold e Vial, 2014), a diferença na qualidade da assistência deve ser lembrada.

No Brasil, as experiências exitosas de atuação consciente das equipes das UBS quanto às ações de vigilância em saúde talvez estejam restritas a alguns poucos territórios (Teixeira e Sola, 2006). A atuação remota da vigilância epidemiológica em relação aos territórios dos eventos, estimulada pelos registros da assistência à saúde, disponíveis cada dia mais intensamente com as facilidades dos recursos tecnológicos, conferindo um caráter cartorial à vigilância, tem se consolidado em detrimento do trabalho de campo. O fato de ser uma atividade onerosa, que requer transporte adequado e profissionais treinados, que compõem quadros institucionais estáveis de fatores humanos (recursos humanos), parece se opor às diretrizes das políticas públicas nas últimas décadas, voltadas para o estado mínimo, atuando com o estrangulamento operacional das atividades

10.2 Soroprevalência da infecção pelo *Hantavirus*

A soroprevalência de infecção pela hantavirose nos SC+ do DF apresentou-se aparentemente baixa. Entretanto, o percentual encontrado aproxima-se do valor que foi aferido em estudo de prevalência da região

Andina do Chile, de 2,15%, tida com uma região de elevada incidência de hantavirose naquele país (Frey et al., 2003) (Manigold e Vial, 2014).

Para obtenção da amostra foram considerados o processo de sua seleção e seu tamanho com a finalidade de resguardar a fidedignidade dos resultados e, potencialmente, as comparações. Os critérios utilizados para a obtenção do tamanho da amostra foram estabelecidos segundo à perspectiva de análise de um conjunto de setores censitários escolhidos pelo critério de serem territórios com identificação de transmissão de hantavirose. Portanto, não houve sorteio de setores censitários, mas a escolha de setores censitários para compor um universo de pessoas expostas.

Essa escolha foi dirigida, pois o conjunto de todos os setores censitários do DF (mais de quatro mil unidades) contém uma heterogeneidade extrema, quando consideradas as características de transmissão da doença, em especial de seus reservatórios biológicos. Isso é expresso pela pequena proporção de setores censitários com LPT, dos milhares de setores censitários do DF, o que se explica pelo elevado percentual de setores censitários que não têm as condições para a transmissão ambiental da SPH. Assim, os pesquisadores aplicaram a primeira restrição para o controle de vieses.

Os setores censitários escolhidos foram considerados como uma unidade de investigação, neutralizando a variabilidade de diversas características entre esses setores. Essa neutralização foi incrementada com a ponderação espacial da obtenção da amostra, segundo o tamanho populacional de cada setor censitário. Conseqüentemente, os pesquisadores assumiram que não haveria análise por setor censitário. Ou seja, haveria, apenas, análise para o conjunto dos setores censitários com LPT, reafirmando a preocupação de reduzir ao máximo a variabilidade das características da população de estudo.

A atenção com a homogeneidade amostral iniciou-se com a distribuição focal da SPH no DF, citada acima, e, em seguida, com a ausência, no período de estudo, de casos de hantavirose no DF em menores de 10 anos. Assim, optou-se por restringir a população fonte a partir da seleção exclusiva

dos setores censitários com detecção de LPT e da consideração apenas de pessoas maiores de 10 anos. Outra restrição utilizada foi relativa ao tempo de exposição dos moradores na medida em que os pesquisadores estabeleceram o período de seis meses como tempo mínimo de residência para reconhecer os elegíveis. Junto com a restrição aos setores censitários com LPT, os pesquisadores expressaram ênfase neste procedimento de controle de vieses. Mesmo este estudo sendo descritivo, os pesquisadores buscaram controlar os potenciais vieses, neste caso o viés de seleção, evitando-se selecionar quem não tinha exposição ou vulnerabilidade.

Para a frequência esperada, os pesquisadores encontraram apenas dois estudos com características de delineamento probabilístico. O estudo de Jardinópolis em São Paulo foi um estudo minucioso no delineamento amostral para população urbana, a qual se atribuiu um comportamento de práticas rurais, laborais ou de lazer. A população residente foi abordada sem delineamento probabilístico. Outra característica desse estudo foi a utilização de testes laboratoriais com amostras clínicas, sangue humano capilar, obtidas em punctura digital, armazenadas e transportadas em papel de filtro (Campos, 2003). O outro estudo foi com população residente em áreas rurais andinas do Chile, com direcionamento amostral para três áreas, sendo a andina aquela que tinha mais casos confirmados, recebendo análise específica. Nesse estudo, os exames foram com sangue venoso (Frey et al., 2003). As características do estudo chileno, quanto à fração andina, tiveram maior semelhança com o presente estudo, em especial pela abordagem à população residente em área rural, o que motivou a escolha da prevalência encontrada nessa área como critério de frequência esperada.

Sendo o valor arbitrado para 'frequência esperada' com dimensão de evento raro, fez-se necessária uma precisão que, quando aplicada à frequência esperada, não gerasse números racionais negativos. Isto é, buscou-se uma precisão que reduzisse a possibilidade de construção de um intervalo de confiança, que, matematicamente, incluísse números negativos ao calcular o limite inferior para a prevalência observada. Ou seja, como o limite inferior não pode ser inferior a zero, deu-se atenção para que o intervalo

de confiança observado tivesse reduzida possibilidade de ser assimétrico. Para tanto, arbitraram os limites de confiança com valor aproximado de 50% da frequência esperada, ajustando este valor segundo um tamanho amostral final com o valor mais próximo possível das centenas, para facilitar a condução operacional. Então aceitou-se um número para os limites de confiança com as casas decimais dimensionadas para que o tamanho final da amostra fosse com um valor próximo de alguma centena (200, 300, 400, 500, 600). Esta adaptação foi instituída para fins logísticos, incluída a obtenção de insumos segundo seu agrupamento (quantidade de tubos, quantidade de agulhas, etc.), reduzindo a complexidade administrativa de controle de estoque, levantamento de preços e movimentação financeira.

Não houve sorteio de setores censitários. A seleção dos setores, dirigida para os que possuíam LPT, contribuiu para elementos de homogeneidade, afinal, a transmissão rural ou periurbana da hantavirose (a forma típica nas Américas - SPH), determinada por seus reservatórios, ocasionou a compilação de quase 2/3 dos setores como rurais e dos demais como limítrofes das áreas rurais com as urbanas.

Houve o sorteio de domicílios e, em seguida, quando da localização e da abordagem local, o sorteio de um morador por domicílio, conferindo a condição de duas etapas com amostragens simples em cada uma delas. Não se pretendeu conhecer aspectos por setor censitário, ou por grupos de setores censitários, por razões de custo e operacionalidade, e, assim, evitou-se a utilização da amostragem estratificada.

Os propósitos do estudo foram dirigidos para os setores censitários com LPT globalmente considerados, e as possíveis heterogeneidades existentes entre esses setores, seja por idade, sexo, renda ou por condições sanitárias, foram reduzidas por três elementos: aleatoriedade na escolha do participante, as restrições (setor censitário com LPT, etc.) e a ponderação territorial, segundo o tamanho populacional de cada setor censitário.

Essa ponderação territorial pode induzir aos interlocutores e debatedores desta tese a confundir essa amostragem com a amostragem por conglomerados ou mesmo com a sistemática, esta como subtipo da anterior.

A utilização da amostragem complexa para esses tipos de técnicas foi minuciosamente discutida quanto à Pesquisa Mundial de Saúde (Szwarcwald e Damacena, 2008). A interpretação de que a ponderação territorial correspondeu à amostragem por conglomerado (ou sistemática ou estratificada) implica em aceitar que existe uma ampla variância entre os setores censitários não considerada pelos pesquisadores de nosso estudo, que, supostamente, negligenciaram os ajustes quando se neutralizou o efeito de delineamento ao atribuir-lhe o valor “1”.

A elevada precisão (limites de confiança com aproximadamente 1,27%) arbitrada pelos pesquisadores redundou em um tamanho amostral relativamente grande, com potencial suficiente para absorver variâncias dos dois estágios de sorteio.

Portanto, o valor “1”, aplicado ao critério “efeito de desenho”, neutralizou propositadamente sua influência no cálculo eletrônico para o tamanho amostral, pois entendeu-se que se tratou da combinação de dois procedimentos de amostragens simples para uma amostra com tamanho já amplo e ‘conservador’, quando aplicados os demais critérios de cálculo, potencialmente capaz de absorver as deformações que as variâncias principais pudessem provocar.

Quando a amostra obtida foi comparada com a distribuição da população do DF em sua pirâmide etária do censo de 2010, tanto por grupo de idade como por sexo, corrigidas segundo a restrição de menores de 10 anos, as diferenças foram inferiores a 5%, denotando que talvez não fossem necessários ajustes segundo esses componentes. A comparação da amostra obtida com a pirâmide populacional do DF, corrigida para maiores de nove anos, mostrou diferenças inferiores a 5% para os sete grupos de idade e para o sexo. Essa condição sugere que alguns aspectos de relativa homogeneidade foram assegurados matematicamente. As perdas, em cerca de 13,5%, foram absorvidas pelo incremento de 20% no número de participante a serem sorteados.

A discussão da Pesquisa Mundial de Saúde, realizada em 2003, quanto a delineamentos complexos de amostragem reafirmou a utilização

clássica da inferência estatística apenas para amostragens simples, a necessidade de calibração dos fatores naturais de expansão e a preocupação com a variância; porém, se referiu aos métodos por conglomerados, sistemática e estratificada, não considerando a combinação de duas amostragens simples (Szwarcwald e Damacena, 2008).

A amostra recebeu ajustes para ter a característica de plano amostral com procedimentos “sem reposição” – previsão de perda por receio dos elegíveis ou dos selecionados à coleta de sangue foi o principal motivo para esse ajuste. As substituições feitas foram de unidades domiciliares sem elegíveis, portanto, não se constituíram em verdadeiras unidades amostrais. As unidades sorteadas foram obtidas de listas de domicílios elaboradas no censo de 2010, havendo um intervalo de quatro a cinco anos entre a produção das listas e as atividades de campo deste projeto. Nesse período, muitos domicílios foram demolidos, desocupados ou tiveram seus moradores substituídos, o que ocasionou as inelegibilidades.

As perdas decorrentes de recusas não foram substituídas, respeitando-se a condição “sem reposição”. Essa opção se refere a conferir mesma probabilidade de participação para todos os elegíveis, e assegurar diversidade das unidades de observação. Com essa decisão prescindiram da independência entre as unidades sorteadas, proporcionada quando o sorteio é com reposição, mais adequada para os propósitos de inferência (Bolfarine e Bussab, 2005).

Por todo o exposto, entendeu-se que foi obtida uma amostra probabilística, representativa, conferindo fidedignidade dos resultados e das possíveis comparações.

Nos territórios de ocorrência da SPH, houve outros estudos de soroprevalência, sendo vários no Brasil. Em Nova Guataporanga, SP, em 1998, a soroprevalência foi de 5,2% (Katz et al., 2001). A soropositividade no Paraná foi de 2,4% (Raboni et al., 2012). No extremo sul e no oeste de Santa Catarina, as soropositividades foram de 2,3% e 1,97%, respectivamente (Pereira et al., 2012) (Souza et al., 2012). Em quatro cidades da rodovia Cuiabá-Santarém a soropositividade variou de 2,16% a 9,43% (Medeiros et

al., 2010). Em quatro cidades do Estado do Amazonas, a prevalência variou de 0,2% a 0,9% (Gimaque et al., 2012). Em todos estes estudos, as descrições de amostragem não são muito claras e sugerem terem sido usadas amostragem não aleatória.

Em 2001, na península de Azuero no Panamá, a prevalência em crianças de 4 a 10 anos foi de 9,2% (Armienet al., 2004). Em 1999, na Venezuela, encontrou-se 1,7% de prevalência (Rivas et al., 2003). Entre 2010, em Iquitos no Peru, a prevalência geral foi de 1,7%, sendo 2,2% entre os moradores urbanos e 1,1% entre os moradores rurais (CastilloOré et al., 2012 *apud* Firth et al., 2012). Em 2002, na Bolívia, a soroprevalência encontrada foi de 9,1% (Montgomery et al., 2012). Nestes estudos, as descrições de amostragem também sugerem serem não aleatórias.

As prevalências de infecção humana por *Hantavirus*, nos contextos de SPH, aparecem com valores muito variados nestes estudos. Entretanto, destaca-se que a grande maioria é menor que 10%, conferindo certa homogeneidade. Apesar dos cenários serem potencialmente muito distintos, nas últimas sete décadas, talvez estas soroprevalências acompanhem uma dinâmica mundial de manejo progressivamente mais agressivo das áreas rurais, em especial das áreas silvestres, resultando em ampla disseminação territorial (Bi et al., 2008).

O território do DF agrega a concepção vigente da antropização intensa nas áreas rurais, com alterações substanciais do habitat, favorecendo aos reservatórios de hantavirose. Contribuição relevante para as alterações ambientais decorreram da proliferação de espaços urbanos sobre a área rural e das atividades agropastoris, fenômeno de duração prolongada, anteriores à fundação de Brasília (Bredt et al., 2004) (Schenkel, 2002). Reafirmada após alguns anos por outros pesquisadores (Santos et al., 2011), esta condição é indicada mundialmente como um importante componente da intensificação e disseminação da hantavirose (Bi et al., 2008) (Kruger et al., 2015).

O equilíbrio, talvez alcançado entre os *Hantavirus* e os seus reservatórios, ainda parece distante para relação dos seres humanos com estes vírus, que se expressa pela proporção de gravidade da SPH (Pavlovski,

1966) (Mills e Childs, 1998). Esta situação talvez esteja projetando para o DF um prolongado período de baixas prevalências e muitos surtos graves de hantavirose, em novas áreas, e também nas já atingidas.

Os grupos de idade dos participantes IgG+ figuravam como adultos jovens e idosos, não se encontrando entre menores de 24 anos. Quanto ao sexo, identificou-se padrão distinto daquele presente nos dados de vigilância epidemiológica do DF, nos quais apareceu a incidência no masculino menor que o dobro do feminino (Dusi et al., 2016), enquanto no inquérito, o predomínio do masculino foi mais que o triplo do feminino. Por outro lado, a distribuição por sexo nesse estudo de soroprevalência é semelhante aos dados nacionais do Brasil (Oliveira et al., 2014), e do exterior: na Argentina, 78,8% dos casos de SPH foram do sexo masculino (Martinez et al., 2010). Esses dados sugerem muito maior exposição masculina aos cenários de intensa atividade dos roedores silvestres (Bi et al., 2008), que têm sido identificados como os principais reservatórios da hantavirose no Brasil (Suzuki et al., 2004).

Não haver participantes IgG+ em menores de 24 anos, parece corresponder às evidências de ausência de casos em menores de 10 anos no DF (Dusi et al., 2016). Talvez a concentração de casos e infectados em grupos de idade avançada sugiram que maior tempo de exposição contribua para a ocorrência de casos, de forma substancial.

Comparando os grupos de idade da amostra obtida com a pirâmide etária do DF, observa-se que a amostra foi maior nos três grupos de menor idade (10 a 34 anos), em valores de 3,4% a 4,8%; e menor nos quatro grupos de maior idade (35 anos ou mais), em valores 2,7% a 3,4%. Quanto ao sexo a variação foi 1,7% a mais de mulheres e 1,7% a menos de homens na amostra, quanto ao universo amostral. As diferenças podem ser resultantes de características dos 79 setores censitários dos quais se obteve a amostra, por diferir do conjunto da população da totalidade dos setores censitários do DF, em especial pelo predomínio de unidades rurais. As diferenças encontradas concentradas por segmento de idade podem refletir algum fenômeno demográfico de envelhecimento relativo da população no intervalo

de tempo entre o censo e o estudo de campo. Estas variações percentuais da amostra com o universo amostral indicam sucesso relativo da aleatoriedade.

Os sete setores censitários de exposição dos IgG+ corresponderam às exposições mais próximas destes participantes, que eram, possivelmente as exposições mais frequentes, sendo que apenas para uma participante, o setor censitário de exposição era diverso do setor de sua moradia, ainda assim, esse setor de exposição também é um SC+.

Verificou-se que a maioria dos participantes IgG+ tinham seus SC+ de exposição próximos a áreas de conservação ambiental, com concentração ao redor da Estação Ecológica das Águas Emendadas (ESECAE), na área rural de Planaltina, DF, um dos distritos do DF com mais casos detectados pela vigilância em saúde (Dusi et al., 2016). Pesquisadores estudaram exaustivamente os roedores nesta reserva com relevante presença do *Necromys lasiurus* (Rocha et al., 2011).

Convém verificar o quanto às perturbações ambientais no DF, tanto pelo incremento das atividades agrícolas, quanto pelo açado processo de ocupação urbana, não o fazem território de elevada receptividade à transmissão de hantavirose, comparado aos demais territórios do cerrado brasileiro, ou até mesmo a outras regiões das Américas.

10.3 Avanços e Aplicações Esperadas

A caracterização epidemiológica para a hantavirose autóctone no Distrito Federal, desde sua emergência em 2004, propiciou uma compreensão mais específica dessa doença no DF, indicando ser um território com receptividade diferenciada, exigindo atenção. Uma atenção mais dirigida para os jovens de 15 a 34 anos, levando em conta as atividades que perturbam a presença dos reservatórios da hantavirose em seus nichos, seja com as atividades agrícolas, seja com a expansão urbana.

A alta letalidade, não pareceu resultante de expressiva quantidade de casos não detectados, uma vez que este estudo encontrou baixa prevalência. Portanto, o esgotamento da capacidade assistencial das

unidades de saúde do DF combinada com a elevada virulência do patógeno são elementos que atuaram para esta alta letalidade, ou um desses fatores atuou separadamente.

A partir de uma abordagem descritiva, desde o ângulo do espaço, com aspectos peculiares dos setores censitários com LPT de hantavirose, o estudo pode colaborar, também, com informações úteis para o aprimoramento da vigilância em saúde e, quiçá, para a captação precoce dos casos graves, tão relevante para mitigar a letalidade. Por exemplo, o uso dos mapas ilustrativos com os setores censitários assinalados pode contribuir para uma classificação mais precisa dos LPT dos novos casos. A contribuição pode ocorrer, também, para que no atual processo de afirmação de um modelo de atenção primária, a vigilância em saúde se apoie em “know-how” desta pesquisa, incluindo a aproximação com as pessoas e com as instituições nas quais se organizam.

Este projeto, por abordar uma doença de características epidemiológicas peculiares, pode oferecer um modelo de abordagem, considerando os aspectos científicos e logísticos aplicados, para doenças com a gravidade e o comportamento epidemiológico assemelhados, tais como a leptospirose, a leishmaniose, as riquetsioses, em especial a febre maculosa, as tão temidas arenaviroses e várias arboviroses. Isto é, o delineamento de estudos de soroprevalência para essas doenças pode ter uma elaboração mais ágil e mais eficiente.

10.4 Limitações

As bases de dados nacionais têm estado em processo de adaptação aos recursos tecnológicos, em frequente aprimoramento, conferindo instabilidade ao sistema de informação. A existência de informações epidemiológicas dispersas em diferentes registros institucionais acentua esta instabilidade. O cálculo da incidência foi feito com todos os casos autóctones atendidos no DF, independentemente da UF de residência.

Também as frequentes alterações na forma de ocupação territorial do DF agregam dificuldade na análise epidemiológica.

As descrições de algumas informações, dirigidas quanto à hantavirose, obtidas diretamente com os participantes IgG+, destacam que a maioria teve sintomas compatíveis com a forma leve (1) ou pulmonar (4) da hantavirose. A taxa de ocorrência entre infectados e suspeitos foi distinta da descrita na Europa, onde se encontrou a taxa entre formas sub-clínicas e clínicas variando de 5:1 a 10:1 (Bi et al., 2008). Exceto um dos participantes IgG+, todos os demais tinham intensa e variada exposição às áreas rurais, já identificadas como SC+ do DF, sendo que para dois deles a exposição foi exclusivamente no DF. Com exceção de uma participante, os demais tinham residência nas áreas rurais. Outras sete unidades federadas foram citadas como de exposição rural destes participantes, com destaque para Goiás, Piauí e Pernambuco. Porém, a exposição rural intensa e recente no DF predomina, indicando que a transmissão de todos deve ter ocorrido nos SC+ do DF.

Ainda se observa que o número de coletas obtidas teve uma pequena oscilação quanto à ponderação por SC+. Esta oscilação não comprometeu a aleatoriedade, uma vez que a quantidade de domicílios sorteados, com o incremento descrito, proporcionou a obtenção do número final suficiente de coletas de amostras de sangue de participantes, inclusive com o excesso de um participante. A seleção aleatória de um elegível por domicílio proporcionou maior variabilidade da amostra, tanto demográfica, como territorial. A distribuição do tamanho amostral por SC+, ponderada por seu tamanho populacional, contribuiu para esta dispersão, segundo a densidade populacional.

A amostragem complexa construída proporcionou as condições de representatividade e aleatoriedade indicadas para um estudo probabilístico. À representatividade foi adicionada a ponderação territorial por setor censitário ao agruparmos por distrito territorial do IBGE, observamos que pequeno percentual não correspondeu à ponderação.

Em dois setores censitários não houve coleta, um pela ausência de elegíveis (uma penitenciária de detenção provisória, cuja estada dos detentos

é inferior a seis meses). Em outro setor houve elevada recusa e com dificuldade para encontrar os moradores nos mais variados horários.

As reflexões quanto a grupos de idade e sexo são muito restritas, pois este estudo não foi dimensionado amostralmente para estas desagregações. Para os exames laboratoriais houve variação de antígenos utilizados para o ELISA IgG. Porém, como eram antígenos de vírus do mesmo clado do ARQV (SNV e ARAV) esta variação tem pouca relevância, considerando as reações cruzadas do ELISA para proteína N dos *Hantavirus* (Firth et al., 2012) (Elgh, 1997).

A soroprevalência encontrada no estudo não probabilístico teve intensidade maior que no estudo probabilístico, porém com predominância em idoso. A exclusividade de IgG+ em homens pode ter sido influenciada pela muito maior quantidade de homens entre o total de participantes. O delineamento do estudo de soroprevalência foi dimensionado amostralmente para o conjunto de todos os SC+, portanto não é possível fazer extrapolação da prevalência de soropositividade para toda a população do DF. Pela característica do critério utilizado para a seleção da área de estudo de soroprevalência, espera-se que a soroprevalência geral do DF seja diferente, e, talvez, menor que a encontrada para a área de estudo.

11. CONCLUSÕES

Nos dez anos, entre 2004 e 2013, a hantavirose, apesar da pouca ocorrência quando comparada com outros agravos, apresentou-se no DF com elevada gravidade e expressiva magnitude em comparação com outras regiões. A letalidade no DF equiparou-se à do Brasil, mas foi maior do que a dos Estados Unidos. As pessoas do sexo masculino e com idade adulta jovem foram as mais atingidas, situação semelhante à de todo o país.

Houve uma distribuição bimodal durante os referidos anos, sugerindo que a hantavirose possa ter um caráter cíclico na região. Também se observa sazonalidade. Os casos procederam do DF e das cidades vizinhas. Elevado percentual de LPT estava situado no DF.

A soroprevalência da infecção por *Hantavirus* no DF teve intensidade equivalente a que ocorre nos países de maior intensidade da incidência da síndrome pulmonar por *Hantavirus*. Aspectos de proximidade da exposição da maioria dos participantes com áreas de reserva ambiental agregam novos elementos de atenção para a vigilância em saúde e para novas pesquisas. Porém, reafirma-se a compreensão de que a perturbação dos nichos ecológicos dos reservatórios deve ser pauta minuciosa para o impacto ambiental das ações antrópicas no DF, em especial a expansão da ocupação urbana, como também a intensidade das atividades agrícolas, sob o enfoque da proteção à saúde humana.

REFERÊNCIAS

- Ab'Sáber, A.N., (2003). Os domínios de natureza no Brasil: potencialidades paisagísticas. Atelie Editorial.
- Ahlm, C., Juto, P., Stegmayr, B., Settergren, B., Wadell, G., Tärnvik, A., Elgh, F., (1997). Prevalence of serum antibodies to hantaviruses in northern Sweden as measured by recombinant nucleocapsid proteins. *Scand. J. Infect. Dis.* 29, 349–354.
- Alho, C.J., (1982). Brazilian rodents: their habitats and habits. *Pymatuning Lab Ecol Spec Publ* 6, 143–166.
- Almeida Filho, Medronho, R. de A.,(2008). “Formação histórica da epidemiologia”, in: Medronho, R. de A., Bloch, K.V., Luiz, R.R., Werneck, G.L. (Eds.), *Epidemiologia*. Atheneu, São Paulo, pp. 3–12.
- Amada, T., Yoshimatsu, K., Koma, T., Shimizu, K., Gamage, C.D., Shiokawa, K., Nishio, S., Ahlm, C., Arikawa, J., (2014). “Development of an immunochromatography strip test based on truncated nucleocapsid antigens of three representative hantaviruses”. *Viol. J.* 11, 87. doi:10.1186/1743-422X-11-87
- Antic, D., Kang, C.Y., Spik, K., Schmaljohn, C., Vapalahti, O., Vaheri, A., (1992). “Comparison of the deduced gene products of the L, M and S genome segments of hantaviruses”. *Virus Res.* 24, 35–46. doi:10.1016/0168-1702(92)90029-9
- Araújo, M.F.M., Almeida, M.I. de, Nóbrega-Therrien, S.M., 2013. “Educação em saúde: reflexões para a promoção da vigilância à saúde”, in: Rouquayrol, M.Z., Gurgel, M. (Eds.), *Epidemiologia e Saúde*. Medbook, Rio de Janeiro, p. 633 a 651.
- Armien, B., Pascale, J.M., Bayard, V., Munoz, C., Mosca, I., Guerrero, G., Armien, A., Quiroz, E., Castillo, Z., Zaldivar, Y., (2004). “High seroprevalence of hantavirus infection on the Azuero peninsula of Panama”. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 70, 682–687.
- Armien, B., Pascale, J.M., Munoz, C., Lee, S.-J., Choi, K.L., Avila, M., Broce, C., Armien, A.G., Gracia, F., Hjelle, B., (2011). “Incidence rate for hantavirus infections without pulmonary syndrome, Panama”. *Emerg. Infect. Dis.* 17, 1936–9.
- Atmar, R.L., Englund, J.A., (1997). “Laboratory methods for the diagnosis of viral diseases”, in: Evans, A.S., Kaslow, R.A. (Eds.), *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*. Springer, New York, pp. 59 – 88.

- Avšič-Županc, T., Saksida, A., Korva, M., (2015). "Hantavirus infections". *Clin. Microbiol. Infect.* 1–14. doi:10.1111/1469-0691.12291
- Avsic-Zupanc, T., Toney, A., Anderson, K., Chu, Y.-K., Schmaljohn, C., (1995). "Genetic and antigenic properties of Dobrava virus: a unique member of the Hantavirus genus, family Bunyaviridae". *J. Gen. Virol.* 76, 2801–2808.
- Ayres, J.R. de C.M., Calazans, G.J., Saletti Filho, H.C., França-Júnior, I., (2012). "Epidemiologia e saúde coletiva 12. Risco, vulnerabilidade e práticas de prevenção e promoção da saúde", in: Campos, G.W. de S., Minayo, M.C. de S., Akerman, M., Drumond Júnior, M., Carvalho, Y.M. (Eds.), *Tratado de Saúde Coletiva*. Hucitec, São Paulo - Rio de Janeiro, pp. 41–80.
- Badra, S.J., Maia, F.G.M., Figueiredo, G.G., Santos Junior, G.S. dos, Campos, G.M., Figueiredo, L.T.M., Passos, A.D.C., (2012). "A retrospective serologic survey of hantavirus infections in the county of Cássia dos Coqueiros", State of São Paulo, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 45, 468–470.
- Bayard, V., Kitsutani, P.T., Barria, E.O., Ruedas, L.A., Tinnin, D.S., Muñoz, C., De Mosca, I.B., Guerrero, G., Kant, R., Garcia, A., (2004). Outbreak of hantavirus pulmonary syndrome, Los Santos, Panama, 1999–2000. *Emerg. Infect. Dis.* 10, 1635–1642.
- Becker, R.G., Paise, G., Baumgarten, L.C., Vieira, E.M., (2007). "Estrutura de comunidades de pequenos mamíferos e densidade de *Necromys lasiurus* (Rodentia, Sigmodontinae) em áreas abertas de cerrado no Brasil Central. *Mastozool*". *Neotropical* 14, 157–168.
- Bellomo, C., Nudelman, J., Kwaszka, R., Vazquez, G., Cantoni, G., Weinzettel, B., Larrieu, E.G., Padula, P., (2009). "Geographic expansion of hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. The southernmost case report". *Medicina (Mex.)* 69, 647–650.
- Bharadwaj, M., Nofchissey, R., Goade, D., Koster, F., Hjelle, B., (2000). Humoral immune responses in the hantavirus cardiopulmonary syndrome. *J. Infect. Dis.* 182, 43–48.
- Bi, Z., Formenty, P.B.H., Roth, C.E., (2008). "Hantavirus Infection: a review and global update". *J. Infect. Dev. Ctries.* 2, 003–023. doi:10.3855/jidc.317
- Bisordi, I., (2004). "Araraquara virus associated with Hantavirus outbreak in Distrito Federal and Goiás State, Brazil, 2004", in: III International Symposium about Hemorrhagic Fever and Tropical Arbovirus. Presented at the III International Symposium about Hemorrhagic Fever and Tropical Arbovirus, Evandro Chagas Institute, Belém, p. 143.

- Bloch, K.V., Coutinho, E. da S.F., (2008). “Pesquisa epidemiológica: 8 Fundamentos da pesquisa epidemiológica”, in: Medronho, R. de A., Bloch, K.V., Luiz, R.R., Werneck, G.L. (Eds.), *Epidemiologia*. Atheneu, São Paulo, pp. 173–179.
- Bolfarine, H., Bussab, W. de O., (2005). “Noções básicas”, in: *Elementos de Amostragem*. Edgard Blucher, São Paulo, pp. 1–35.
- Botros, B., Sobh, M., Wierzba, T., Arthur, R., Mohareb, E., Frenck, R., El Refaie, A., Mahmoud, I., Chapman, G., Graham, R., (2004). “Prevalence of hantavirus antibody in patients with chronic renal disease in Egypt”. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 98, 331–336. doi:10.1016/S0035-9203(03)00063-4
- Botten, J., Mirowsky, K., Kusewitt, D., Ye, C., Gottlieb, K., Prescott, J., Hjelle, B., (2003). “Persistent Sin Nombre Virus Infection in the Deer Mouse (*Peromyscus maniculatus*) Model: Sites of Replication and Strand-Specific Expression”. *J. Virol.* 77, 1540–1550. doi:10.1128/JVI.77.2.1540-1550.2002
- Botten, J., Mirowsky, K., Ye, C., Gottlieb, K., Saavedra, M., Ponce, L., Hjelle, B., (2002). “Shedding and Intracage Transmission of Sin Nombre Hantavirus in the Deer Mouse (*Peromyscus maniculatus*) Model”. *J. Virol.* 76, 7587–7594. doi:10.1128/JVI.76.15.7587-7594.2002
- Braga, J.U., Werneck, G.L., (2008). “Vigilância Epidemiológica”, in: Medronho, R. de A., Bloch, K.V., Luiz, R.R., Werneck, G.L. (Eds.), *Epidemiologia*. Atheneu, São Paulo, pp. 103–121.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (2004). “Surto da síndrome cardiopulmonar por hantavírus no Distrito Federal e Goiás - Maio a Setembro de 2004”. *Bol. Eletrônico Epidemiológico* 1–5.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (2005). “Aspectos epidemiológicos da infecção e da patogenicidade por hantavirus no Brasil, 2004”. *Bol. Eletrônico Epidemiológico* 1 – 5.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (2006). “Epidemiologia da hantavirose e da síndrome cardiopulmonar por hantavírus no Brasil no ano de 2005”. *Bol. Eletrônico Epidemiológico* 1–5.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (2013). *Manual de Vigilância, Prevenção e Controle das Hantavirose*s. Ministério da Saúde, Brasil.
- Bredt, A., de Oliveira, C., Massunaga, P.N., Santos, M. dos A., Bofill, M.I.R., de Almeida, R., (2004). A hantavirose e o uso e ocupação do solo no Distrito Federal. Presented at the III Simpósio Internacional sobre Arbovírus dos Trópicos e Febres Hemorrágicas, Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de

Vigilância em Saúde. Instituto Evandro Chagas, Belém - PA, Brasil, p. 148-149.

Breilh, J., Granda, E., (1985). “Os novos rumos da Epidemiologia”, in: Nunes, E.D. (Ed.), *As ciências sociais em saúde na América Latina*. Tendências e perspectivas. OPAS, Brasília, pp. 241–253.

Breilh, J., Granda, E., (1985). Os novos rumos da epidemiologia, in: Nunes, E.D. (Ed.), *As ciências sociais em saúde na América latina*. Editora OPAS, Brasília.

Bryan, R.T., Doyle, T.J., Moolenaar, R.L., Pflieger, A.K., Khan, A.S., Ksiazek, T.G., Peters, C.J., (1997). “Hantavirus pulmonary syndrome”. *Emerg. Infect. Dis. Fam. Chall. Nov. Solut. Part 2* 8, 44–49. doi:10.1016/S1045-1870(97)80008-8

Calisher, C.H., Childs, J.E., Field, H.E., Holmes, K.V., Schountz, T., (2006). “Bats: Important Reservoir Hosts of Emerging Viruses”. *Clin. Microbiol. Rev.* 19, 531–545. doi:10.1128/CMR.00017-06

Campos, G.M., Borges, A.A., Badra, S.J., Figueiredo, G.G., Souza, R.L.M. de, Moreli, M.L., Figueiredo, L.T.M., (2009). “Síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus: aspectos clínicos de uma doença emergente no sudeste brasileiro”. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 42, 282–289.

Campos, G.M., de Sousa, R.L.M., Badra, S.J., Pane, C., Gomes, U.A., Figueiredo, L.T.M., (2003). “Serological survey of hantavirus in Jardinópolis county, Brazil”. *J. Med. Virol.* 71, 417–422. doi:10.1002/jmv.10489

Campos, G.W. de S., (2012), “Clínica e saúde coletiva compartilhada: teoria paidéia e reformulação ampliada do trabalho em saúde”, in: Campos, G.W. de S., Minayo, M.C. de S., Akerman, M., Drumond Júnior, M., Carvalho, Y.M. (Eds.), *Tratado de Saúde Coletiva*. Hucitec, São Paulo - Rio de Janeiro, pp. 20 –41.

Cann, A.J., (2005). *Principles of Molecular Virology*. Academic Press, pp. 1–24.

Cantoni, G., Lazaro, M., Resa, A., Arellano, O., Amestoy, A.M., De Bunder, S., Herrero, E., Perez, A., Larrieu, E., (1997). “Hantavirus pulmonary syndrome in the province of Rio Negro, Argentina, 1993-1996”. *Rev. Inst. Med. Trop.* São Paulo 39, 191–196.

Capilheira, M.F., Santos, I.S., 2006. Epidemiologia da solicitação de exame complementar em consultas médicas. *Rev Saúde Pública* 40, 289–297.

Carter, J., Saunders, V., (2007), “Origins and evolution fo viruses”, in: Carter, J., Saunders, V. (Eds.), *Virology: Principles and Applications*. John Wiley & Sons, Chichester, England ; Hoboken, NJ, pp. 257 – 272.

- Casals, J., Henderson, B.E., Hoogstraal, H., Johnson, K.M., Shelokov, A., (1970). "A review of Soviet viral hemorrhagic fevers, 1969". *J. Infect. Dis.* 122, 437–453.
- Castillo H, C., Sanhueza H, L., Täger F, M., Muñoz N, S., Ossa A, G., Vial C, P., (2002). "Prevalencia de anticuerpos anti-hantavirus en 10 comunas de la Novena Región de Chile donde se han diagnosticado casos de infección clínica por hantavirus". *Rev. Médica Chile* 130, 251–258.
- Castillo, C., Villagra, E., Sanhueza, L., Ferres, M., Mardones, J., Mertz, G.J., (2004). "Prevalence of antibodies to hantavirus among family and health care worker contacts of persons with hantavirus cardiopulmonary syndrome: lack of evidence for nosocomial transmission of Andes virus to health care workers in Chile". *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 70, 302–304.
- CDC, (1993). "Update: Outbreak of Hantavirus Infection -- Southwestern United States, 1993". *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 441–443.
- Centers for Disease Control and Prevention CDC, (2002). "Hantavirus Pulmonary Syndrome --- United States: Updated Recommendations for Risk Reduction". *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 51, 1–12.
- Centers for Disease Control and Prevention CDC, (2012). "Hantavirus pulmonary syndrome in visitors to a national park--Yosemite Valley, California, 2012". *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 61, 952.
- Chan, M., (2012). Biological security as part of health security , available at http://www.who.int/dg/speeches/2012/health_security_20121217/en/ (accessed 25 February 2016).
- Chan, M., (2014), "Ebola Virus Disease in West Africa — No Early End to the Outbreak". *N. Engl. J. Med.* 371, 1183–1185. doi:10.1056/NEJMp1409859
- Chandy, S., Yoshimatsu, K., Ulrich, R.G., Mertens, M., Okumura, M., Rajendran, P., John, G.T., Balraj, V., Muliyl, J., Mammen, J., Abraham, P., Arikawa, J., Sridharan, G., (2008). "Seroepidemiological study on hantavirus infections in India". *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 102, 70–74. doi:10.1016/j.trstmh.2007.09.016
- Chaparro, J., Vega, J., Terry, W., Vera, J., Barra, B., Meyer, R., Peters, C.J., Khan, A.S., Ksiazek, T.G., (1998). "Assessment of person-to-person transmission of hantavirus pulmonary syndrome in a Chilean hospital setting." *J. Hosp. Infect.* 40, 281–285. doi:10.1016/S0195-6701(98)90304-8
- Chapman, L., Khabbaz, R., 1994. Etiology and epidemiology of the Four Corners hantavirus outbreak. *Infect. Agents Dis.* 3, 234–244.
- Childs, J.E., Krebs, J.W., Ksiazek, T.G., Maupin, G.O., Gage, K.L., Rollin, P.E., Zeitz, P.S., Sarisky, J., Ensore, R.E., Butler, J.C., (1995). "A

household-based, case-control study of environmental factors associated with hantavirus pulmonary syndrome in the southwestern United States". *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 52, 393–397.

Chu, Y.-K., Jennings, G., Schmaljohn, A., Elgh, F., Hjelle, B., Lee, H.-W., Jenison, S., Ksiazek, T., Peters, C., Rollin, P., (1995). "Cross-neutralization of hantaviruses with immune sera from experimentally infected animals and from hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome patients". *J. Infect. Dis.* 172, 1581–1584.

Chu, Y.K., Rossi, C., Leduc, J.W., Lee, H.W., Schmaljohn, C.S., Dalrymple, J.M., (1994). "Serological Relationships among Viruses in the Hantavirus Genus, Family Bunyaviridae". *Virology* 198, 196–204.
doi:10.1006/viro.1994.1022

Clark, E.G., Leavell, H.R., (1976). "Níveis de aplicação da medicina preventiva", in: Leavell, H.R., Clark, E.G. (Eds.), *Medicina Preventiva*. McGraw-Hill, São Paulo, pp. 11 – 36.

Cochran, W.G., (1977). *Sampling Techniques*, 3^a. ed. Wiley, New York.

Coelho, C., Carvalho, A.R., (2005). *Manual de Parasitologia Humana*, 3. ed. ULBRA.

Compton, S., Jacoby, R., Paturzo, F., Smith, A., (2004). "Persistent Seoul virus infection in Lewis rats". *Arch. Virol.* 149, 1325–1339.

Costa, A.J.L., Kale, P.L., (2008). "Medidas de frequência de doenças", in: Medronho, R. de A., Bloch, K.V., Luiz, R.R., Werneck, G.L. (Eds.), *Epidemiologia*. Atheneu, São Paulo, pp. 13–30.

Costa, A.J.L., Kale, P.L., Vermelho, L.L., (2008). "Indicadores de Saúde", in: Medronho, R. de A., Bloch, K.V., Luiz, R.R., Werneck, G.L. (Eds.), *Epidemiologia*. Atheneu, São Paulo, pp. 31–82.

Coulaud, X., Chouaib, E., Georges, A., Rollin, P., Gonzalez, J., (1987). "First human case of haemorrhagic fever with renal syndrome in the Central African Republic". *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 81, 686.

Custer, D.M., Thompson, E., Schmaljohn, C.S., Ksiazek, T.G., Hooper, J.W., (2003). "Active and Passive Vaccination against Hantavirus Pulmonary Syndrome with Andes Virus M Genome Segment-Based DNA Vaccine". *J. Virol.* 77, 9894–9905. doi:10.1128/JVI.77.18.9894-9905.2003

Silva, M.V. da, Vasconcelos, M.J., Hidalgo, N.T.R., Veiga, A.P.R., Canzian, M., Marotto, P.C.F., Lima, V.C.P. de, (1997). "Hantavirus Pulmonary Syndrome: Report of the first three cases in São Paulo, Brazil". *Rev. Inst. Med. Trop.* São Paulo 39, 231–234.

Oliveira, R.C. de, Guterres, A., Fernandes, J., D'Andrea, P.S., Bonvicino, C.R., de Lemos, E.R.S., (2014). "Hantavirus Reservoirs: Current Status with an Emphasis on Data from Brazil". *Viruses* 6, 1929–1973.
doi:10.3390/v6051929

Deutz, A., Fuchs, K., Nowotny, N., Auer, H., Schuller, W., Stünzner, D., Aspöck, H., Kerbl, U., Köfer, J., (2002). "Sero-epidemiological studies of zoonotic infections in hunters--comparative analysis with veterinarians, farmers, and abattoir workers". *Wien. Klin. Wochenschr.* 115, 61–67.

Dick, J., Parrish, N.M., (2006), "Methods in infectious disease epidemiology. Microbiology tools for the epidemiologist", in: Nelson, K.E., Williams, C.F.M. (Eds.), *Infectious Disease Epidemiology: Theory and Practice*. Jones & Bartlett Publishers, Sudbury, Mass, pp. 281–315.

Diglisic, G., Rossi, C., Doti, A., Walshe, D., (1998). "Seroprevalence study of Hantavirus infection in the community based population". *Md. Med. J. Baltim. Md* 1985 48, 303–306.

Donalisio, M.R., Vasconcelos, C.H., Pereira, L.E., Ávila, A.M.H., Katz, G., (2008). "Aspectos climáticos em áreas de transmissão de hantavirose no Estado de São Paulo, Brasil". *Cad. Saúde Pública* 24, 1141–1150.

Duchin, J.S., Koster, F.T., Peters, C., Simpson, G.L., Tempest, B., Zaki, S.R., Ksiazek, T.G., Rollin, P.E., Nichol, S., Umland, E.T., (1994). "Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease". *N. Engl. J. Med.* 330, 949–955.

Dusi, R. de M., Bredt, A., Bofill, M.I.R., Massunaga, P.N., Oliveira, S.V., Parente, R.A.M., Tauil, P.L., (2013). *A ocorrência de hantavirose autóctone segundo os setores censitários no Distrito Federal, 2004 a 2012*. Campo Grande, Brasil. *Anais do XLIX Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Uberlândia,

Dusi, R. de M., Bredt, A., Freitas, D.R.C., Bofill, M.I.R., Menezes-Silva, J.A., Oliveira, S.V., Tauil, P.L., (2016). "Ten Years of hantavirus disease emergency in the Federal District, Brazil". *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 49 (1).

Elgh, F., Lundkvist, A., Alexeyev, O.A., Stenlund, H., Avsic-Zupanc, T., Hjelle, B., Lee, H.W., Smith, K.J., Vainionpää, R., Wiger, D., Wadell, G., Juto, P., (1997). "Serological diagnosis of hantavirus infections by an enzyme-linked immunosorbent assay based on detection of immunoglobulin G and M responses to recombinant nucleocapsid proteins of five viral serotypes". *J. Clin. Microbiol.* 35, 1122–1130.

Elkhoury, M. da R., da Silva Mendes, W., Waldman, E.A., Dias, J.P., Carmo, E.H., da Costa Vasconcelos, P.F., (2012). "Hantavirus pulmonary syndrome:

prognostic factors for death in reported cases in Brazil". *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 106, 298–302.

Elliott, L.H., Ksiazek, T.G., Rollin, P.E., Spiropoulou, C.F., Morzunov, S., Monroe, M., Goldsmith, C.S., Humphrey, C.D., Zaki, S.R., Krebs, J.W., Maupin, G., Gage, K., Childs, J.E., Nichol, S.T., Peters, C.J., (1994). "Isolation of the Causative Agent of Hantavirus Pulmonary Syndrome". *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 51, 102–108.

Engel, S.R., Hogan, K.M., Taylor, J.F., Davis, S.K., (1998). "Molecular systematics and paleobiogeography of the South American sigmodontine rodents". *Mol. Biol. Evol.* 15, 35–49.

Enria, D.A., Pinheiro, F., (2000). "Rodent-Borne Emerging Viral Zoonosis: Hemorrhagic Fevers and Hantavirus Infections in South America". *Infect. Dis. Clin. North Am.* 14, 167–184. doi:10.1016/S0891-5520(05)70223-3

Fengxiang, C., Yongyi, T., Jianchun, L., Lingyin, M., Jingsong, L., Junbao, L., Chaolong, Z., Songle, Z., Qingxuan, H., Mingxia, L., (1996). "Study on the aerosol transmission of Hantaan virus". *Abstr. 1996 Eur. Aerosol Conf. 27, Supplement 1*, S483–S484. Doi: 10.1016/0021-8502(96)00314-X

Ferreira, D.F., da Costa, L.J., Cavaleiro, N.P., Câmara, F.P., de Miranda, M.M.F.S., (2013). "Propriedades Gerais dos Virus: estratégias de replicação dos vírus e arquitetura dos vírus, in: Santos, N.S. de O., Romanos, M.T.V., Wigg, M.D. (Eds.), *Introdução à Virologia Humana*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.

Ferrer, J., Galligan, D., Esteban, E., Rey, V., Murua, A., Gutierrez, S., Gonzalez, L., Thakuri, M., Feldman, L., Poiesz, B., (2003). "Hantavirus infection in people inhabiting a highly endemic region of the Gran Chaco territory, Paraguay: association with *Trypanosoma cruzi* infection, epidemiological features and haematological characteristics". *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 97, 269–280.

Ferrés, M., Vial, P., Marco, C., Yañez, L., Godoy, P., Castillo, C., Hjelle, B., Delgado, I., Lee, S.-J., Mertz, G.J., (2007). "Prospective evaluation of household contacts of persons with hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile". *J. Infect. Dis.* 195, 1563–1571.

Figueiredo, L.T.M., Campos, G.M., Rodrigues, F.B., (2001). "Síndrome pulmonar e cardiovascular por Hantavirus: aspectos epidemiológicos, clínicos, do diagnóstico laboratorial e do tratamento". *Rev Soc Bras Med Trop* 34, 13–23.

Figueiredo, L.T.M., de Souza, W.M., Ferrés, M., Enria, D.A., (2014). "Hantaviruses and cardiopulmonary syndrome in South America". *Virus Res.* 187, 43–54.

Figueiredo, L. T. M., Moreli, M. L., Borges, A. A., de Figueiredo, G. G., Badra, S.J., Bisordi, I., Suzuki, A., Capria, S., Padula, P., (2009). "Evaluation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Based on Araraquara Virus Recombinant Nucleocapsid Protein". *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 81, 273–276.

Firth, C., Tokarz, R., Smith, D.B., Nunes, M.R., Bhat, M., Rosa, E.S., Medeiros, D.B., Palacios, G., Vasconcelos, P.F., Lipkin, W.I., (2012). "Diversity and distribution of hantaviruses in South America". *J. Virol.* 86, 13756–13766.

Forbes, K.M., Huitu, O., Sironen, T., Voutilainen, L., Stuart, P., Niemimaa, J., Vapalahti, O., Henttonen, H., (2013). "Experimental investigation of a hantavirus host-switch between arvicoline rodents *Lemmus lemmus* and *Myodes glareolus*". *J. Vector Ecol.* 38, 408–410. doi:10.1111/j.1948-7134.2013.12058.x

Francis, J.S., Harrington, S.M., Carrol, K.C., Bishai, W.R., (2006). "Methods in infectious disease epidemiology: Molecular epidemiology and infectious diseases", in: Nelson, K.E., Williams, C.F.M. (Eds.), *Infectious Disease Epidemiology: Theory and Practice*. Jones & Bartlett Publishers, Sudbury, Mass, pp. 241–280.

Frey, M.T., Vial, P.C., Castillo, C.H., Godoy, P.M., Hjelle, B., Ferrés, M.G., (2003). "Hantavirus Prevalence in the IX Region of Chile". *Emerg. Infect. Dis.* 9, 827–832. doi:10.3201/eid0907.020587

Gelman, A.C., Clark, E.G., Omran, A.R., (1976), "Prevenção da doença transmissível", in: Leavell, H.R., Clark, E.G. (Eds.), *Medicina Preventiva*. McGraw-Hill, São Paulo, pp. 133 – 181.

Gimaque, J.B.L., Bastos, M. de S., Braga, W.S.M., Oliveira, C.M.C. de, Castilho, M. da C., Figueiredo, R.M.P. de, Galusso, E. dos S., Itapirema, E.F., Figueiredo, L.T.M. de, Mourão, M.P.G., (2012). Serological evidence of hantavirus infection in rural and urban regions in the state of Amazonas, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 107, 135–137. doi:10.1590/S0074-02762012000100019

Glass, G., Childs, J., Korch, G., LeDuc, J., (1988). Association of intraspecific wounding with hantaviral infection in wild rats (*Rattus norvegicus*). *Epidemiol. Infect.* 101, 459–472.

Glass, G.E., Watson, A.J., LeDuc, J.W., Kelen, G.D., Quinn, T.C., Childs, J.E., (1993). "Infection with a Ratborne Hantavirus in US Residents Is Consistently Associated with Hypertensive Renal Disease". *J. Infect. Dis.* 167, 614–620. doi:10.1093/infdis/167.3.614

Gligić, A., Obradović, M., Stojanović, R., Hlaca, D., Antonijević, B., Arnautović, A., Gaon, J., Frusic, M., Lee, P., Goldgaber, D., (1988).

“Hemorrhagic fever with renal syndrome in Yugoslavia: detection of hantaviral antigen and antibody in wild rodents and serological diagnosis of human disease”. *Scand. J. Infect. Dis.* 20, 261–266.

Gonçalves, T.D., Roig, H.L., Campos, J.E.G., (2009), “Sistema de informação geográfica como ferramenta de apoio à outorga dos recursos hídricos subterrâneos no Distrito Federal”. *Rev. Bras. Geociências* 39, 169–180.

Gonzalez, J., McCormick, J., Baudon, D., Gautun, J., Meunier, D., Dournon, E., Georges, A., (1984). “Serological evidence for Hantaan-related virus in Africa”. *The Lancet* 324, 1036–1037.

Gordis, L., (2004). Abordagem Epidemiológica das Doenças e Intervenção, in: Epidemiologia. *Revinter*, Rio de Janeiro, pp. 1–128.

Gordis, L., (2009), “Dinâmica da transmissão das doenças”, in: *Epidemiologia*. *Revinter*, Rio de Janeiro, p. 19 a 36.

Gregg, M.B., 2002. Field Epidemiology. Oxford University Press, Oxford - New York

Greenland, S., Rothman, K.J., (2011), “Medidas de ocorrência”, in: Rothman, K.J., Greenland, S., Lash, T.L. (Eds.), *Epidemiologia Moderna*. Artmed, Porto Alegre, p. 46 a 66.

Guo, W.-P., Lin, X.-D., Wang, W., Tian, J.-H., Cong, M.-L., Zhang, H.-L., Wang, M.-R., Zhou, R.-H., Wang, J.-B., Li, M.-H., Xu, J., Holmes, E.C., Zhang, Y.-Z., (2013). *Phylogeny and Origins of Hantaviruses Harbored by Bats, Insectivores, and Rodents*. *PLOS Pathog* 9, e1003159. doi:10.1371/journal.ppat.1003159

Hardestam, J., Simon, M., Hedlund, K.O., Vaheri, A., Klingström, J., Lundkvist, Å., (2007). “Ex Vivo Stability of the Rodent-Borne Hantaan Virus in Comparison to That of Arthropod-Borne Members of the Bunyaviridae Family”. *Appl. Environ. Microbiol.* 73, 2547–2551. doi:10.1128/AEM.02869-06

Hartge, P., Hill, J., (2011), “Métodos de campo em epidemiologia”, in: Rothman, K.J., Greenland, S., Lash, T.L. (Eds.), *Epidemiologia Moderna*. Artmed, Porto Alegre, p. 577 a 598.

Henderson, I.R., Owen, P., Nataro, J.P., (1999). “Molecular switches — the ON and OFF of bacterial phase variation”. *Mol. Microbiol.* 33, 919–932. doi:10.1046/j.1365-2958.1999.01555.x

Hershkovitz, P., (1966). *South American swamp and fossorial rats of the scapteromyine group (Cricetinae, Muridae) with comments on the glans penis in murid taxonomy*. Verlag Paul Parey.

Hjelle, B., Torrez-Martinez, N., Koster, F., (1996), "Hantavirus pulmonary syndrome-related virus from Bolivia". *The Lancet* 347, 57.
doi:10.1016/S0140-6736(96)91587-1

Horsburgh Jr., C.R., Mahon, B.E., (2011), "Epidemiologia das doenças infecciosas", in: Rothman, K.J., Greenland, S., Lash, T.L. (Eds.), *Epidemiologia Moderna*. Artmed, Porto Alegre, p. 642 a 659.

Huggins, J.W., Hsiang, C.M., Cosgriff, T.M., Guang, M.Y., Smith, J.I., Wu, Z.O., LeDuc, J.W., Zheng, Z.M., Meegan, J.M., Wang, Q.N., (1991). "Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome". *J. Infect. Dis.* 164, 1119–1127.

Hughes Martiny, J.B., Field, D., (2005). "Ecological perspectives on the sequenced genome collection". *Ecol. Lett.* 8, 1334–1345. doi:10.1111/j.1461-0248.2005.00837.x

Hukic, M., Nikolic, J., Valjevac, A., Seremet, M., Tesic, G., Markotic, A., (2010). "A serosurvey reveals Bosnia and Herzegovina as a Europe's hotspot in hantavirus seroprevalence". *Epidemiol. Infect.* 138, 1185–1193.
doi:10.1017/S0950268809991348

Iversson, L., da Rosa, A., Rosa, MDB, (1994). "Infecção humana por Hantavirus nas regiões sul e sudeste do Brasil". *Rev Med Bras* 40, 85–92.

Jackson, A.P., Charleston, M.A., (2004), "A Cophylogenetic Perspective of RNA–Virus Evolution". *Mol. Biol. Evol.* 21, 45–57.
doi:10.1093/molbev/msg232

Johnson, A.M., Bowen, M.D., Ksiazek, T.G., Williams, R.J., Bryan, R.T., Mills, J.N., Peters, C., Nichol, S.T., (1997). "Laguna Negra Virus Associated with HPS in Western Paraguay and Bolivia". *Virology* 238, 115–127.
doi:10.1006/viro.1997.8840

Johnson, A.M., Souza, L.T., Bisordi, I.B., Pereira, L.E., Ksiazek, T.G., ROLLIN, P.E., Peters, C., Nichol, S.T., (1999), "Genetic Investigation of Novel Hantaviruses Causing Fatal HPS in Brazil". *J. Med. Virol.* 59 - 4, 527–535.

Jonsson, C.B., Figueiredo, L.T.M., Vapalahti, O., (2010), "A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease". *Clin. Microbiol. Rev.* 23, 412–441.

Jonsson, C.B., Hooper, J., Mertz, G.,(2008). "Treatment of hantavirus pulmonary syndrome". *Spec. Issue Treat. Highly Pathog. RNA Viral Infect.* 78, 162–169. doi:10.1016/j.antiviral.2007.10.012

Kallio, E.R., Begon, M., Henttonen, H., Koskela, E., Mappes, T., Vaheri, A., Vapalahti, O., (2009). "Cyclic hantavirus epidemics in humans — Predicted by rodent host dynamics". *Epidemics* 1, 101–107. doi:10.1016/j.epidem.2009.03.002

Kallio, E.R., Klingström, J., Gustafsson, E., Manni, T., Vaheri, A., Henttonen, H., Vapalahti, O., Lundkvist, Å., (2006). "Prolonged survival of Puumala hantavirus outside the host: evidence for indirect transmission via the environment". *J. Gen. Virol.* 87, 2127–2134.

Kallio-Kokko, H., Laakkonen, J., Rizzoli, A., Tagliapietra, V., Cattadori, I., Perkins, S., Hudson, P., Cristofolini, A., Versini, W., Vapalahti, O., (2006). "Hantavirus and arenavirus antibody prevalence in rodents and humans in Trentino, Northern Italy". *Epidemiol. Infect.* 134, 830–836.

Kariwa, H., Arikawa, J., Takashima, I., Hashimoto, N., (1992). "Development and application of protein G antibody assay for the detection of antibody to hantavirus". *J. Virol. Methods* 37, 345–354. doi:10.1016/0166-0934(92)90034-B

Kaslow, R.A., Evans, A.S., (1997), " Surveillance and seroepidemiology", in: Evans, A.S., Kaslow, R.A. (Eds.), *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*. Springer, New York, pp. 89–115.

Katz, G., Williams, R.J., Burt, M.S., de Souza, L.T., Pereira, L., Mills, J.N., Suzuki, A., Ferreira, I., Souza, R., Alves, V., (2001). "Hantavirus pulmonary syndrome in the state of Sao Paulo, Brazil, 1993-1998". *Vector Borne Zoonotic Dis.* 1, 181–190.

Khan, A., Ksiazek, T., Peters, C., (1996), "Hantavirus pulmonary syndrome". *The Lancet* 347, 739–741. doi:10.1016/S0140-6736(96)90082-3

Kim, G.R., McKee, K.T., (1985). "Pathogenesis of Hantaan virus infection in suckling mice: clinical, virologic, and serologic observations". *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 34, 388–395.

King, A.M., Lefkowitz, E., Adams, M.J., Carstens, E.B. (Eds.), (2012). "*Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*, 1. ed. Elsevier.

Kitsutani, P.T., Denton, R.W., Fritz, C.L., Murray, R.A., Todd, R.L., Pape, W.J., Frampton, J.W., Young, J.C., Khan, A.S., Peters, C.J., (1999). "Acute Sin Nombre hantavirus infection without pulmonary syndrome, United States". *Emerg. Infect. Dis.* 5, 701.

Klein, C.H., Bloch, K.V., (2008), "Pesquisa epidemiológica: Estudos seccionais", in: Medronho, R. de A., Bloch, K.V., Luiz, R.R., Werneck, G.L. (Eds.), *Epidemiologia*. Atheneu, São Paulo, pp. 193–219.

- Kleinbaum, D.G., Sullivan, K.M., Barker, N.D., (2007). *A Pocket Guide to Epidemiology*, 1. ed. Springer, New York.
- Klempa, B., Koivogui, L., Sylla, O., Koulemou, K., Auste, B., Krüger, D.H., Meulen, J. ter, (2010). “Serological Evidence of Human Hantavirus Infections in Guinea, West Africa”. *J. Infect. Dis.* 201, 1031–1034. doi:10.1086/651169
- Klempa, B., Schütt, M., Auste, B., Labuda, M., Ulrich, R., Meisel, H., Krüger, D.H., (2004). “First molecular identification of human Dobrava virus infection in central Europe”. *J Clin Microbiol*, 42. doi:10.1128/JCM.42.3.1322-1325.2004
- Klempa, B., Tkachenko, E.A., Dzagurova, T.K., Yunicheva, Y.V., Morozov, V.G., Okulova, N.M., Slyusareva, G.P., Smirnov, A., Kruger, D.H., (2008). “Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Caused by 2 Lineages of Dobrava Hantavirus, Russia”. *Emerg. Infect. Dis.* 14, 617–625. doi:10.3201/eid1404.071310
- Klingström, J., (2012).” Hantaviruses: the Most Widely Distributed Zoonotic Viruses on Earth”, in: Stulik, J., Toman, R., Butaye, P., Ulrich, R.G. (Eds.), *BSL3 and BSL4 Agents: Proteomics, Glycomics and Antigenicity*. Wiley-Blackwell, pp. 273–289.
- Knust, B., Rollin, P.E., (2007). “Twenty-year summary of surveillance for human hantavirus infections, United States”. *Emerg. Infect. Dis.* 19 (12), 1934–37.
- Kruger, D.H., Moraes Figueiredo, L.T., Song, J.-W., Klempa, B., (2015). “Hantaviruses-Globally emerging pathogens”. *J. Clin. Virol.* 64, 128–136. doi:10.1016/j.jcv.2014.08.033
- Krüger, D.H., Schönrich, G., Klempa, B., (2011). “Human pathogenic hantaviruses and prevention of infection”. *Hum. Vaccin.* 7, 685–693. doi:10.4161/hv.7.6.15197
- Kurata, T., Tsai, T., Bauer, S., McCormick, J., (1983). “Immunofluorescence studies of disseminated Hantaan virus infection of suckling mice. *Infect. Immun.* 41, 391–398.
- Langmuir, A.D., (1963). “The surveillance of communicable diseases of national importance”. *N. Engl. J. Med.* 268, 182–192. doi:10.1056/NEJM196301242680405
- Lavocat, M.N., Maia-Elkhoury, A.N.S., Pelissari, D.M., Elkhoury, M. da R., (2011). “Caracterização clínica e epidemiológica dos casos confirmados de hantavirose com local provável de infecção no bioma Cerrado Brasileiro, 1996 a 2008”. *Epidemiol. E Serviços Saúde* 20, 537–545.

- Leavell, H.R., Clark, E.G., (1976). “Introdução”, in: Leavell, H.R., Clark, E.G. (Eds.), *Medicina Preventiva*. McGraw-Hill, São Paulo, p. XVII a XIX.
- LeDuc, J.W., (1997). “Hantaviruses”, in: Evans, A.S., Kaslow, R.A. (Eds.), *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*. Springer, New York, pp. 345 – 362.
- LeDuc, J.W., Smith, G.A., Pinheiro, F.P., Vasconcelos, P.F.C., Rosa, E.S.T., Maiztegui, J.I., (1985). “Isolation of a Hantaan-Related Virus from Brazilian Rats and Serologic Evidence of its Widespread Distribution in South America”. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 34, 810–815.
- Lee, H.W., Baek, L.J., Johnson, K.M., (1982), “Isolation of Hantaan Virus, the Etiologic Agent of Korean Hemorrhagic Fever, from Wild Urban Rats”. *J. Infect. Dis.* 146, 638–644. doi:10.1093/infdis/146.5.638
- Lee, H.W., Lee, P.W., Baek, L.J., Song, C.K., Seong, I.W., (1981). “Intraspecific Transmission of Hantaan Virus, Etiologic Agent of Korean Hemorrhagic Fever, in the Rodent *Apodemus agrarius*”. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 30, 1106–1112.
- Lee, H.W., Lee, P.W., Johnson, K.M., (1978). Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J. Infect. Dis.* 137, 298–308.
- Levinson, W., (2013a). “Patogênese”, in: *Introdução à Virologia Humana*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 225 a 231.
- Levinson, W., (2013b) “Virologia básica”, in: *Introdução à Virologia Humana*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 198.
- Levinson, W., (2013c) “Virologia clínica: arbovírus”, in: *Introdução à Virologia Humana*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 305 a 309.
- Levis, S., Garcia, J., Pini, N., Calderón, G., Ramírez, J., Bravo, D., Jeor, S.S., Ripoll, C., Bego, M., Lozano, E., Barquez, R., Ksiazek, T.G., Enria, D., (2004). “Hantavirus pulmonary syndrome in northwestern argentina: circulation of laguna negra virus associated with *calomys callosus*”. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 71, 658–663.
- Levis, S., Morzunov, S.P., Rowe, J.E., Enria, D., Pini, N., Calderon, G., Sabattini, M., Jeor, S.C.S., (1998). “Genetic Diversity and Epidemiology of Hantaviruses in Argentina”. *J. Infect. Dis.* 177, 529–538. doi:10.1086/514221
- Lilienfeld, A.M., Lilienfeld, D.E., (1980) “Laying the foundations: the epidemiologic approach to disease”, in: *Foundations of Epidemiology*. Oxford University Press, New York Oxford, pp. 3–22.
- Lima Neto, A., Cavalcanti, L.P. de G., Araújo, W.N. de, Rouquayrol, M.Z., (2013). “Epidemiologia descritiva: características e possibilidades de uso”, in:

Rouquayrol, M.Z., Gurgel, M. (Eds.), *Epidemiologia e Saúde*. Medbook, Rio de Janeiro, p. 65 a 96.

Lima, J.R.C., Pordeus, E.W. de P., Rouquayrol, M.Z., (2013). “Medida da saúde coletiva”, in: Rouquayrol, M.Z., Gurgel, M. (Eds.), *Epidemiologia e Saúde*. Medbook, Rio de Janeiro, p. 25 a 64.

Limongi, J.E., Costa, F.C. da, Paula, M.B.C. de, Pinto, R. de M.C., Oliveira, M. de L.A., Pajuaba Neto, A. de A., Borges, A.S., Ferreira, M.S., (2007). “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.* 40, 295–299.

Lledó, L., Klingström, J., Mariño, Gegúndez, a I., Plyusnina, A., Vapalahti, O., Saz, J.V., Mariño, Beltrán, A., Sjölander, K.B., Vaheri, A., Plyusnin, A., Lundkvist, Å., (2003). “Hantavirus infections in Spain: analysis of sera from the general population and from patients with pneumonia, renal disease and hepatitis”. *J. Clin. Virol.* 27, 296–307.
doi:10.1016/S1386-6532(02)00228-7

López, N., Padula, P., Rossi, C., Lázaro, M.E., Franze-Fernández, M.T., (1996). “Genetic Identification of a New Hantavirus Causing Severe Pulmonary Syndrome in Argentina”. *Virology* 220, 223–226.
doi:10.1006/viro.1996.0305

Luna, E.J. de A., Araújo, W.N. de, Cavalcanti, L.P. de G., (2013) “Vigilância Epidemiológica”, in: Rouquayrol, M.Z., Gurgel, M. (Eds.), *Epidemiologia e Saúde*. Medbook, Rio de Janeiro, p. 253 a 272.

Lundkvist, A., Hukic, M., Hörling, J., Gilljam, M., Nichol, S., Niklasson, B., (1997). “Puumala and Dobrava viruses cause hemorrhagic fever with renal syndrome in Bosnia-Herzegovina: evidence of highly cross-neutralizing antibody responses in early patient sera”. *J. Med. Virol.* 53, 51–59.

MacNeil, A., Ksiazek, T.G., Rollin, P.E., (2011), “Hantavirus pulmonary syndrome, United States, 1993–2009”. *Emerg. Infect. Dis.* 17, 1195.

Magi, B., Liberatori, S., (2005), “Immunoblotting techniques”, *Methods Mol. Biol. Clifton NJ* 295, 227–254.

Makary, P., Kanerva, M., Ollgren, J., Virtanen, M., Vapalahti, O., Lyytikäinen, O., (2010). “Disease burden of Puumala virus infections, 1995–2008”. *Epidemiol. Infect.* 138, 1484.

Manigold, T., Vial, P., (2014). Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Swiss Med Wkly*, 2014, 144w13937.

- Martinez, V.P., Bellomo, C., San Juan, J., Pinna, D., Forlenza, R., Elder, M., Padula, P.J., (2005). "Person-to-person transmission of Andes virus". *Emerg Infect Dis* 11, 1848–53.
- Martinez-Valdebenito, C., Calvo, M., Vial, C., Mansilla, R., Marco, C., Palma, R.E., Vial, P.A., Valdivieso, F., Mertz, G., Ferrés, M., (2014). "Person-to-person household and nosocomial transmission of Andes hantavirus, Southern Chile, 2011". *Emerg Infect Dis* 20, 1637–1644.
- Marty, A.M., Jahrling, P.B., Geisbert, T.W., (2006). "Viral Hemorrhagic Fevers". *Biol. Weapons Bioterrorism* 26, 345–386.
doi:10.1016/j.cll.2006.05.001
- McCormick, J.B., Palmer, E.L., Sasso, D.R., Kiley, M.P., (1982), *Morphological Identification Of The Agent Of Korean Haemorrhagic Fever (Hantaan Virus) As A Member Of The Bunyaviridae*. Orig. Publ. Vol. 1 Issue 8275 319, 765–768. doi:10.1016/S0140-6736(82)91812-8
- McKee, K.T.J., MacDonald, C., LeDuc, J.W., Peters, C.J., (1985). *Hemorrhagic fever with renal syndrome - A clinical perspective*. *Mil Med* 150, 640–7.
- Medeiros, D.B., Rosa, E.S.T. da, Marques, A.A., Simith, D.B., Carneiro, A.R., Chiang, J.O., Prazeres, I.T., Vasconcelos, P.F., Nunes, M.R., (2010). *Circulation of hantaviruses in the influence area of the Cuiabá-Santarém Highway*. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 105, 665–671.
- Medronho, R. de A., Werneck, G.L., Perez, M. de A., (2008). "Distribuição das doenças no espaço e no tempo", in: Medronho, R. de A., Bloch, K.V., Luiz, R.R., Werneck, G.L. (Eds.), *Epidemiologia*. Atheneu, São Paulo, pp. 83–102.
- Melo-Silva, C.R., Maranhão, A.Q., Nagasse-Sugahara, T.K., Bisordi, I., Suzuki, A., Brigido, M.M., (2009). "Characterization of hantaviruses circulating in Central Brazil". *Infect. Genet. Evol.* 9, 241–247.
doi:10.1016/j.meegid.2008.11.008
- Meltzer, E., (2012). "Arboviruses and Viral Hemorrhagic Fevers (VHF)". *Trop. Dis.* 26, 479–496. doi:10.1016/j.idc.2012.02.003
- Menezes-Silva, J.A., Freitas, D.R.C., Dusi, R. de M., Santos, E.D. dos, Duarte, H.H.P., Medeiros, S.Q.C., Urquidi, D.F.A., Bredt, A., Suzuki, A., Pereira, L.E., Hatch, D.H., (2004). *Surto de doença febril definida como síndrome cardíco-pulmonar por Hantavirus na cidade satélite de São Sebastião - Distrito Federal / Brasil, 2004*. Presented at the III Simpósio Internacional sobre Arbovírus dos Trópicos e Febres Hemorrágicas, Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Instituto Evandro Chagas., Belém - PA, Brasil, p. 145.
- Mertz, G.J., Miedzinski, L., Goade, D., Pavia, A.T., Hjelle, B., Hansbarger, C.O., Levy, H., Koster, F.T., Baum, K., Lindemulder, A., Wang, W., Riser, L., Fernandez, H., Whitley, R.J., Collaborative Antiviral Study Group, (2004).

“Placebo-Controlled, Double-Blind Trial of Intravenous Ribavirin for the Treatment of Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome in North America”. *Clin. Infect. Dis.* 39, 1307–1313. doi:10.1086/425007

Mikhaïlenko, A.G., Tkachenko, E.A., Smirnov, I.I., Malkin, A.E., Chebotar', I.F., (1994). “Results of serologic screening for hemorrhagic fever with kidney syndrome in Moldova”. *Vopr. Virusol.* 39, 260–262.

Mills, J.N., Childs, J.E., (1998). Ecologic studies of rodent reservoirs: their relevance for human health. *Emerg. Infect. Dis.* 4, 529–537.

Monroe, M.C., Morzunov, S.P., Johnson, A.M., Bowen, M.D., Artsob, H., Yates, T., Peters, C.J., Rollin, P.E., Ksiazek, T.G., Nichol, S.T., (1999). “Genetic diversity and distribution of *Peromyscus*-borne hantaviruses in North America”. *Emerg. Infect. Dis.* 5, 75–86.

Montgomery, J.M., Blair, P.J., Carroll, D.S., Mills, J.N., Gianella, A., Iihoshi, N., Briggiler, A.M., Felices, V., Salazar, M., Olson, J.G., Glabman, R.A., Bausch, D.G., (2012). “Hantavirus Pulmonary Syndrome in Santa Cruz, Bolivia: Outbreak Investigation and Antibody Prevalence Study”. *PLoS Negl Trop Dis* 6, e1840. doi:10.1371/journal.pntd.0001840

Myhrman, G., (1951). “Nephropathia epidemica a new infectious disease in northern Scandinavia”. *Acta Med. Scand.* 140, 52–56.

Nadanovsky, P., Luiz, R.R., Costa, A.J.L., (2008). “Conceitos Básicos”, in: Medronho, R. de A., Bloch, K.V., Luiz, R.R., Werneck, G.L. (Eds.), *Epidemiologia*. Atheneu, São Paulo, pp. 153–169.

Navarrete, M., Barrera, C., Zaror, L., Otth, C., (2007). Rapid immunochromatographic test for hantavirus andes contrasted with capture-IgM ELISA for detection of andes-specific IgM antibodies. *J. Med. Virol.* 79, 41–44. doi:10.1002/jmv.20759

Nichol, S., Spiropoulou, C., Morzunov, S., Rollin, P., Ksiazek, T., Feldmann, H., Sanchez, A., Childs, J., Zaki, S., Peters, C., (1993). “Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness”. *Science* 262, 914–917. doi:10.1126/science.8235615

Niklasson, B., Kjelsson, T., (1988). “Detection of nephropathia epidemica (Puumala virus)-specific immunoglobulin M by enzyme-linked immunosorbent assay”. *J. Clin. Microbiol.* 26, 1519–1523.

Nunes, E.D. (Ed.), (1985). *As ciências sociais em saúde na América Latina*. Brasília, OPAS.

Núñez, J.J., Fritz, C.L., Knust, B., Buttke, D., Enge, B., Novak, M.G., Kramer, V., Osadebe, L., Messenger, S., Albariño, C.G., (2014). “Hantavirus infections among overnight visitors to Yosemite National Park, California, USA, (2012)”. *Emerg Infect Dis* 20, 386–93.

Oliveira, S.V. de, Fonseca, L.X., Barros, P.M.R., Pereira, S.V.C., de Caldas, E.P., (2014). “Análise do perfil epidemiológico da hantavirose no Brasil no período de 2007 a 2012”. *Rev. Patol. Trop* 43, 131–142.

- Olsson, G.E., Hjertqvist, M., Lundkvist, A., Hörnfeldt, B., (2009). "Predicting high risk for human hantavirus infections, Sweden". *Emerg Infect Dis* 15, 104–106.
- Olsson, G.E., Leirs, H., Henttonen, H., (2010). "Hantaviruses and Their Hosts in Europe: Reservoirs Here and There, But Not Everywhere?" *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 10, 549–561. doi:10.1089/vbz.2009.0138
- Padula, P.J., Edelstein, A., Miguel, S.D.L., López, N.M., Rossi, C.M., Rabinovich, R.D., (1998). "Hantavirus Pulmonary Syndrome Outbreak in Argentina: Molecular Evidence for Person-to-Person Transmission of Andes Virus". *Virology* 241, 323–330. doi:10.1006/viro.1997.8976
- Padula, P.J., Rossi, C.M., Valle, M.O.D., Martínez, P.V., Colavecchia, S.B., Edelstein, A., Miguel, S.D.L., Rabinovich, R.D., Segura, E.L., (2000). "Development and evaluation of a solid-phase enzyme immunoassay based on Andes hantavirus recombinant nucleoprotein". *J. Med. Microbiol.* 49, 149–155.
- Pattamadilok, S., Lee, B.-H., Kumperasart, S., Yoshimatsu, K., Okumura, M., Nakamura, I., Araki, K., Khoprasert, Y., Dangsupa, P., Panlar, P., (2006). "Geographical distribution of hantaviruses in Thailand and potential human health significance of Thailand virus". *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 75, 994–1002.
- Pavlovsky, E.N., (1939). *Natural Nidality of transmissible disease*. Peace Publishers, Moscow.
- Pavlovsky, E.N., (1966). *Natural Nidality of transmissible disease*. Peace Publishers, Moscow, p. 11 to 69.
- Pereira, G.W., Teixeira, A.M., Souza, M.S. de, Braga, A.D., Santos Junior, G.S. dos, Figueiredo, G.G. de, Figueiredo, L.T.M., Borges, A.A., (2012). "Prevalence of serum antibodies to hantavirus in a rural population from the southern state of Santa Catarina, Brazil". *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 45, 117–119.
- Pereira, L.E., (2006). *Estudo ecoepidemiológico de hantavírus em roedores das regiões da Mata Atlântica e Cerrado do Brasil / Hantavirus ecoepidemiological study in rodents from Atlantic Rainforest and Cerrado regions in Brazil*. (Apresentada a Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo. Coordenadoria de Controle de Doenças. Programa de Pós-Graduação em Ciências para obtenção do grau de Doutor). São Paulo.
- Pereira, M.G., (1995). *Epidemiologia. Teoria e Prática*. 1. ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- Pessôa, S.B., Martins, A.V., (1982) "Introdução à parasitologia", in: *Parasitologia Médica*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro (RJ), pp. 2 – 21.
- Peters, C., (1997). "Ebola and hantaviruses". *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 18, 281–289. doi:10.1016/S0928-8244(97)00059-X

Pini, N.C., Resa, A., del Jesús Laime, G., Lecot, G., Ksiazek, T.G., Levis, S., Enria, D.A., (1998). "Hantavirus infection in children in Argentina". *Emerg. Infect. Dis.* 4, 85.

Pinto-Jr, V., de Sousa, A., de Lemos, E., (2014). "Regional variations and time trends of hantavirus pulmonary syndrome in Brazil". *Epidemiol. Infect.* 142, 2166–2171.

Playe, S.J., Esterhay, P.V., (2007). "Infecções emergentes", in: Slaven, E.M., Stone, S.C., Lopez, F.A. (Eds.), *Doenças Infecciosas. Diagnóstico e Tratamento nos Setores de Emergência*. Mc Graw-Hill, Rio de Janeiro, pp. 397–409.

Plyusnin, A., Sironen, T., (2014). "Evolution of hantaviruses: Co-speciation with reservoir hosts for more than 100 MYR". *Hantaviruses* 187, 22–26. doi:10.1016/j.virusres.2014.01.008

Plyusnina, A., Ferenczi, E., Rácz, G.R., Nemirov, K., Lundkvist, Å., Vaheri, A., Vapalahti, O., Plyusnin, A., (2009). "Co-circulation of three pathogenic hantaviruses: Puumala, Dobrava, and Saaremaa in Hungary". *J. Med. Virol.* 81, 2045–2052. doi:10.1002/jmv.21635

Porto, C.C., Zicker, F., (2009). "Princípios e Bases para a prática médica", in: Porto, C.C. (Ed.), *Semiologia Médica*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, pp. 3–22.

Prince, H.E., Lieberman, J.M., (2013). "Impact of the Yosemite hantavirus outbreak on hantavirus antibody testing at a national reference laboratory". *Clin. Vaccine Immunol.* 20, 1213–1216.

Raboni, S.M., Delfraro, A., de Borba, L., Teixeira, B.R., Stella, V., de Araujo, M.R., Carstensen, S., Rubio, G., Maron, A., Lemos, E.R., (2012). "Hantavirus infection prevalence in wild rodents and human anti-hantavirus serological profiles from different geographic areas of South Brazil". *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 87, 371–378.

Raboni, S.M., Levis, S., Rosa, E.S.T., Bisordi, I., Delfraro, A., Lemos, E., Correia, D.C., Duarte dos Santos, C.N., (2007). "Hantavirus infection in Brazil: development and evaluation of an enzyme immunoassay and immunoblotting based on N recombinant protein". *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 58, 89–97. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2006.11.012

Rasmuson, J., Andersson, C., Norrman, E., Haney, M., Evander, M., Ahlm, C., (2011). "Time to revise the paradigm of hantavirus syndromes? Hantavirus pulmonary syndrome caused by European hantavirus". *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 30, 685–690.

Rivas, Y., Moros, Z., Moron, D., Uzcategui, M., Duran, Z., Pujol, F., Liprandi, F., Ludert, J., (2003). "The seroprevalences of anti-hantavirus IgG antibodies among selected Venezuelan populations". *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 97, 61–67.

Rocha, C.R., (2011). *Dinâmica populacional de roedores de um cerrado do Brasil Central* (Doutorado - Ecologia - Roedores). UnB, Brasília - Brasil.

Rodier, G., Soliman, A., Bouloumie, J., Kremer, D., (1993). "Presence of antibodies to Hantavirus in rat and human populations of Djibouti". *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 87, 160–161.

Rosa, G.J. de M., Rocha, L.B. da, Furlan, L.R., (2007). "Microarray gene expression studies: experimental design, statistical data analysis, and applications in livestock research". *Rev. Bras. Zootec.* 36, 186–209. doi:10.1590/S1516-35982007001000018

Rossi, C.A., Schmaljohn, C.S., Meegan, J.M., LeDuc, J.W., (1990). "Diagnostic potential of a baculovirus-expressed nucleocapsid protein for hantaviruses", in: Calisher, C.H. (Ed.), *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Tick- and Mosquito-Borne Viruses*. Springer Vienna, pp. 19–28.

Rothman, K.J., Greenland, S., Lash, T.L., (2011). *Epidemiologia Moderna*. Artmed, Porto Alegre, p. 11 a 12.

Rouquayrol, M.Z., Veras, F.M.F., Távora, (2013), "Aspectos Epidemiológicos das doenças Transmissíveis", in: *Epidemiologia e Saúde*. Medbook, Rio de Janeiro, pp. 201–234.

Safronetz, D., Falzarano, D., Scott, D.P., Furuta, Y., Feldmann, H., Gowen, B.B., (2013). "Antiviral Efficacy of Favipiravir against Two Prominent Etiological Agents of Hantavirus Pulmonary Syndrome. *Antimicrob. Agents Chemother.* 57, 4673–4680. doi:10.1128/AAC.00886-13

Saggiaro, F.P., Rossi, M.A., Duarte, M.I.S., Martin, C.C.S., Alves, V.A.F., Moreli, M.L., Figueiredo, L.T.M., Moreira, J.E., Borges, A.A., Neder, L., (2007). Hantavirus Infection Induces a Typical Myocarditis That May Be Responsible for Myocardial Depression and Shock in Hantavirus Pulmonary Syndrome. *J. Infect. Dis.* 195, 1541–1549. doi:10.1086/513874

Saluzzo, J., Digoutte, J., Adam, F., Bauer, S., McCormick, J., (1985). "Serological evidence for Hantaan-related virus infection in rodents and man in Senegal". *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 79, 874–875.

Sandmann, S., Meisel, H., Razanskiene, A., Wolbert, A., Pohl, B., Krüger, D., Sasnauskas, K., Ulrich, R., (2005). "Detection of human hantavirus infections in Lithuania". *Infection* 33, 66–72.

Santos, E.D. dos, Garrett, D.O., (2005). “Avaliação do sistema de vigilância de hantavírus no Brasil”. *Epidemiol. E Serviços Saúde* 14, 15–31.

Santos, J.P. dos, Steinke, E.T., García-Zapata, M.T.A., (2011). “Land use and occupation and hantaviruses dissemination in the São Sebastião region, Federal District: 2004 – 2008”. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 44, 53–57.
doi:10.1590/S0037-86822011000100013

Santos, N.S. de O., (2013), “Patogênese das infecções virais”, in: Santos, N.S. de O., Romanos, M.T.V., Wigg, M.D. (Eds.), *Introdução à Virologia Humana*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, pp. 42 – 58.

Schenkel, C.S., Brummer, B.M., Felizola, E.R., (2000). “Vegetação no Distrito Federal: tempo e espaço-uma avaliação multitemporal da perda de cobertura vegetal no DF e da diversidade florística da reserva da biosfera do cerrado-fase I”, in: *Vegetação No Distrito Federal: Tempo E Espaço-Uma Avaliação Multitemporal Da Perda de Cobertura Vegetal No DF E Da Diversidade Florística Da Reserva Da Biosfera Do Cerrado-Fase I*. UNESCO.

Schenkel, C.S., Brummer, B.M., Felizola, E.R., (2002). “Avaliação multitemporal da ocupação do solo no DF e seu efeito sobre a cobertura vegetal”, in: *Vegetação no Distrito Federal: tempo e espaço-uma avaliação multitemporal da perda de cobertura vegetal no DF e da diversidade florística da reserva da biosfera do cerrado-fase I*. UNESCO, p. 80.

Schmaljohn, C., Hjelle, B., (1997). “Hantaviruses: a global disease problem”. *Emerg. Infect. Dis.* 3, 95–104.

Schmaljohn, C.S., Chu, Y.-K., Schmaljohn, A.L., Dalrymple, J.M., (1990). “Antigenic subunits of Hantaan virus expressed by baculovirus and vaccinia virus recombinants”. *J. Virol.* 64, 3162–3170.

Schmaljohn, C.S., Dalrymple, J.M., (1983). “Analysis of hantaan virus RNA: Evidence for a new genus of bunyaviridae”. *Virology* 131, 482–491.
doi:10.1016/0042-6822(83)90514-7

Schmaljohn, C.S., Hasty, S.E., Dalrymple, J.M., LeDuc, J.W., Lee, H.W., Bonsdorff, C. von, Brummer-Korvenkontio, M., Vaheri, A., Tsai, T.F., Regnery, H.L., Et, A., (1985). “Antigenic and genetic properties of viruses linked to hemorrhagic fever with renal syndrome”. *Science* 227, 1041–1044.
doi:10.1126/science.2858126

Schubert, J., Tollmann, F., Weissbrich, B., (2002). “Evaluation of a pan-reactive hantavirus enzyme immunoassay and of a hantavirus immunoblot for the diagnosis of nephropathia epidemica”. *J. Clin. Virol.* 21, 63–74.
doi:10.1016/S1386-6532(00)00187-6

Severson, W.E., Schmaljohn, C.S., Javadian, A., Jonsson, C.B., (2003). "Ribavirin causes error catastrophe during Hantaan virus replication". *J. Virol.* 77, 481–488.

Shakespeare, M., (2009). "Introduction to zoonoses", in: *Zoonoses. Pharmaceutical Press*, London, pp. 1–25.

Sheedy, J.A., Froeb, H.F., Batson, H.A., Conley, C.C., Murphy, J.P., Hunter, R.B., Cugell, D.W., Giles, R.B., Bershady, S.C., Vester, J.W., (1954). "The clinical course of epidemic hemorrhagic fever". *Am. J. Med.* 16, 619–628.

Sibold, C., Sparr, S., Schulz, A., Labuda, M., Kozuch, O., Lysý, J., Krüger, D.H., Meisel, H., (1995). "Genetic characterization of a new hantavirus detected in *Microtus arvalis* from Slovakia". *Virus Genes* 10, 277–281.

Silva-Vergara, M.L., Costa Júnior, J.C., Barata, C.H., Curi, V.G.M., Tiveron Júnior, C.G., Teixeira, A.C., (2002). Hantavirus pulmonary syndrome in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 97, 783–787.

Song, G., (1999). "Epidemiological progresses of hemorrhagic fever with renal syndrome in China". *Chin. Med. J. (Engl.)* 112, 472–477.

Song, G., Huang, Y.-C., Hang, C.-S., Hao, F.-Y., Li, D.-X., Zheng, X.-L., Liu, W.-M., Li, S.-L., Huo, Z.-W., Huei, L.-J., Zhang, Q.-F., (1992), "Preliminary human trial of inactivated golden hamster kidney cell (GHKC) vaccine against haemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS)". *Vaccine* 10, 214–216. doi:10.1016/0264-410X(92)90154-C

Sousa Costa, F.A., Melo Quadrado, A.V., Brandão, A.P., Paes Leme, B.A., Carneiro, B.V., Castanho, D.L.M., Sfair, L.C., Rocha, C.H.R., (2013), "Síndrome da Rubéola Congênita: revisão de literatura", *Rev. Med. E Saúde Brasília* 2.

Souza, W.M. de, Machado, A.M., Disner, G.R., Boff, E., Machado, A.R. da S.R., Padua, M. de, Figueiredo, L.T.M., Miranda, G.B. de, (2012), "Antibody levels to hantavirus in inhabitants of western Santa Catarina State, Brazil". *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 54, 193–196. doi:10.1590/S0036-46652012000400002

Spiropoulou, C.F., Morzunov, S., Feldmann, H., Sanchez, A., Peters, C.J., Nichol, S.T., (1994). "Genome Structure and Variability of a Virus Causing Hantavirus Pulmonary Syndrome". *Virology* 200, 715–723. doi:10.1006/viro.1994.1235

Suzán, G., Marcé, E., Giermakowski, J.T., Mills, J.N., Ceballos, G., Ostfeld, R.S., Armien, B., Pascale, J.M., Yates, T.L., (2009). *Experimental evidence for reduced rodent diversity causing increased hantavirus prevalence*. *PloS One* 4, e5461.

- Suzuki, A., Bisordi, I., Levis, S., Garcia, J., Pereira, L.E., Souza, R.P., Sugahara, T.K., Pini, N., Enria, D., Souza, L.T., (2004). Identifying rodent hantavirus reservoirs, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 10, 2127–2134.
- Szwarcwald, C.L., Damacena, G.N., 2008. Complex sampling design in population surveys: planning and effects on statistical data analysis. *Rev. Bras. Epidemiol.* 11, 38–45.
- Tabor, E., (2006). *Emerging Viruses in Human Populations*: 16, Edição: 1a. ed. Elsevier Science.
- Taubenberger, J.K., Kash, J.C., (2010). Influenza Virus Evolution, Host Adaptation and Pandemic Formation. *Cell Host Microbe* 7, 440–451. doi:10.1016/j.chom.2010.05.009
- Team, W.E.R., (2014). “Ebola Virus Disease in West Africa — The First 9 Months of the Epidemic and Forward Projections”. *N. Engl. J. Med.* 371, 1481–1495. doi:10.1056/NEJMoa1411100
- Teixeira, C.F., Solla, J.P., Edler, F.C., Manuel Suárez, J., 2005. Modelo de atenção à saúde no SUS: trajetória do debate conceitual, situação atual, desafios e perspectivas, in: *Saúde E Democracia: História E Perspectivas Do SUS*. Fiocruz, pp. 451–479
- Thacker, S.B., Berkelman, R.L., (1988). “Public health surveillance in the United States”. *Epidemiol. Rev.* 10, 164–190.
- Tomiyama, D.T., Lee, H.W., (1990). “Rapid serodiagnosis of hantavirus infections using high density particle agglutination”, in: Calisher, C.H. (Ed.), *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Tick- and Mosquito-Borne Viruses*. Springer Vienna, pp. 29–33.
- Toro, J., Vega, J.D., Khan, A.S., Mills, J.N., Padula, P., Terry, W., Yadón, Z., Valderrama, R., Ellis, B.A., Pavletic, C., Cerda, R., Zaki, S., Shieh, W.J., Meyer, R., Tapia, M., Mansilla, C., Baro, M., Vergara, J.A., Concha, M., Calderon, G., Enria, D., Peters, C.J., Ksiazek, T.G., (1998). “An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome, Chile, 1997”. *Emerg. Infect. Dis.* 4, 687–694.
- Tsai, T., (1987). “Hemorrhagic fever with renal syndrome: mode of transmission to humans”. *Lab. Anim. Sci.* 37, 428–430.
- Vapalahti, O., Mustonen, J., Lundkvist, Å., Henttonen, H., Plyusnin, A., Vaheri, A., (2003). “Hantavirus Infections in Europe”. *Lancet Infect. Dis.* 3, 653–661. doi:10.1016/S1473-3099(03)00774-6
- Vieira, E.M., Iob, G., Briani, D.C., Palma, A.R.T., (2005). “Microhabitat selection and daily movements of two rodents (*Necomys lasiurus* and *Oryzomys scottii*)” in *Brazilian Cerrado, as revealed by a spool-and-line*

device. Mamm. Biol. - Z. Für Säugetierkd. 70, 359–365.
doi:10.1016/j.mambio.2005.08.002

Vincent, M.J., Quiroz, E., Gracia, F., Sanchez, A.J., Ksiazek, T.G., Kitsutani, P.T., Ruedas, L.A., Tinnin, D.S., Caceres, L., Garcia, A., Rollin, P.E., Mills, J.N., Peters, C.J., Nichol, S.T., (2000). “Hantavirus Pulmonary Syndrome in Panama: Identification of Novel Hantaviruses and Their Likely Reservoirs”. *Virology* 277, 14–19. doi:10.1006/viro.2000.0563

Voss, R., (1991). *An introduction to the Neotropical muroid rodent genus Zygodontomys*. Bull. Am. Mus. Nat. Hist. USA.

Waldman, E.A., (2012). “Epidemiologia e saúde coletiva: Vigilância como prática de saúde coletiva”, in: Campos, G.W. de S., Minayo, M.C. de S., Akerman, M., Drumond Júnior, M., Carvalho, Y.M. (Eds.), *Tratado de Saúde Coletiva*. Hucitec, São Paulo - Rio de Janeiro, pp. 487–530.

Weiss, S., Witkowski, P.T., Auste, B., Nowak, K., Weber, N., Fahr, J., Mombouli, J.-V., Wolfe, N.D., Drexler, J.F., Drosten, C., Klempa, B., Leendertz, F.H., Kruger, D.H., (2012). “Hantavirus in Bat, Sierra Leone”. *Emerg. Infect. Dis.* 18, 159–161. doi:10.3201/eid1801.111026

Werneck, G.L., Almeida, L.M. de, (2008), “Pesquisa epidemiológica: Validade em estudos epidemiológicos”, in: Medronho, R. de A., Bloch, K.V., Luiz, R.R., Werneck, G.L. (Eds.), *Epidemiologia*. Atheneu, São Paulo, pp. 275–288.

White, J., Shirey, F., French, G., Huggins, J., Brand, O., Wang Lee, H., (1982). *Hantaan virus, aetiological agent of korean haemorrhagic fever, has bunyaviridae-like morphology*. Orig. Publ. Vol. 1 Issue 8275 319, 768–771. doi:10.1016/S0140-6736(82)91813-X

Willemann, M.C.A., Oliveira, S.V. de, (2014). “Risk factors associated with hantaviral fatality: a regional analysis from a case-control study in Brazil”. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 47, 47–51.

Williams, C.F.M., Nelson, K.E., (2006). “Methods in infectious disease epidemiology: Study design”, in: Nelson, K.E., Williams, C.F.M. (Eds.), *Infectious Disease Epidemiology: Theory and Practice*. Jones & Bartlett Publishers, Sudbury, Mass, pp. 63–117.

Williams, R.J., Bryan, R.T., Mills, J.N., Palma, R.E., Vera, I., De Velasquez, F., Baez, E., Schmidt, W.E., Figueroa, R.E., Peters, C.J., (1997). “An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome in western Paraguay”. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 57, 274–282.

Witkowski, P.T., Klempa, B., Ithete, N.L., Auste, B., Mfunne, J.K., Hoveka, J., Matthee, S., Preiser, W., Kruger, D.H., (2014). "Hantaviruses in Africa". *Virus Res.* 187, 34–42.

Witkowski, P.T., Leendertz, S.A.J., Auste, B., Akoua-Koffi, C., Schubert, G., Klempa, B., Muyembe-Tamfum, J.-J., Karhemere, S., Leendertz, F.H., Krueger, D.H., (2015). Human seroprevalence indicating hantavirus infections in tropical rainforests of Cote d'Ivoire and Democratic Republic of Congo. *Front. Microbiol.* 6, 518. doi:10.3389/fmicb.2015.00518

Wolfe, N.D., Dunavan, C.P., Diamond, J., (2007). Origins of major human infectious diseases. *Nature* 447, 279–283.

Xiao, R., Yang, S., Koster, F., Ye, C., Stidley, C., Hjelle, B., (2006). "Sin Nombre viral RNA load in patients with hantavirus cardiopulmonary syndrome". *J. Infect. Dis.* 194, 1403–1409.

Xiao, S.-Y., Leduc, J.W., Chu, Y.K., Schmaljohn, C.S., (1994). Phylogenetic Analyses of Virus Isolates in the Genus Hantavirus, Family Bunyaviridae. *Virology* 198, 205–217. doi:10.1006/viro.1994.1023

Xu, Z., Wei, L., Wang, L., Wang, H., Jiang, S., (2002). "The in vitro and in vivo protective activity of monoclonal antibodies directed against Hantaan virus: potential application for immunotherapy and passive immunization". *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 298, 552–558.

Yan, L., Fang, L.-Q., Huang, H.-G., Zhang, L.-Q., Feng, D., Zhao, W.-J., Zhang, W.-Y., Li, X.-W., Cao, W.-C., (2007). Landscape elements and Hantaan virus-related hemorrhagic fever with renal syndrome, People's Republic of China. *Landscape.*

Yates, T.L., Mills, J.N., Parmenter, C.A., Ksiazek, T.G., Parmenter, R.R., Castle, J.R.V., Calisher, C.H., Nichol, S.T., Abbott, K.D., Young, J.C., (2002). "The Ecology and Evolutionary History of an Emergent Disease: Hantavirus Pulmonary Syndrome Evidence from two El Niño episodes in the American Southwest suggests that El Niño-driven precipitation, the initial catalyst of a trophic cascade that results in a delayed density-dependent rodent response, is sufficient to predict heightened risk for human contraction of hantavirus pulmonary syndrome". *Bioscience* 52, 989–998.

Zaki, S.R., Khan, A.S., Goodman, R.A., Armstrong, L.R., Greer, P.W., Coffield, L.M., Ksiazek, T.G., Rollin, P.E., Peters, C., Khabbaz, R.F., (1996). "Retrospective diagnosis of hantavirus pulmonary syndrome, 1978 -1993: implications for emerging infectious diseases". *Arch. Pathol. Lab. Med.* 120, 134–139.

Zavasky, D.-M., Hjelle, B., Peterson, M.C., Denton, R.W., Reimer, L., (1999). "Acute Infection With Sin Nombre Hantavirus without Pulmonary Edema". *Clin. Infect. Dis.* 29, 664–666. doi:10.1086/598649

Zeitz, P.S., Butler, J.C., Cheek, J.E., Samuel, M.C., Childs, J.E., Shands, L.A., Turner, R.E., Voorhees, R.E., Sarisky, J., Rollin, P.E., (1995). A case-control study of hantavirus pulmonary syndrome during an outbreak in the southwestern United States. *J. Infect. Dis.* 171, 864–870.

Zeitz, P.S., Graber, J.M., Voorhees, R.A., Kioski, C., Shands, L.A., Ksiazek, T.G., Jenison, S., Khabbaz, R.F., (1997). "Assessment of occupational risk for hantavirus infection in Arizona and New Mexico". *J. Occup. Environ. Med. Am. Coll. Occup. Environ. Med.* 39, 463–467.

Zhang, Y.-H., Ge, L., Liu, L., Huo, X.-X., Xiong, H.-R., Liu, Y.-Y., Liu, D.-Y., Luo, F., Li, J.-L., Ling, J.-X., Chen, W., Liu, J., Hou, W., Zhang, Y., Fan, H., Yang, Z.-Q., (2014). *The Epidemic Characteristics and Changing Trend of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Hubei Province, China*. PLoS ONE 9, 1–9.

Zhang, Y.Z., Xiao, D.L., Wang, Y., Wang, H.X., Sun, L., Tao, X.X., Qu, Y.G., (2004). "The epidemic characteristics and preventive measures of hemorrhagic fever with renal syndrome in China". *Chin J Epidemiol* 25.

Zhang, Y.-Z., Zou, Y., Fu, Z.F., Plyusnin, A., (2010). "Hantavirus Infections in Humans and Animals, China". *Emerg. Infect. Dis.* 16, 1195–1203. doi:10.3201/eid1608.090470

Zöller, L., Faulde, M., Meisel, H., Ruh, B., Kimmig, P., Schelling, U., Zeier, M., Kulzer, P., Becker, C., Roggendorf, M., Bautz, E.K.F., Krüger, D.H., Darai, G., (1995). Seroprevalence of hantavirus antibodies in Germany as determined by a new recombinant enzyme immunoassay. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 14, 305–313. doi:10.1007/BF02116523

Zöller, L.G., Yang, S., Gött, P., Bautz, E.K., Darai, G., (1993). "A novel mu-capture enzyme-linked immunosorbent assay based on recombinant proteins for sensitive and specific diagnosis of hemorrhagic fever with renal syndrome". *J. Clin. Microbiol.* 31, 1194–1199.

GLOSSÁRIO

Agente infeccioso	é um ser vivo vírico, rickettsial, bacteriano, fúngico, protozoário ou helmíntico que, por meio de uma das formas que assume em seu ciclo reprodutivo (adulto, larva, cisto, ovo, esporo, etc.), pode ser introduzido em outro ser vivo, onde é capaz de se desenvolver ou de se multiplicar e, dependendo das pré-disposições, intrínsecas do novo hospedeiro pode aí gerar ou não um estado patológico manifesto, denominado doença infecciosa, que também é doença conhecida como transmissível (Rouquayrol Cap. 11. - pág. 203).
Arboviroses	doenças cujos agentes etiológicos são vírus que se transmitem por artrópodes. Do idioma inglês: <i>arthropod born virus</i> .
Arenavírus	Doenças provocadas por agentes etiológicos agrupados no gênero <i>Arenavirus</i> .
Autóctone	adjetivo dado ao caso no qual sua infecção ocorreu em local distinto da sua origem (Medronho et al., 2009 in Medronho & Almeida cap. 4 Distribuição das doenças no Espaço e no tempo pág. 83 a 102).
Biocenose	é um grupamento de seres vivos que correspondem por sua composição, pelo número de espécies e de indivíduos, em certas condições do meio, grupamento de seres ligados por dependência recíproca e que se mantém reproduzindo-se em certo lugar de maneira permanente (livro, Karl Mobils – 1877).
Bioma	é um grupamento de seres vivos que correspondem por sua composição, pelo número de espécies e de indivíduos, em certas condições do meio, grupamento de seres ligados por dependência recíproca e que se mantém reproduzindo-se em certo lugar de maneira permanente (livro, Karl Mobils – 1877).
Biótopo	é uma área geográfica de superfície e volumes variáveis submetida a condições cujas dominantes são homogêneas (Peres, 1961). Ou é uma extensão de área física mais ou menos bem delimitada, contendo recursos suficientes para poder assegurar a conservação da vida (Davis, 1960). O biótopo é o espaço físico da biocenose (Dajoz, 1971)
Choque circulatório	grave falência do sistema circulatório, em que a distribuição sanguínea, consequentemente de nutrientes e oxigênio, fica prejudicada, e direcionada para sítios prioritários como artérias coronárias e cérebro, podendo ser de vários tipos, cardiogênico, hemorrágico, séptico, anafilático, etc
Contágio	é a transmissão de patógenos entre hospedeiro infectado e hospedeiro suscetível, podendo ser direto (sexual, saliva, pele infectada) ou indireto (superfícies contaminadas com

	fômites, perdigotos, outras secreções ou excreções). (Santos, 2013, cap. 2 - "Patogênese das Infecções Virais" p. 42-58).
Doença aguda	é uma doença de curta duração. (OPAS - Rouquayrol Cap. 11. - pág. 201)
Doença contagiosa	é a doença infecciosa que se transmite diretamente de pessoa a pessoa
Doença crônica	é uma doença que se desenvolve por longo período, em geral acima de 10 dias por anos (Rouquayrol Cap. 11. - pág. 201)
Doença emergente	é uma doença com surgimento recente para um determinado território, que pode estar em escala local, regional, nacional, continental ou global. Doenças com ressurgimento após longos anos, às vezes, são classificadas como emergentes, porém, preferencialmente, são denominadas re-emergentes.
Doença infecciosa	é a doença clinicamente manifesta, do homem ou dos animais, resultante de uma infecção (OPAS - Rouquayrol Cap. 11. - pág. 201)
Ecossistema	é constituído de dois elementos inseparáveis, um orgânico que é a biocenose que o povoa, e outro orgânico e inorgânico que é o biótopo que suporta esta biocenose (Dajoz, 1971).
Endemia	(epidemiológico) é a ocorrência usual de casos de uma determinada doença, em um determinado local, por tempo indeterminado. (Medronho et al., 2009 in Medronho & Almeida cap. 4 Distribuição das doenças no Espaço e no tempo pág. 83 a 102). O conceito biológico se refere a uma espécie que ocorre apenas em determinado local.
Espécie refratária	é a espécie que penetrada por bioagente patogênico específico, inviabiliza seu desenvolvimento e ou multiplicação (Rouquayrol Cap. 11. - pág. 204).
Filogênese	ou filogenia é o estudo da relação evolutiva entre grupos de organismos (por exemplo, espécies, populações), que é descoberto por meio de sequenciamento de dados moleculares e matrizes de dados morfológicos
Habitats	biótopos específicos (Pavlosvsky, 1966)
Hospedeiro	é o indivíduo ou espécie que em condições naturais, penetrado por bioagentes patogênicos, concede subsistência a estes, permitindo seu desenvolvimento e ou multiplicação (Rouquayrol Cap. 11. - pág. 204)
Imunidade	é o estado de resistência, geralmente associado à presença de anticorpos protetores que exercem ação específica contra microrganismo responsável por determinada doença infecciosa ou contra suas toxinas (Rouquayrol Cap. 11. - pág. 205).

Imunogenicidade	é a capacidade que tem o bioagente de induzir imunidade protetora no hospedeiro (Rouquayrol Cap. 11. - pág. 204).
Indivíduo imune	é o que possui anticorpos protetores específicos ou imunidade celular em consequência de uma infecção anterior ou imunização, sendo capaz de reagir eficazmente para prevenir uma infecção ou doença clínica quando exposto a seu agente infeccioso (Rouquayrol Cap. 11. - pág. 205).
Indivíduo infectável ou susceptível	é uma pessoa ou animal sujeito a uma infecção (Rouquayrol Cap. 11. - pág. 204).
Indivíduo infectado	é uma pessoa ou animal que alberga um agente infeccioso, podendo apresentar manifestações de doença (doente) ou a infecção permanecer inaparente (portador) (Rouquayrol Cap. 11. - pág. 204).
Indivíduo infectante	é uma pessoa ou animal do qual o agente infeccioso possa ser adquirido em condições naturais (Rouquayrol Cap. 11. - pág. 204).
Indivíduo não infectado	é uma pessoa ou animal, pertencente a uma espécie susceptível, que não alberga um determinado agente infeccioso, podendo ser um não exposto, ou susceptível exposto não infectado ou um exposto resistente (Rouquayrol Cap. 11. - pág. 204).
Indivíduo resistente	é aquele que, via mecanismo natural ou por meio de imunização artificial, tornou-se capaz de impedir o desenvolvimento, em seu organismo, de agentes infecciosos específicos (modificado Rouquayrol Cap. 11. - pág. 204).
Infecção	é a penetração e desenvolvimento ou multiplicação de um agente infeccioso no organismo de uma pessoa, ou animal (OPAS - Rouquayrol Cap. 11. - pág. 201)
Infectividade	é a capacidade que certos organismos têm de penetrar e se desenvolver ou se multiplicar no novo hospedeiro, ocasionando ou não doença (Rouquayrol Cap. 11. - pág. 203)
Pantrópico	tropismo, em geral simultâneo, de agentes infecciosos por várias linhagens celulares distintas (células retículo-endoteliais, células nervosas, células hepáticas, células musculares, células epiteliais, células adiposas, células leucocitárias, células eritrocitárias, etc).
Patógeno	agente infeccioso capaz de causar doença. (Santos, 2013, cap. 2 - "Patogênese das Infecções Virais " p. 42-58)
Patologia	estudo da natureza e das modificações produzidas por doenças nos organismos. (Santos, 2013, cap. 2 - "Patogênese das Infecções Virais " p. 42-58)

Patogenicidade	capacidade do agente de infectar o hospedeiro e causar doença.
Patogênese ou patogenia	etapas ou mecanismos envolvidos no desenvolvimento de uma doença. (Santos, 2013, cap. 2 - "Patogênese das Infecções Virais" p. 42-58)
Período da doença	é o período durante o qual o indivíduo apresenta os sintomas característicos associados à doença.
Período de convalescença	período durante o qual o paciente se recupera da doença. (Santos, 2013, cap. 2 - "Patogênese das Infecções Virais" p. 42-58)
Período de incubação	período compreendido entre o início da infecção e o aparecimento dos primeiros sintomas ou sinais da doença (Santos, 2013, cap. 2 - "Patogênese das Infecções Virais" p. 42-58). Ou compreende o intervalo de tempo decorrente entre a exposição a um agente infeccioso e o aparecimento de sinais ou sintomas da doença (Rouquayrol Cap. 11. - pág. 202).
Período de infecciosidade	período durante o qual o indivíduo infectado permanece excretando e transmitindo o agente infeccioso (Santos, 2013, cap. 2 - "Patogênese das Infecções Virais" p. 42-58).
Período de prodrômico	é o período da infecção em que o indivíduo apresenta os sintomas clínicos generalizados e inespecíficos (p.ex. febre) e que antecede aos sintomas característicos da doença. (Santos, 2013, cap. 2 - "Patogênese das Infecções Virais" p. 42-58)
Período de transmissibilidade	período durante o qual o agente infeccioso pode ser transferido, direta ou indiretamente, de uma pessoa infectada a outra, ou de um animal infectado ao ser humano, ou do ser humano infectado a um animal, inclusive artrópodes (Rouquayrol Cap. 11. - pág. 203).
Permeabilidade vascular	propriedade fisiológica do sistema vascular, que compõe a distribuição de nutrientes, oxigênio e outras substâncias, vitais para o funcionamento celular, em todos os tecidos do organismo.
Posição de Trendelenburg	elevação dos membros inferiores e quadril em relação ao resto do corpo, em paciente acamado e em decúbito dorsal, com a cabeça na menor altitude, visando aumentar a disponibilidade de fluídos intracorpóreos para os órgãos vitais.
Reservatório	é o termo aplicado a qualquer organismo vivo do qual se recebeu, por qualquer rota de transmissão, o agente produtor da doença, e o contém em seu sangue (estado de viremia, bacteremia, parasitemia) ou em algum órgão que possa ser acessado por um vetor ou diretamente pelo hospedeiro. (tradução nossa e modificado de Pavlovsky, 1966)
Roboviroses	doenças cujos agentes etiológicos são vírus que se transmitem por roedores. Do idioma inglês: <i>rodent born virus</i> .

Sinantrópicos Síndrome	animais adaptados ao ambiente humano, rural ou urbano. é o conjunto de sintomas e ou sinais que ocorrem associadamente e que podem ser determinados por diferentes causas (Porto & Zicker, 2009 Cap. 1 – Princípios e bases para a prática médica, pág. 15 in: Semiologia Médica, 2009).
Veículo	água ou alimentos contaminados (Santos, 2013, cap. 2 - “Patogênese das Infecções Virais” p. 42-58), incluindo seres que podem transportar os agentes patogênicos (ex. mãos humanas).
Vetores	animais, vertebrados ou invertebrados que transmitem patógenos (Santos, 2013, cap. 2 - “Patogênese das Infecções Virais” p. 42-58).
Virulência	usado para expressar gravidade da doença causada (variável mesmo em um espécie de patógeno). (Santos, 2013, cap. 2 - “Patogênese das Infecções Virais” p. 42-58). Ou é a capacidade de um bioagente produzir casos graves ou fatais (Rouquayrol Cap. 11. - pág. 203).

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO Pesquisa sobre a Soroprevalência humana da hantavirose em área rural do DF

Eu _____, identidade no. _____ (emitida por _____) fui convidado (a) a participar da pesquisa “Soroprevalência Humana da Hantavirose em área rural do Distrito Federal em 2013-14”, que está sendo realizada pela Universidade de Brasília, com o apoio da Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal, CNPq e Fundo Nacional de Saúde – Ministério da Saúde.

Antes de minha participação fui informado que esta pesquisa pode ajudar a esclarecer como a hantavirose se espalha no DF e como a proteção às pessoas pode melhorar. Foi dito que algumas pessoas tem contato com a doença, mas não adoecem, enquanto outras, debilitadas, precisam ser internadas no hospital. Caso os meus exames indiquem a possibilidade de infecção pelo vírus da hantavirose, fui esclarecido que este resultado não indicará qualquer perigo para minha saúde, esta infecção deve ter acontecido há vários dias ou meses, sem que eu precise de tratamento atualmente.

Fui informado que, caso aceite participar, responderei a um questionário contendo perguntas relativas a informações sobre meus hábitos de vida, e que não haverá remuneração para quem aceite. Aceito que os pesquisadores façam algumas perguntas sobre mim, como minha idade, as condições em que vivo, as atividades que participo, os locais que frequento e sobre alguns hábitos. Concordo que seja coletada amostra de sangue da veia do meu braço, na quantidade de até 10 mL, com agulhas e tubos descartáveis. A picada de agulha pode ter um leve desconforto, como dor no local da punção e às vezes deixa uma pequena mancha roxa por alguns dias.

Após minhas respostas, poderei sanar as dúvidas que tenho sobre a doença com os pesquisadores. Estou ciente que não terei qualquer despesa com a visita recebida, nem com o exame realizado. Caso eu não queira participar ou se quiser desistir em qualquer momento, isso não vai trazer nenhum prejuízo de qualquer natureza para minha pessoa ou para meus familiares. Permito que a Universidade de Brasília conserve, sob sua guarda, qualquer material coletado para exame laboratorial como o objetivo futuro de pesquisa médica ou educacional. Concordo, ainda, que os pesquisadores utilizem as informações médicas obtidas de minha pessoa em reuniões, congresso e publicações científicas sem que meu nome apareça, garantindo o anonimato e a confidencialidade das minhas informações.

Finalmente, estou ciente que caso eu deseje mais esclarecimentos ou tenha qualquer dúvida sobre a pesquisa, poderei ligar para os pesquisadores pelo telefone **(61) 9240.1283**, no horário das 9:00 às 12:00, usar o e-mail: 120063166@aluno.unb.br ou ir ao Núcleo de Medicina Tropical, da UnB, no campus “Darcy Ribeiro”, Asa Norte, em Brasília. O telefone do Comitê de Ética da UnB é **(61) 3107.1918** (ou 3107.1967) e funciona às quartas e sextas-feiras, de 8h30 às 11h30 e terças e quintas-feiras, de 14h às 17h, com endereço no 2º andar da Faculdade de Medicina da UnB, no campus “Darcy Ribeiro”, na Asa Norte e endereço eletrônico ('e-mail'): cepfm@unb.br.

Eu concordo em participar deste estudo, assinando esse termo em duas vias, ficando uma cópia comigo.

Brasília, ____ de _____ de 201__.

Assinatura do paciente (ou do responsável, para menores de 18 anos):

(incluir nome por extenso)

Testemunha: _____

Testemunha: _____

APÊNDICE B – DIAGRAMA DE MULTICAUSALIDADE



Este diagrama elaborado com as condições causais para a infecção por Hantavirus apresenta círculos concêntricos que distribuem cada fator segundo sua característica de relação com o evento: proximais, intermediárias e distais.

APÊNDICE C – FORMULÁRIO DO QUESTIONÁRIO



Universidade de Brasília

QUESTIONÁRIO - SOROPREVALÊNCIA HUMANA DA HANTAVIROSE EM ÁREA RURAL DO DISTRITO FEDERAL EM 2013

Instrumento de pesquisa científica com o nome acima, para preenchimento por entrevistador habilitado

Informação do domicílio

Data da entrevista	Número desta entrevista	Número do Domicílio
<input type="text"/>	Quadra algarismo sendo o primeiro o número do entrevistador. Ex: décima entrevista do Roberto (0-010)	Número da centena do domicílio
	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Esta visita é a:	<input type="text"/>	
<input type="text"/>		

Dados do domicílio

Logradouro Estrada, Rodovia, Condomínio, Quinta, Quadra, Conjunto, Rua, Acampamento, Vila e Linha	Número da: Casa, chácara, lote, Frações, apartamento, Tenda e barraca.	Unidade Subdivisão de chácara, lote ou assemelhados
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Localidade	Ponto de referência Ex: Próximo a uma escola, unidade comercial ou religiosa, empresa, acidente geográfico típico, ponte rodovia estrada.	CEP
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Setor censitário Quando necessário preenchimento posterior	Número da pessoa para a coleta de sangue	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	

Coordenadas geográficas

Coordenadas geográficas da residência	S Ex: 30 34 37,72 (Grau, minuto, segundo e centena de segundo)	O Ex: 30 34 37,72 (Grau, minuto, segundo e centena de segundo)	Altitude ou Elevação Ex: 1005 m
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Coordenadas geográfica do LPT mais próximo do domicílio	S Ex: 30 34 37,72 (Grau, minuto, segundo e centena de segundo)	O Ex: 30 34 37,72 (Grau, minuto, segundo e centena de segundo)	Altitude ou Elevação Ex: 1005 m
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

CARACTERÍSTICAS DO DOMICÍLIO

Algum morador dessa propriedade foi informado ontem ou anteriormente sobre essa visita da nossa equipe de pesquisadores?

A casa em que o(a) Sr(a) vive é própria ?

Relacione os moradores deste domicílio (incluir os moradores ausentes).

Nome	Idade	Tempo de residência em meses

Se sim, quem informou?

EMATER Instituição/pessoa

Agente de saúde local

Vizinhos

Associação local

Nossa equipe

Outros

Não se aplica

Qual a renda familiar total do domicílio?

Em salários mínimos - preferencialmente último mês

Telefone para contato

Fixo Celular

Email

Quantos de cada uns destes cômodos (peças) têm nesta casa ?

Sala	Quarto	Cozinha	Banheiro

A forma de abastecimento de água utilizada no domicílio onde mora é?

Com que frequência falta água na sua casa ?

Qual o destino das fezes e urina do banheiro da sua casa ?

Qual o destino do lixo de sua casa ?

A equipe possui algum recurso de aleatorização para escolha do morador durante a primeira visita a este domicílio?

Sim Não

Entrevistador

Nome

DADOS DO INDIVÍDUO

Nome da pessoa Seleccionada
Convém preencher o nome completo para fins do resultado de exame

Nome do respondente
(caso menor de idade ou incapaz)

Inclui apelido

Qual a sua idade (em anos)?

Qual a data do seu nascimento?

Número da pessoa na lista do domicílio

Sexo

Masculino Feminino

Qual é a sua religião?

Católica Espírita Judáica Candomblé Mista

Evangélica Islâmica Budista Agnóstico Não informou

Qual é a relação do selecionado com a pessoa responsável pelo domicílio?

Há quantos meses você mora neste endereço ?

Você morou em algum lugar antes?

Sim Não

Onde você morava antes?

Último ano que esteve morando no antigo endereço

ESCOLARIDADE E TRABALHO

Qual é a sua escolaridade ?

Qual era a ocupação principal que você exercia na semana passada ?

Critérios para definir o trabalho principal na semana:
1. Maior número de horas normalmente trabalhadas por semana;
2. Trabalho que possui há mais tempo; e
3. Maior rendimento mensal.

Atenção: os campos 'frequencia' a seguir devem conter a soma de todos os dias de exposição no período informado

Trabalha ou trabalhou na área rural?

(plantar, roçar, capinar, pastorear, cortar lenha, limpar ou destocar terreno)

Qual o último ano em que você trabalhou na área rural?

Ano De RA ou UF Frequência

Até

Ano De RA ou UF Frequência

Até

Ano De RA ou UF Frequência

Até

Ano De RA ou UF Frequência

Até

Houve mais de 4 períodos de trabalho rural?

Acampou?

RA ou UF De Ano Frequência

Até

RA ou UF De Ano Frequência

Até

RA ou UF De Ano Frequência

Até

RA ou UF De Ano Frequência

Até

RA ou UF De Ano Frequência

Até

Houve mais de 4 períodos de acampamento?

Viagens que passaram pela área rural-

Deslocamento em outras áreas rurais?

Ano De RA ou UF Frequência

Até

Ano De RA ou UF Frequência

Até

Ano De RA ou UF Frequência

Até

Ano De RA ou UF Frequência

Até

Ano De RA ou UF Frequência

Até

Houve mais de 5 períodos de viagem rural?

Andou pelo mato?

(andar pelo mato inclui: esperar condução, obrar, urinar, namorar, fazer o quilo, jogar ou assistir pelada, levar o lanche)

Ano De RA ou UF Frequência

Até

Ano De RA ou UF Frequência

Até

Ano De RA ou UF Frequência

Até

Ano De RA ou UF Frequência

Até

Houve mais de 4 períodos de locomoção pelo mato ?

<p>Turismo rural ?</p> <p>Você frequenta ou frequentou hotel fazenda, restaurante rural, pesque pague, etc.</p> <p><input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência</p> <p>Até <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência</p> <p>Até <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência</p> <p>Até <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência</p> <p>Até <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p><input type="checkbox"/> Houve mais de 4 periodos de turismo rural?</p>	<p>Trilha, rio e cachoeira</p> <p>Você costuma ou costumava pescar, tomar banho de rio, ou cachoeira, caçar ou fazer trilha?</p> <p><input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência</p> <p>Até <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência</p> <p>Até <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência</p> <p>Até <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência</p> <p>Até <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p><input type="checkbox"/> Houve mais de 4 periodos de lazer rural?</p>
<p>Sentar no capim</p> <p>Hábito de deitar ou sentar no capim ou próximo ao capim? incliui fazer o quilo, namorar, etc.</p> <p><input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência</p> <p>Até <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência</p> <p>Até <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência</p> <p>Até <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência</p> <p>Até <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p><input type="checkbox"/> Houve mais de 4 periodos ?</p>	<p>Você limpou/varreu casa fechada ?</p> <p>Você limpou/varreu casa (fechada há muitos dias) e/ou galpão, paiol ou silo?</p> <p><input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência</p> <p>Até <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência</p> <p>Até <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência</p> <p>Até <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência</p> <p>Até <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p><input type="checkbox"/> Houve mais de 4 periodos de limpeza?</p>

<p>Colheu</p> <p>Coletou verduras, legumes e/ou frutas?</p> <p><input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência Até <input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência Até <input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência Até <input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência Até <input type="text"/></p> <p><input type="checkbox"/> Houve mais de 4 periodos de coleta de fruta?</p>	<p>Vestígios</p> <p>Você viu vestígios (rastros, fezes, alimentos espalhados, urina) de pequenos ratos silvestres?</p> <p><input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência Até <input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência Até <input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência Até <input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência Até <input type="text"/></p> <p><input type="checkbox"/> Houve mais de 4 periodos ?</p>
<p>Viu pequenos ratos silvestres?</p> <p>(não inclui ratazana, rato de telhado, camundongo ou seus filhotes)</p> <p><input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência Até <input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência Até <input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência Até <input type="text"/></p> <p>Ano De <input type="text"/> RA ou UF <input type="text"/> Frequência Até <input type="text"/></p> <p><input type="checkbox"/> Houve mais de 4 periodos ?</p>	<p>Comentários</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sugestões de coleta adicional - Vulnerabilidades socio-economicas - Outros registros <div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div>

Sintomas, Atendimento e exames

Nos últimos 10 anos você teve febre e dores pelo corpo?

Sim Não Febre e dores no corpo juntos (concorrentes)

Em qual ano e quantas vezes apresentou esses sintomas?
(cada episódio com 1, 2, 3, ou 10 dias de evolução = 1 unidade)

Ano	Quantidade

Foi internado no hospital/UPA/PS?

Sim Não

Além da febre houve?
(Concorrente com a febre e dor no corpo)

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> 1. Falta de ar | <input type="checkbox"/> 8. 'Suadeira' |
| <input type="checkbox"/> 2. Dor de cabeça | <input type="checkbox"/> 9. Manchas roxas (ou pontos vermelhos) na pele |
| <input type="checkbox"/> 3. Fraqueza | <input type="checkbox"/> 10. Dor na barriga (pontada, cólica, peso) |
| <input type="checkbox"/> 4. Enjôo/ Vômito | <input type="checkbox"/> 11. Diarreia (dor de barriga) |
| <input type="checkbox"/> 5. Tosse seca | <input type="checkbox"/> 12. Tontura |
| <input type="checkbox"/> 6. Tosse com catarro | <input type="checkbox"/> 13. Visão embaçada |
| <input type="checkbox"/> 7. Urina escura | <input type="checkbox"/> 14. Pressão baixa |

Você já teve diagnóstico de hantavirose, dado pelo médico ?

Sim
 Não
 Não soube informar

Já recebeu vacina contra febre amarela?

Mes e ano da última dose

Durante os últimos 30 dias, você bebeu pelo menos uma dose de alguma bebida alcoólica ?

Sim (cerveja, vinho, pinga, etc)
 Não
 Não soube informar

Durante os últimos 3 meses, com que frequência você tomou cerveja, vinho, pinga ou qualquer outro tipo de bebida alcoólica?

Um médico lhe informou um diagnóstico?

Sim
 Não
 Não soube informar

Qual o diagnóstico foi informado?

Ano	Diagnóstico

15. Tiriça (pele/olho amarela)

16. Visão dupla

17. Tremores

18. Sangue nas fezes ou vômito

19. Corrimento no nariz

20. Olhos vermelhos

21. Outros sangramentos (epistaxe, s

Você tem ou teve asma, bronquite ou pneumonias repetidas?

Você pratica ou praticou Tabagismo?

Você já fez exame de sangue para hantavirose?
Anterior a nossa visita

Se sim em que ano e onde?

Ano	Local

Resultado da sorologia Anti-hantavirose IgM ?

Fim da entrevista - data e hora

APÊNDICE D – ARTIGO PUBLICADO EM 2016 NA REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL

Major Article

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 49(1):34-40, Jan-Feb, 2016
http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0254-2015



Ten years of a hantavirus disease emergency in the Federal District, Brazil

Roberto de Melo Dusi^{[1],[2]}, Angelika Bredt^[2], Daniel Roberto Coradi de Freitas^[3],
Maria Isabel Rao Bofill^[2], José Alexandre Menezes da Silva^[4],
Stefan Vilges de Oliveira^[1] and Pedro Luiz Tauil^[1]

[1]. Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil. [2]. Subsecretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal, Brasília, Distrito Federal, Brasil. [3]. Centro de Gerenciamento de Informações para Emergências em Vigilância Sanitária, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília, Distrito Federal, Brasil. [4]. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde, Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

ABSTRACT

Introduction: Hantavirus diseases are emerging human diseases caused by *Hantavirus* spp. of the Bunyaviridae family. Hantavirus pulmonary syndrome (HPS) has been detected in the Federal District (DF) of Brazil since 2004. Among the 27 Brazilian Federal Units, DF has the highest fatality rate. More than 10 years have already passed since then, with confirmation of cases caused by the *Araraquara* and *Paranao* species. The reservoir is *Necromys lasiurus*. **Methods:** Local surveillance data of the confirmed cases were analyzed, including age, sex, month and year of occurrence, clinical symptoms, syndromes and outcomes, and probable transmission place (PTP). The cases were mainly confirmed by IgM detection with a capture enzyme immunoassay. The cases were classified as autochthonous if PTPs were in the DF area. **Results:** From 2004 to 2013, in the DF, 126 cases of hantavirus were confirmed, and the cumulative incidence was 5.0 per 100,000 inhabitants. The occurrence of cases was predominantly from April to August. At least 75% of the cases were autochthonous. Acute respiratory failure was reported in 47.5% of cases, and the fatality rate was 40%. **Conclusions:** In the DF, the cumulative incidence of HPS was one of the highest worldwide. A seasonal pattern of hantavirus disease in the dry season is clear. There was a high frequency of severe clinical signals and symptoms as well as a high fatality rate. For the near future, visitors and inhabitants of DF rural areas, particularly male adults, should receive continuous education about hantavirus transmission and prevention.

Keywords: Hantavirus. Infectious disease. Epidemiological surveillance.

INTRODUCTION

Hantavirus diseases are emerging infectious diseases caused by the genus *Hantavirus*, of the family Bunyaviridae^[1]. First described in South Korea in the 1950s, as Korean hemorrhagic fever, the etiologic agent was only isolated in 1977^[2]. Rodents are the main reservoirs of hantavirus, and transmission occurs through contact with blood or excreta of infected rodents or by inhaling aerosols containing the virus^[3].

The geographic distribution of the two distinct major clinical syndromes between the different continents is very distinct. Hantavirus pulmonary syndrome (HPS) occurs in the Americas^{[4] (5)}, while hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) occurs in Europe and Asia^{[2] (6) (8)}, with occasional reports of cross occurrence^[7].

In Brazil, the first confirmed cases were reported in 1993, and 1,906 cases were reported nationwide until 2014; of these, 448 (25.6%) cases were reported in the Brazilian Midwest region. Cases have been reported in all five regions of the country and distributed in 14 (51.9%) of the 27 Brazilian Federal Units (BFUs)^{[9] (9)}. In 2004, cases were first reported in the Federal District (DF), as an outbreak^[10], and during recent years, the DF has had the highest fatality rates among the BFUs^[11].

At least three different monophyletic clades of hantavirus have been detected in South America and are also found throughout Brazil. However, in the DF, only the Andes clade, which includes the *Araraquara* and *Paranao* genotypes, has been found so far^{[12] (13)}. There are different clinical and epidemiological patterns related with the diversity of the etiologic agent^[14]. Some hantavirus species are linked with HFRS and others with HPS, each with specific environmental scenarios and climate patterns. In the rural areas of the DF, the reservoir for hantavirus transmission is the wild rodent *Necromys lasiurus*^{[15] (16) (17)}.

The DF has a population of over 2.8 million inhabitants and includes the Brazilian capital City of Brasília^[18]. Limited by the parallel 15°30' S and 16°03' S, with altitude ranging from 750

Corresponding author: Dr. Roberto de Melo Dusi.
e-mail: robertodusi@hotmail.com | robertodusi@hmo.unb.br
Received 1 August 2015
Accepted 11 December 2015

to 1,344 meters above sea level, the DF has an area of nearly 5,800km². The climate is tropical, with a dry winter, monthly mean temperatures of 13–22°C, and environmental relative humidity of 11–75%. The vegetation is typical of the savanna⁽¹⁹⁾. There is a high proportion of agricultural activities in rural areas. During the 10-year period between the emergence of hantavirus disease in the DF in 2004⁽¹⁹⁾ and 2013, cases have been **confirmed every year, and there has been territorial expansion**. This study describes the main epidemiological aspects of hantavirus cases in the DF during these 10 years of detection.

METHODS

This epidemiological, descriptive, observational study used data collected by the DF surveillance system teams in 2004–2013. The data sources were records from the National Notifiable Diseases System (SINAN) and reports from visits to households and sites of activity of cases by the environmental health surveillance team.

For confirmed cases, the following variables were analyzed: age, sex, month and year of occurrence, clinical symptoms, syndromes and outcomes, and probable transmission place (PTP). **All cases were confirmed using laboratory tests, mainly with a capture enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) designed to detect the anti-hantavirus class M (IgM) antibody⁽²⁰⁾.** The suspected cases in the DF were tested using ELISA with the recombinant nucleocapsid protein of Andes and Araraquara, which are native South American species⁽²²⁾ (23). For a few cases, sera were not available; therefore, immunohistochemistry for hantavirus was used. Laboratory tests were performed at a reference institution for the Brazilian National Surveillance System⁽²⁴⁾.

The PTPs for hantavirus disease are geographic points that **are considered places of exposure reported by confirmed cases or their proxies, verified by the specialized environmental health surveillance, and classified as receptive for transmission**. The PTPs were marked with geographical positioning devices, and the coordinates were recorded in the Universal Transverse Mercator⁽²⁵⁾. **The cases were classified as autochthonous if PTPs were in the DF area, regardless of the place of residence.** The cases treated in Brasília, with one or more PTPs outside the DF, were considered **allochthonous**. **Notified inpatient cases with acute disease who did not survive were classified as death.** **Notified cases with an address in the DF territory were classified as inhabitants.**

Absolute and relative frequencies were calculated, including simple proportions and incidence rates by year and as averages for each month during the study period. The results are graphically depicted. The study was approved by the Ethics Committee for Research with Humans Beings of DF Health Secretariat.

RESULTS

During the first 10 years of detection, 126 cases of hantavirus disease were confirmed, resulting in a cumulative incidence rate of 5.0 cases per 100,000 inhabitants.

There were no cases aged <10 years. The incidence for those aged 20–49 years was almost double that of the other age groups. The incidence for men was also almost double that of women, except for persons aged <20 years (Table 1).

The curves of the cases by year for all inpatient cases, regardless of residence, and residents of the DF were both bimodal, with similar shapes and considerably more cases in 2004 (Figure 1). In the months from April to August, the mean numbers of cases were at least two times higher than those in the other months (Figure 2).

The PTP was classified by the environmental health investigation for 104 (82.5%) cases: 85 (81.7%) in the DF and/or another BFU and 78 (75%) only in the DF (Figure 3). The other BFUs included the rural areas of 11 municipalities of State of Goiás and two municipalities of the State of Minas Gerais, all of which are very close to, and even border, the DF.

Fever, dyspnea, and myalgia were recorded for 94.2%, 87.5%, and 85.8% of cases, respectively. Acute respiratory failure (47.5%), hemorrhagic signs (25.8%), circulatory shock (15%), and renal failure (10%) were also reported (Figure 4). The hantavirus disease fatality rate in the DF during the study period was 40%.

TABLE 1 - Absolute numbers and incidence rates per 100,000 inhabitants of hantavirus disease confirmed in the Federal District, Brazil, 2004–2013.

Age group (years old)	Female		Male		Total	
	(n)	(rate)	(n)	(rate)	(n)	(rate)
< 10	-	-	-	-	-	-
10–19	9	4.0	7	3.2	16	3.6
20–49	31	4.6	64	10.6	95	7.4
≥ 50	6	2.8	9	5.4	15	3.9
Total	46	3.5	80	6.7	126	5.0

DISCUSSION

The cumulative incidence rate of HPS in the DF from 2004 to 2013 was 5.0 cases per 100,000 inhabitants. In Brazil, there were 1,486 cases of HPS reported from 2001 to 2011, for a cumulative incidence rate of 0.080⁽²⁶⁾. Comparatively, from 1995 to 2008 in Argentina, there were 750 HPS cases⁽²⁷⁾, for a cumulative incidence rate of 1.955 per 100,000 inhabitants. In Chile, which is the most endemic country in the Americas, the mean incidence rate by year was 0.290 per 100,000 inhabitants, and in the USA it was 0.009 per 100,000 inhabitants⁽⁹⁾. During the 20 years since the 1993 Four Corners outbreak in the USA,

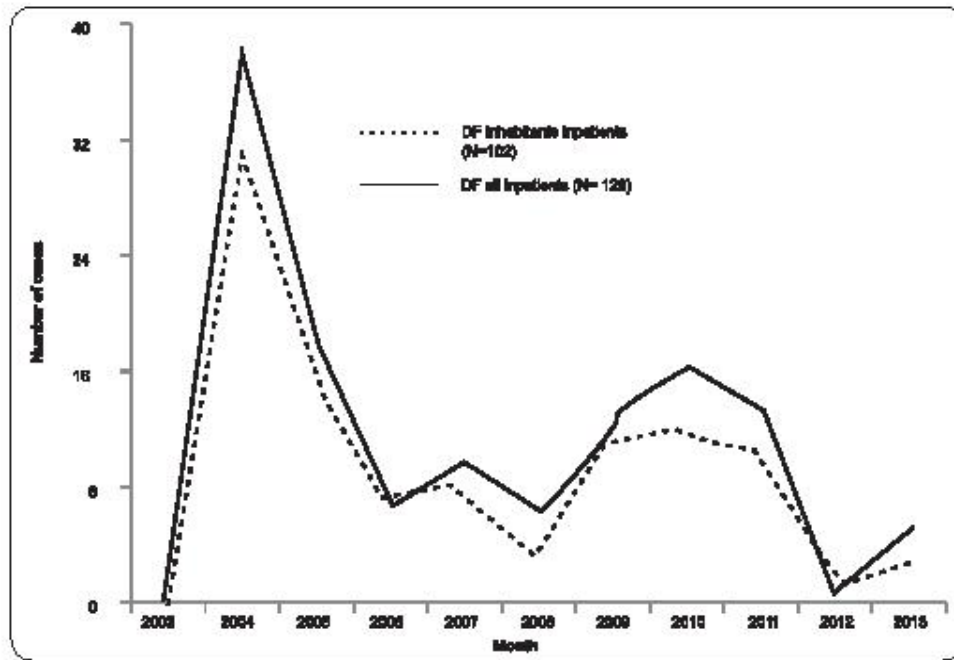


FIGURE 1 - Dengue fever cases by year and hospitalization status, in the Federal District (DF) of Brazil, 2003-2013.

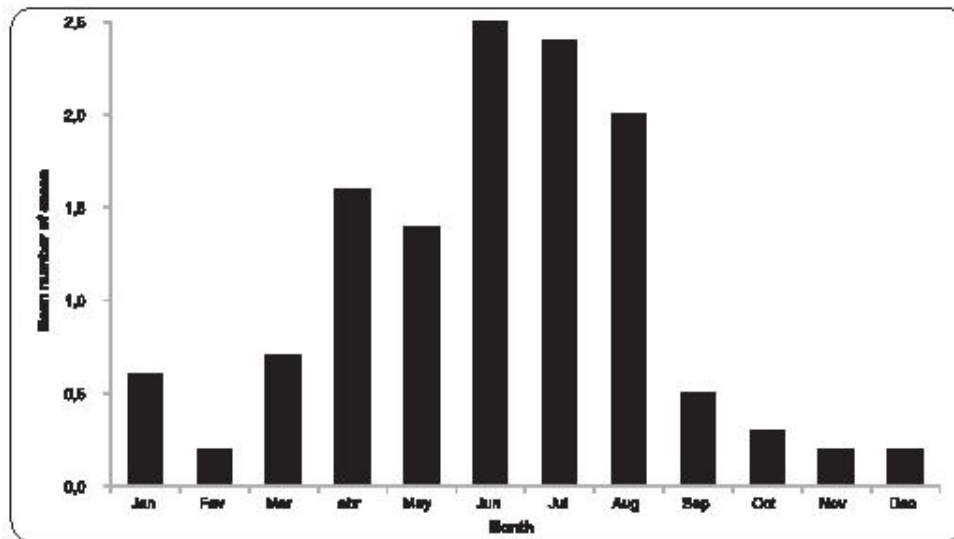


FIGURE 2 - Mean monthly curve for dengue fever cases, Federal District (DF), Brazil, 2004-2013.

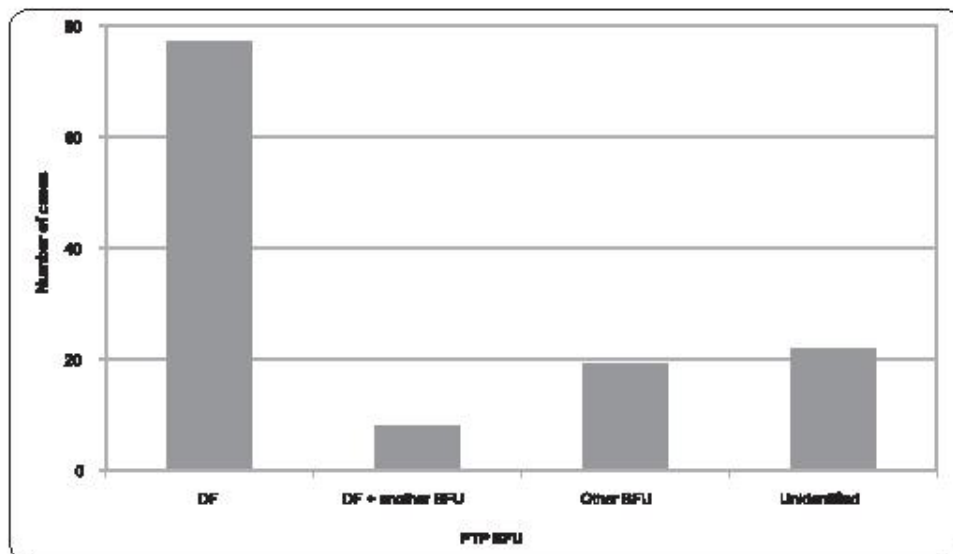


FIGURE 3 - Probable transmission place (PTP) of confirmed cases of hantavirus disease in the Federal District (DF) and other Brazilian Federal Units (BPU), 2004-2013.

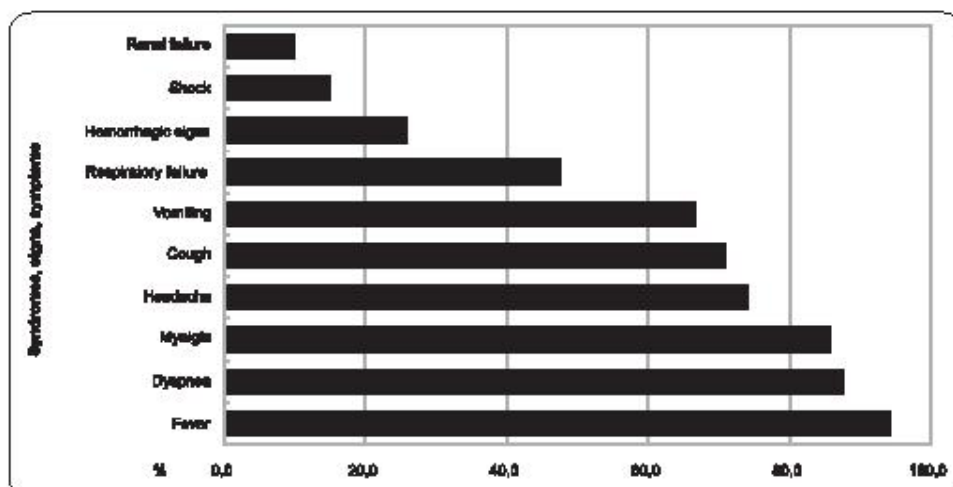


FIGURE 4 - Most frequent symptoms and relevant syndromes detected in confirmed hantavirus disease cases, Federal District (DF), Brazil, 2004-2013.

there were 624 HPS confirmed cases, scattered throughout 34 states⁽¹²⁾.

In 2014, the incidence rate in Brazil was 0.092 per 100,000 inhabitants, and the incidence in the affected BFUs ranged from 0.028 to 1.343 per 100,000 inhabitants. According to the Brazilian Ministry of Health, the DF had the highest incidences among the 11 affected BFUs in 2004 and 2005, with 1.343 and 0.686 per 100,000 inhabitants, respectively⁽²⁸⁾. By 2009, 5.6% of all of the hantavirus disease cases reported nationwide in Brazil were in the DF⁽²⁴⁾.

Regarding age, the incidence was much higher in those aged 20-49 years in the present study; the same age group accounted for 67.7% of confirmed HPS cases in 2004 and >70% of confirmed HPS cases in 2005 in Brazil⁽²⁸⁾. In the DF, HPS was not confirmed in persons younger than 10 years old. In Brazil, there were only 19 (1.6%) confirmed cases of HPS in persons younger than 10 years old from 1993 to 2009.

Eighty (63.5%) HPS cases in the DF were men, and the number of male cases of HPS was twice as high as the number of female cases in those aged ≥20 years. In Brazil, 49% of the HPS cases were men⁽²⁴⁾.

The curves for number of cases by year for DF inhabitants and all persons treated in the DF peaked in 2004 and 2010 for both groups, mainly in 2004, indicating that the small portion of cases that originated from outside the DF had the same context of transmission as the inhabitants. The number of cases in the DF in 2004 was equivalent to that registered in Brazil from 1993 to 2000⁽²⁴⁾. Because there are no reports of hantavirus before 2004, the detection of HPS cases in the DF started in 2004. A retrospective study in the US using laboratory tests of tissue samples from fatal cases with unclear causes detected >30 cases in the 15 years before the Four Corners outbreak⁽²⁰⁾. In Europe, hantavirus disease has demonstrated a particular cyclical temporal pattern; in boreal regions, the number of cases increases every three years⁽³¹⁾. The bimodal pattern demonstrated in the DF might indicate that the occurrence is also cyclical.

There were reports of HPS in the DF in every month of the year from 2004 to 2013. However, the monthly means for the months from April to August were at least two times higher than those in other months, indicating a seasonal pattern. The DF climate is characterized by two seasons: rainy and dry⁽¹⁹⁾. The peak incidence of HPS was reported during the dry and cold season, which was also observed in a presumably descriptive study in Uberlândia, Minas Gerais that included only 23 cases during an 8-year period⁽³²⁾ and in the State of São Paulo, as reported using a sophisticated scientific method⁽³³⁾. In contrast, a seasonal pattern was not found in another study of Brazilian geographical regions (BGRs)⁽²⁴⁾. However, BGRs have different biomes, landscapes, and climates, such as the Midwest, where hantavirus occurs in two very different climatic contexts.

In this study, the HPS fatality rate in the DF was similar to the Brazilian fatality rate of 42% from 1993 to 2009⁽²⁴⁾. Comparatively, the fatality rates in the USA, Chile, and Argentina were 35%⁽³⁴⁾, 30%⁽³⁵⁾, and 25.8%⁽²⁷⁾, respectively. The differences in the fatality rates by country might be explained by the higher virulence of some hantavirus species⁽³⁶⁾ or the clinical spectrum

of hantavirus disease, which ranges from a mild clinical course to cardio-respiratory failure and death⁽³¹⁾. In some severe cases, the patients also had an underlying illness, such as chronic pulmonary disease⁽⁴⁾. Whereas 90% of HPS deaths occur within 48 hours from symptom onset⁽⁵⁾, the differences in the quality of care among hospitals should also be considered.

Fever, dyspnea, and myalgia are included in the case definition⁽²⁴⁾ and were reported in a high percentage of the cases in the DF. The severe signs and symptoms, such as acute respiratory failure, hemorrhagic signs, and circulatory shock, also affected many cases. The severe pattern of signs and symptoms in the DF, including respiratory symptoms, indicates that HPS is primarily present. All 12 cases with renal failure also had respiratory failure or dyspnea. Renal failure appeared in approximately 20% of the cases registered in Brazil from 1993 to 2006⁽⁴⁾. Therefore, renal failure in cases in the DF might be a late complication, similar to pre-renal acute failure⁽³⁷⁾. However, HPS cases confirmed in the USA⁽¹²⁾ may also suggest the presence of this form of disease in other countries in America.

Regarding the limitations of this study, the Brazilian national databases have been in a constant adaptation process to the technological resources, creating instability in the information system. The spread of epidemiological information in different institutions, with no concatenate records, accentuate this instability. Calculations of the incidence rates in the DF used all cases treated in DF hospitals, regardless of BFU address. Autochthonous cases represented at least 75% among those whose PTP was identified. Also, the frequent changes in DF territorial occupation create some difficulty for epidemiological analysis⁽²⁰⁾.

From 2004 to 2013, HPS in the DF presented with great severity, even higher than other regions of America, despite the low incidence, when compared with all other health problems. The high fatality rate and predominance among men and young adults in the DF were similar to what occurs in Brazil. Nevertheless, the fatality rate was higher than in other countries.

There was a bimodal distribution in the DF, suggesting that hantavirus disease should have a cyclical temporal pattern in this area. Seasonality was also observed, and the cases originated from DF and nearby, although the PTPs were predominantly in the DF.

A human hantavirus infection seroprevalence based-population study in the DF would provide some answers regarding the epidemiological pattern of this disease in this area. For the near future, visitors and inhabitants of rural areas in the DF, particularly male adults, should receive continuous education about hantavirus transmission and prevention. Medical assistance should be sought immediately after onset of symptoms in a suspected case of hantavirus disease.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors appreciate the contributions of the physicians and all officials of the Brazilian Surveillance teams to the data collection and laboratory tests for cases of suspected hantavirus disease in the DF. We acknowledge the *Universidade de Brasília* and *Subsecretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Estado*

da Saúde do Distrito Federal, Brasília for technical support. The authors are also grateful to Renata Garcia Dusi and Rubia Garcia Dusi for review of the manuscript.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest.

REFERENCES

- Schmaljohn CS, Dalrymple JM. Analysis of hantaan virus RNA: Evidence for a new genus of bunyaviridae. *Virology* 1983; 131:482-491.
- Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1978; 137:298-308.
- Yates TL, Mills JN, Parmenter CA, Ksiazek TG, Parmenter RR, Castle JKV, et al. The Ecology and Evolutionary History of an Emergent Disease: Hantavirus Pulmonary Syndrome Evidence from two El Niño episodes in the American Southwest suggests that El Niño-driven precipitation, the initial catalyst of a trophic cascade that results in a delayed density-dependent rodent response, is sufficient to predict hantavirus risk for human contraction of hantavirus pulmonary syndrome. *Bioscience* 2002; 52:989-998.
- Duchin JS, Koster FT, Peters C, 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* 1994; 330:949-955.
- Manigold T, Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Swiss Med Wkly* 2014; 144:w13937.
- Sheedy JA, Froeb HF, Batson HA, Conley CC, Murphy JP, Hunter RB, et al. The clinical course of epidemic hemorrhagic fever. *Am J Med* 1954; 16:619-628.
- Rasmussen J, Andersson C, Norrman E, Haney M, Evander M, Ahlm C. Time to revise the paradigm of hantavirus syndromes? Hantavirus pulmonary syndrome caused by European hantavirus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30:685-690.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Casos confirmados de hantavírus no Brasil, Estados Unidos e Unidades Federadas. 1993 a 2015 [Internet]. 2015 [Cited 2015 July 10]. Available at: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/01/CASOS-COEF-HANTAVIROSE-01-06-2015.pdf>
- Elkhouly M da R, da Silva Mendes W, Waldman EA, Dias JP, Carmo EH, da Costa Vasconcelos PF. Hantavirus pulmonary syndrome: prognostic factors for death in reported cases in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2012; 106:298-302.
- Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Surto da síndrome cardiopulmonar por hantavírus no Distrito Federal e Goiás - Maio a Setembro de 2004. Boletim Eletrônico Epidemiológico. 1ª ed. Brasília: MS; 2004; p. 1-5.
- de Oliveira SV, Fonseca LX, Barros PMR, Pereira SVC, de Caldas EF. Análise do perfil epidemiológico de hantavírus no Brasil no período de 2007 a 2012. *Rev Patol Trop* 2014; 43:131-142.
- Firth C, Tokarz R, Smith DB, Nunes MR, Bhat M, Rosa ES, et al. Diversity and distribution of hantaviruses in South America. *J Virol* 2012; 86:13756-13766.
- Melo-Silva CR, Maranhão AQ, Nagase-Sugahara TK, Bisordi I, Suzuki A, Brígido MM. Characterization of hantaviruses circulating in Central Brazil. *Infect Genet Evol* 2009; 9:241-247.
- Knast B, Rollin PE. Twenty-year summary of surveillance for human hantavirus infections, United States. *Emerg Infect Dis* 2013; 19:1934-1937.
- de Oliveira SV, Escobar LE, Peterson AT, Gurgel-Gonçalves R. Potential geographic distribution of hantavirus reservoirs in Brazil. *PLoS One* 2013; 8:e85137.
- Suzuki A, Bisordi I, Lewis S, Garcia J, Pereira LE, Souza RP, et al. Identifying rodent hantavirus reservoirs, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:2127-2134.
- Willemann MCA, de Oliveira SV. Risk factors associated with hantavirus fatality: a regional analysis from a case-control study in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2014; 47:47-51.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo demográfico 2010. Dados por unidade federada [Internet]. 2011 [Cited 2012 August]. Available at: <http://www.ibge.gov.br/censodemografico/par01.php?sigla=df>
- Gonçalves TD, Roig HL, Campos JEG. Sistema de informação geográfica como instrumento de apoio à gestão dos recursos hídricos subterrâneos no Distrito Federal. *Rev Bras Geociências* 2009; 39:169-180.
- Beschi A, de Oliveira C, Massunaga PN, Santos MA, Hoffil MR, de Almeida R. A hantavírose e o uso e ocupação do solo no Distrito Federal. Belém: Instituto Evandro Chagas; 2004. p. 149.
- Niklasson B, Kjellsson T. Detection of nephropathia epidemica (*Puumala virus*)-specific immunoglobulin M by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1988; 26:1519-1523.
- Padula PJ, Rossi CM, Valle MOD, Martínez PV, Colavecchia SB, Edelstein A, et al. Development and evaluation of a solid-phase enzyme immunoassay based on Andes hantavirus recombinant nucleoprotein. *J Med Microbiol* 2000; 49:149-155.
- Figueiredo LTM, Moreli ML, Borges AA, de Figueiredo GG, Badra SJ, Bisordi I, et al. Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay based on Araraquara Virus Recombinant Nucleocapsid Protein. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81:273-276.
- Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância, Prevenção e Controle das Hantavíroses [Internet]. Brasília: MS; 2013. 92 p. Available at: <http://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/oi-bvs-ms-ms-36803>.
- Bredt A, Massunaga PNT, Maia ES, dos Santos DE, Silva IAM. Análise ambiental dos locais prováveis de infecção para hantavírose no DF. Brasília: Instituto Evandro Chagas; 2004. p. 148.
- Pinto Jr V, de Sousa A, de Lemos E. Regional variations and time trends of hantavirus pulmonary syndrome in Brazil. *Epidemiol Infect* 2014; 142:2166-2171.
- Martínez VP, Bellomo CM, Cacace ML, Suárez P, Bogli L, Padula PJ. Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina, 1995-2008. *Emerg Infect Dis* 2010; 16:1853.
- Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Epidemiologia da hantavírose e da síndrome cardiopulmonar por hantavírus no Brasil no ano de 2005. Boletim Eletrônico Epidemiológico. Brasília: MS; 2006. p. 1-5.
- Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Aspectos epidemiológicos da infecção e da patogênica por hantavírus no Brasil. Boletim Eletrônico Epidemiológico. 3ª ed. Brasília: MS; 2005. p. 1-5.
- Zaki SR, Khan AS, Goodman RA, Armstrong LR, Greer PW, Coffield LM, et al. Retrospective diagnosis of hantavirus pulmonary syndrome, 1978-1993: implications for emerging infectious diseases. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120:134-139.

INFECTIOUS DISEASES JOURNAL

Emerging Infectious Diseases

EMERGING
INFECTIOUS DISEASES®

Seroprevalence survey of Hantavirus infection in the Brazilian Federal District

Journal:	<i>Emerging Infectious Diseases</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Research
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Dusi, Roberto; Universidade de Brasília - Brazil, Nucleo de Medicina Tropical - Faculdade de Medicina; Secretaria de Estado da Saude do Distrito Federal, Diretoria de Vigilância Epidemiológica Bredt, Angelika; Secretaria de Estado da Saude do Distrito Federal, Subsecretaria de Vigilancia em Saude; Rede de Sementes do Cerrado, Bisordi, Ivani; Adolfo Lutz Institute, Arbovirus; Levis, Silvana; Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas , Research DUSTI, RENATA; Universidade de Brasilia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas Bofill, Maria; Secretaria de Estado da Saude do Distrito Federal, Subsecretaria de Vigilancia em Saude Suzuki, Akemi; Instituto Adolfo Lutz, Seção de Vírus Transmitidos por Artrópodos; Tauil, Pedro; University of Brasília, Social medicine
Keywords:	Seroprevalence, Hantavirus infection, Census tract, random sampling, Brazilian Federal District, Seroepidemiological study, Sampling studies, Probabilistic model, Transmissible disease, Rural exposure

SCHOLARONE™
Manuscripts

ScholarOne support: (434) 964-4100

1 **Manuscript Number**

2 **Article Summary Line:** The paper reports a human *Hantavirus* seroprevalence survey,
3 designed with meticulous random sampling approach, at transmission areas in Brazilian Federal
4 District (DF) in 2014 and 2015.

5 **Running Title:** Brazilian Federal District Hantavirus survey

6 **Keywords:** Seroprevalence, *Hantavirus* infection, census tract, random sampling,
7 Brazilian Federal District, seroepidemiological study, sampling studies, probabilistic
8 model, transmissible disease, rural exposure

9

10 **Title:** "Seroprevalence survey of Hantavirus infection in the Brazilian Federal District"

11 **Authors:** Dusi RM, Bredt A, Bisordi I, Levis S, Dusi RG, Bofill MIR, Suzuki A, Tauil
12 PL

13 **Affiliations:**

14 University of Brasília, Brasília, Federal District, Brazil (R.M. Dusi, R.G. Dusi, P.L.
15 Tauil)

16 Federal District Health Secretariat, Brasília, Federal District, Brazil (R.M. Dusi, A.
17 Bredt, M.I.R. Bofill)

18 Adolfo Lutz Institute, São Paulo, SP, Brazil (I. Bisordi, A. Suzuki)

19 Maiztegui National Human Viral Disease Institute, Pergamino, Argentina (S. Levis)

20

21

22

23 Abstract – 148 words

24

25 In 2004, Hantavirus disease emerged at Brazilian Federal District (DF) as *Hantavirus*
26 pulmonary syndrome (HPS) with high fatality rate. Epidemiological characteristics of
27 the disease can be better understood with the detection of *Hantavirus* infection, even
28 without symptoms of disease. The aim of this study was to obtain DF *Hantavirus*
29 human infections seroprevalence. A human serological survey was performed with 495
30 randomly selected inhabitants of DF census tract with *Hantavirus* transmission. Serum
31 samples were tested for immunoglobulin (Ig) G antibodies by enzyme linked
32 immunosorbent assay (ELISA) against *Sin Nombre* virus recombinant N antigen.
33 Subjects were interviewed for individual exposure. There were 1.81% (IC95%: 0.60%
34 a 3.00%) positive samples (IgG+). The magnitude of DF *Hantavirus* infections
35 prevalence was similar to high HPS incidence countries. Strict nature reserve exposure
36 was common to most of the IgG + subjects. This study contributes with new evidence to
37 amplify *Hantavirus* control measures at DF.

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49 **Text** – 3,208 words

50 **Introduction**

51 The *Hantavirus* disease emerged in the Brazilian Federal District (DF) in 2004
52 causing several deaths (1). In the following years it spread to rural and suburban areas.
53 Cases were diagnosed and confirmed in subsequent years, with focal distribution and
54 high mortality (2). At the beginning of the first DF outbreak the *Araraquara* virus
55 (ARQV) was isolated from HPS cases and *Necromys lasiurus* (3).

56 The clinical features are similar to those found in the Americas for more than 20
57 years - *Hantavirus* Pulmonary Syndrome (HPS) (4, 5). Mild forms may manifest as flu-
58 like syndrome, i.e., *Hantavirus* disease without respiratory failure, nor dyspnea (6). Few
59 areas in Brazil and in the Americas have high incidence rates as DF, which
60 distinguishes it as a risk area for the disease (7–9).

61 There were no confirmed cases of *Hantavirus* infection in children under 10
62 years old among the DF inhabitants (2). This characteristic is similar to that observed in
63 Brazil and worldwide, where cases in children under 10 years are very uncommon (10,
64 11) and considered rare by some researchers (12).

65 The *Hantavirus* diseases are considered a major concern by World Health
66 Organization (WHO). Its virulence and fatality rate are similar to hemorrhagic fever
67 such as Ebola, Marburg, cholera and yellow fever, among other (13). They require early
68 clinical and laboratorial diagnosis, as well as immediate and appropriate clinical
69 management (14, 15). In 2014 and 2015, *Ebola* virus scared Africa and the world with a
70 new epidemiological pattern, with unprecedented simultaneous spread to many
71 countries causing thousands of deaths in a few months. Previously, it showed a focal
72 distribution and low incidence (16). For *Hantavirus*, epidemiological seasonality

73 changes were detected in China (17). The recent constant presence of severe cases each
74 year requires substantial new knowledge of *Hantavirus* disease control at DF and the
75 world (5, 18).

76 Many etiological agents may cause asymptomatic infections or can manifest
77 with large clinical spectrum that are common to various diseases. Therefore, an
78 infection that is not always detected can provide substantially distinct epidemiological
79 pattern of those observed only in clinical cases. For example, rubella had always been
80 considered self-limited for adults with irrelevant public health consequences, until 80
81 years ago when an ophthalmologist associated it to a severe congenital syndrome. It was
82 further revealed that the unapparent form perpetuates its transmission (19).

83 While some researchers report the occurrence of these sub-clinical forms of
84 *Hantavirus* (5), others refuse to recognize the epidemiological relevance of mild cases
85 and asymptomatic infections (20).

86 The American *Hantavirus* disease form has focal distribution as reported in
87 several HPS outbreaks. It is linked to its etiological agent biological characteristics, as
88 well as their reservoir population density (21). On the other hand, the extremely high
89 incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) presents multiple
90 epidemiological patterns for this form of *Hantavirus* disease (5, 9, 14, 15, 18).

91 Prevalence studies developed in many countries provide better epidemiological
92 understanding of various infections. More than 30 scientific papers report the use of
93 seroprevalence surveys of human *Hantavirus* infection around the world, but few
94 describe the sampling techniques used.

95 Considering the wide range of *Hantavirus* infection manifestations, including
96 severe clinical forms, the range of human seroprevalence found has been very large,
97 from decimal values of 0.2% to 60% depending on the methodology (9).

98 In 2001, the human seroprevalence of *Hantavirus* infection in Chilean Andes
99 area was 2.15% (22). In the same year, in the municipality of Jardinópolis, Brazil, the
100 overall prevalence was 14.3%, being 15.3% in urban and 6.4% in rural areas (23). These
101 two studies report sampling techniques with more detail in the latter. Other human
102 infection seroprevalence studies have been conducted in Latin America including
103 Brazil.

104 During the 2004 DF outbreak dozens of villages were visited after patients and
105 proxy reported their exposures to *Hantavirus* probable transmission places (PTP), which
106 were recorded by geographic positioning system device (24).

107 Since this outbreak, *Hantavirus* cases have been spreading to new DF rural areas
108 (25), revealing new communities deprived of *Hantavirus* health information and
109 control. The serological surveys at risk areas provide additional knowledge of
110 *Hantavirus* epidemiology pattern and support the development of new projects to detect
111 its occurrence. Another potential product of the prevalence survey studies is to obtain
112 consistent information for the development of diagnostic techniques and control
113 measures. The development of standardized studies produces reliable information that
114 create better conditions for comparisons between locations and different periods of time.
115 These studies can reveal new questions and provide elements for new research.

116 The aim of this study was to measure human *Hantavirus* infections
117 seroprevalence in DF *Hantavirus* probable transmission places (PTP).

118 **Methods**

119 DF population of 2,570,160 inhabitants is distributed in 5,780 km² area,
120 according to Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE).

121 A human serological survey with probabilistic sampling was carried out in
122 residents of the probable transmission places (PTP). In order to identify the study
123 population, the study area was delimited with census tracts where the geographical
124 coordinates of the PTP were located (CT+) (25). CT+ were identified using data
125 obtained from IBGE. A census tract that includes a HPS case address was only included
126 if there was PTP within its polygon limit.

127 The target population was made of all residents of census tracts. The sampled
128 population (26) was the locals with 10 or more years of age and at least 6 months of
129 residence in a CT+.

130 A simple random sampling without replacement (SR5w) was applied to
131 represent the whole population of the CT+. Using this technique, the sample size was
132 calculated and the procedures to obtain the population sample were randomly designed.
133 The total sampled population, with 10 years old or more, was obtained from the 2010
134 Brazilian Census. To calculate the sample size, the anticipated frequency (p) was
135 2.15%, the prevalence reported in a study in an Andean region of Chile (22). The
136 arbitrated confidence limit was 1.27% and the confidence level chosen was 95%. These
137 criteria were applied to the Openepi™ sample calculation software (27) to obtain the
138 sample size. Human blood samples collection may result in high refusal possibility, so
139 20% more household were included to be drawn (A.I.A. Souza, pers. comm.).

140 The list of all the addresses of the CT+ was recovered from IBGE electronic
141 page. The quantity of household per census tract was calculated with a weighted
142 average based on the population in each CT + with 10 years old or more. If there were

143 fractional numbers after household distribution per census tracts, they were rounded up
144 to an integer. Then, the list was randomly ordered per CT+ and the firsts addresses were
145 selected to participate in the project, according to the quantity calculated for each CT+.
146 Eligible subjects were 10 years old or more and had to be living in CT+ for at least six
147 months. The sampling unit was defined as a household resident randomly drawn that the
148 mentioned criteria, regardless of being present at the time of the visit. The research team
149 listed the residents by age and drawn one resident with "7 in 1"™ software in an
150 electronic device. This combination of two SRSw configures a complex sample study
151 design.

152 There was no replacement of eligible or household in case of a refusal. When the
153 IBGE lists of household were defective, alternative techniques were applied using the
154 local Rural Development Agency (Emater-DF) database. In some cases, "Quantum-
155 Gis"™ software combined with "Google Earth"™ was used, ensuring randomness to all
156 addresses.

157 Blood samples were collected from peripheral vein at the eligible homes. The
158 blood samples were stored in sterile tubes marked with individual codes, centrifuged
159 and cooled to -20 °C at the same day of collection. Serum was subsequently transported
160 to the Virology Unit of the Adolfo Lutz Institute, under refrigeration and according to
161 biosafety recommendations. Class G Antibody screening was performed by ELISA test
162 using *Sin Nombre* virus (SNV) recombinant N protein (28). Few samples were tested by
163 ELISA with the *Araucaria* virus (ARAV) recombinant N protein (29). The IgG positive
164 (IgG+) samples were also tested for class M (IgM) antibody by capture ELISA, using
165 *Andes* virus (ANDV) recombinant N protein (30).

166 The percentage of positive subjects with 95% confidence interval (95% CI) was
167 calculated. Tables and figures were prepared using LibreOffice™ and Epiinfo™. IgG
168 (+) cases were visited to receive the results and answer a questionnaire with
169 sociodemographic, clinical and exposure data.

170 The project was approved by the Ethics Committee for Research with Humans
171 Beings of the University of Brasília (UnB) and of DF Health Secretariat (SES-DF). All
172 the subjects who accepted to join the study signed an informed consent form before the
173 blood sample collection and interview. The legal representatives signed the forms for
174 the minor and incapable subjects who consented to participate.

175 **Results**

176 The total sampled population was 34,838 inhabitants with 10 years old or more.
177 The sample size calculated was 494 people. Adding 20% to the sample size and
178 rounding up to integer by census tract, the final sample size to drawn was 631
179 household.

180 Of the 4,358 census tracts in the DF, 81 (1.9%) had PTP. Among the 19
181 geographic districts of the Federal District, 14 had PTP. Planaltina and São Sebastião
182 districts had the highest quantity of census tracts with PTP (CT +).

183 Specific IgG antibodies were detected in nine blood samples collected from 495
184 subjects. The 95% confidence interval ranged from 0.60% to 3.00%. The participant
185 "ADS" was the only one with specific IgM positive (Table 3).

186 It is observed in Table 1 that the largest number of IgG + subjects lies in the age
187 groups 35 to 44 and 55 to 64 years. The age groups 10-24 years and 45-54 years did not
188 have IgG + subjects. The groups of subjects aged 35 to 44 and 55 to 64 years were

189 21.8% and 10.9% respectively. Male IgG + subjects percentage was 77.8%. The female
190 and male subjects were 50.5% and 49.5%, respectively.

191 The nine IgG+ subjects belonged to seven CT+ contained in six cities. Table 2
192 lists the population size, sample size and blood samples obtained in these sectors. In
193 four of these sectors the samples obtained differed from the calculated sample, but the
194 final sample size was one person over the minimum quantity previously determined.

195 In Table 3, it is presented the IgG + subjects' main characteristics highlighting the
196 different rural exposures. Four of these subjects reported suggestive symptoms of
197 *Hantavirus* disease without having been diagnosed. Four other subjects did not
198 remember any symptoms compatible with *Hantavirus* disease. These data provide 'HPS
199 clinical suspicion' to 'asymptomatic' subjects' ratio of 1:1.

200 Eight subjects have multiple rural exposures ranging from 15 to 55 years.
201 'Walking in the bush' and 'collecting vegetables' were the most common exposure
202 among them. The exposures of IgG+ subjects were largely variable except for one
203 subject whose exposure was only to live in rural area.

204 Figure 1 shows that 4 IgG + had their PTP close to their homes, located near the
205 "Águas Emendadas Strict Nature Reserve". The other two IgG+ subjects' PTP are close
206 to Brasilia National Park.

207 Discussion

208 The *Hantavirus* infection prevalence in all CT+ in DF is apparently low.
209 However, the percentage value found was close to that reported in a prevalence study in
210 an Andean region of Chile, classified as a region of high incidence of *Hantavirus* in that
211 country (9,14,18).

212 There were other seroprevalence studies in territories with HPS occurrence,
213 several in Brazil. In 1998, in Nova Guataporanga the seroprevalence was 5.2% (31).
214 The seroprevalence in Parana was 2.4% (32). In western Santa Catarina, the
215 seroprevalence was 1.97% (33). In these studies, the sampling descriptions suggested
216 that they were not probabilistic.

217 The Latin American countries, as well as Brazil, also have HPS cases with a
218 wide range of prevalence (9). In 2001 in Panama, the seroprevalence ranged from 3.1%
219 to 33.2% (34). In 1999, at Venezuela it was found 1.7% prevalence (35). In 2002, the
220 seroprevalence found in Bolivia was 9.1% (36). In these studies the sampling
221 descriptions also suggested that they are not probabilistic.

222 The prevalence of human *Hantavirus* infection, in the context of HPS, shows
223 very different values in these studies. However, there is some homogeneity in the
224 prevalence since the majority is less than 10%.

225 This DF CT+ study was carefully designed with complex sampling in order to
226 guarantee probabilistic representation of DF risk areas. The sample size was distributed
227 by CT+, according to their population size, resulting in territorial sampling dispersion.
228 An eligible per household was selected randomly. Both of these aspects contributed
229 with the greater sampling demographic and territorial variability assuring the
230 randomness and representativeness of the sample.

231 Intense human disturbance occurred at rural areas of DF territory with
232 substantial habitat changes, favoring the increase of *Hantavirus* reservoirs population.
233 This environmental disruption is the result of intensive proliferation of urban areas over
234 rural areas and the expansion of agro-pastoral activities (37).

235 Although the scenarios are potentially different, in the last seven decades the
236 HPS prevalence values follow global dynamics of progressively increased aggressive
237 management of rural areas, particularly wilderness areas, resulting in wide hantavirus
238 territorial spread. The human global ecological aggressive behavior is an important
239 component of *Hantavirus* spread and intensification (5, 14). Since 1954, DF suffers
240 intense changes in its natural surroundings. In recent decades, aggressive urban
241 occupation and agricultural expansion destroyed more than 74% of its original cerrado
242 vegetation (38). This process substantially changed the ecosystem in DF, especially
243 with the introduction of exogenous *Brachiaria* (37).

244 The nature balance, which appears to have been reached between the Hantavirus
245 and its reservoirs, still seems far in the humans' relationship with these viruses,
246 expressed by the proportion of severity of HPS cases (39). Perhaps, it means a
247 prolonged future period of low *Hantavirus* infection prevalence in DF with many
248 serious outbreaks in new areas, as well as in areas already reached in the past.

249 IgG+ subjects appear as young and older adults, no positive samples were found in
250 subjects under 24 years old. The lack of IgG+ subjects under 24 years old seems to
251 correspond to epidemiologic surveillance evidence of no cases in children under 10
252 years old in DF (3). However, a Panama study and surveillance in other regions have
253 found children with *Hantavirus* infection or with HPS (10, 11, 34). Indeed, in 2001 at
254 the Azuero Peninsula in Panama, the seroprevalence in children aged 4 to 10 years was
255 9.2%, when it was identified the increase in seroprevalence with the increment of age
256 (34). Also, the absence of children HPS cases in DF surveillance could mean sub
257 notification. Other studies with children are needed in DF area.

258 These observations of more infected subjects and cases in older age groups may
259 suggest that longer exposure time substantially contributes to the cases occurrence.
260 IgG+ subject exposure due to persistent rural occupation reinforces the ageing as a
261 component of increased prevalence in the oldest age group.

262 The DF HPS cases sex pattern reported by DF epidemiologic surveillance (2)
263 was very distinct from DF IgG+ subjects' sex distribution. The data about HPS sex
264 distribution from many countries, including Brazil, (5, 8) are similar with CT+ DF IgG+
265 subjects. The ratio found for male:female worldwide ranges from 2:1 to 3.7:1, among
266 CT+ DF IgG+ subjects it is 3.5:1, in Panama study it was 1.2:1, and the DF surveillance
267 team found a ratio of 1.7:1 (2, 8, 10, 11, 14, 34).

268 The male predominance suggests a greater male exposure to scenarios with
269 rodent intense activity, identified as the major *Hantavirus* reservoirs in Brazil and
270 worldwide (14, 40). The discordance among prevalence studies and among prevalence
271 data suggests more attention on cases sub notification as well as the need of
272 standardized methods for seroprevalence studies. The adoption of methodological
273 consistent research could even show that the prevalence differences are a result of
274 regional characteristics of the human population and *Hantavirus* interaction.

275 The seven census tracts of the IgG+ subjects' exposure corresponded to the
276 nearest site of their exposure, considering their address. Only for one subject, the census
277 tract exposure was different from its housing area.

278 Most IgG+ subjects had their CT+ localized near nature protected reserves, with
279 a concentration around the "Águas Emendadas" strict nature reserve and in Planaltina
280 rural area (Figure 1). Since 2004, this region is among the areas with more cases

281 according to DF surveillance data. Researchers thoroughly studied the rodents and
282 detected relevant presence of the wild rodent *Necromys lasiurus* in this reserve (41).

283 Some information from IgG+ subjects interviews, specifically about *Hantavirus*
284 infections aspects, point out the majority had symptoms consistent with mild (1 IgG+)
285 or pulmonary (4 IgG+) form of *Hantavirus* disease. Except for one of the IgG+ subject
286 (A.M.B), all the others had intense and varied exposure to rural areas, already identified
287 as CT+ in DF. For two IgG+ subjects, the exposures were exclusively in DF. Except
288 another IgG+ subject (M.M.R.N.), the others lived in rural areas. 'Walking in the bush'
289 and 'collect vegetables' were exposures with greater homogeneity among these IgG+
290 subjects.

291 Seven other Brazilian states were cited as additional rural exposure, especially
292 Goiás, Piauí and Pernambuco. Most of these exposures occurred a long time ago, lasting
293 less than the DF ones. However, the intense and recent rural exposure in DF is
294 predominant, indicating that the infection of all DF IgG+ subjects must have occurred in
295 a DF CT+.

296 The DF HPS cases without PTP information (2) could have been infected in
297 census tracts not included in the study area. It is possible that some of the unregistered
298 PTP were outside DF or in already included CT+. Visitors and workers who did not live
299 in CT+ were not considered due to operational difficulties in being included in a
300 random sampling. In two CT+ no blood samples were collected, one for the absence of
301 eligible persons (special prison with less than 6 months permanence) and other sector
302 because of high refusal rate and persons absence at dwelling after four visits.

303 The household census tract lists were prepared four years before the field work,
304 during Brazilian national census. Then, many household had no eligible persons,

305 because there were new inhabitants with less than six months of residence, no
306 inhabitants in few dwellings, or few houses were demolished.

307 The number of blood samples obtained had a small oscillation considering the
308 CT+ weighted sampled population (table 3). This oscillation did not affect the
309 randomness, since the household drawn increase provided sufficient blood samples.

310 The discussion about areas, age groups and sex cannot be deeper, because this study
311 was not scaled for subgroups sampling. About laboratory tests, there was a variation of
312 recombinant N protein used for ELISA IgG detection (SNV, ARAV). However, some
313 studies detected cross-reactivity among ELISA with different *Hantavirus* N protein (28,
314 34).

315 The DF *Hantavirus* infection seroprevalence intensity was equivalent to that
316 reported in countries with high incidence of *Hantavirus* pulmonary syndrome. The
317 IgG+ subject PTP proximity to DF conservative nature reserves add new elements for
318 DF health surveillance actions. HPS case detection protocols, educational approaches
319 and rodent control need adjustments, specifically for population with high exposure
320 near conservative nature reserves.

321 This study design received a large contribution from sampling specialists and
322 was applied with hard work to reach a random and representative sample. The
323 meticulous methodological design applied to this study should be considered for future
324 seroprevalence research.

325 **Acknowledgment**

326 The authors appreciate the contributions of the subjects and their family for blood
327 collection, data information and kind reception for researchers at the field. We are

328 grateful to the Adolfo Lutz Institute, in special Mrs. Margarida Maria Gutierrez
329 Montoro, for laboratory test. We acknowledge the University of Brasilia, specially
330 statistics professors, and Distrito Federal Health Secretariat for technical support. The
331 authors are also grateful to M.D. Rubia Dusi for manuscript review, Mr. Adelson
332 Guimarães Costa for figure configurations and undergraduate researchers, in special
333 Ramon Dusi and Raynner Parente, for the field contributions in interviews, database
334 organization and blood sample storage.

335 **Author Bio**

336 Field epidemiologist, medical doctor, MSc in tropical medicine, with extensive
337 work in epidemiological surveillance since 1987. Works mainly with epidemiological
338 investigations of transmissible disease and in field epidemiology trainings, including
339 outbreaks investigations and control of hemorrhagic fevers, foodborne diseases and
340 others.

341

342 **Financial support**

343 Research National Council (CNPq), project no. 483.123/2013-7.

344

345 Health National Fund, Ministry of Health, credit no. 2013NC400679, project no.
346 25/2013, documentation no. 250002046099201318.

347

348

349

References:

- 350 1. Silva JAM, Freitas DRC de, Dusi R de M, Santos ED dos, Duarte HHP, Medeiros
351 SQC, et al. Fever disease outbreak classified as *Hantavirus* Cardiopulmonary
352 Syndrome in São Sebastião city, Brazilian Federal District, 2004 [in Portuguese].
353 Proceedings of the III International Symposium of Hemorrhagic Fever and
354 Tropical Arbovirus. Belém: Evandro Chagas Institute; 2004. p. 145.
- 355 2. Dusi RM, Bredt A, Freitas DRC de, Bofill MIR, Silva JAM da, Oliveira SV de, et
356 al. Ten years of a hantavirus disease emergency in the Federal District, Brazil.
357 *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49:34–40.
- 358 3. Bisordi I, Suzuki A, Levis S, Garcia J, Nagasse-Sugahara T, Pereira LE, et al.
359 Araraquara virus associated with Hantavirus outbreak in Distrito Federal and
360 Goiás State, Brazil, 2004. Proceedings of the III International Symposium of
361 Hemorrhagic Fever and Tropical Arbovirus. Belém: Evandro Chagas Institute;
362 2004. p. 143.
- 363 4. Duchin JS, Koster FT, Peters C, Simpson GL, Tempest B, Zaki SR, et al.
364 Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a
365 newly recognized disease. *N Engl J Med*. 1994;330(14):949–55.
- 366 5. Krüger DH, Moraes Figueiredo LT, Song J-W, Klempa B. Hantaviruses-Globally
367 emerging pathogens. *J Clin Virol*. 2015 Mar;64:128–36.
- 368 6. Kitsutani PT, Denton RW, Fritz CL, Murray RA, Todd RL, Pape WJ, et al. Acute
369 Sin Nombre hantavirus infection without pulmonary syndrome, United States.
370 *Emerg Infect Dis*. 1999;5(5):701.
- 371 7. Ministry of Health. Surveillance Health Secretariat. Epidemiological
372 characteristics of Hantavirus infection and pathogenicity in Brazil, 2004 [in
373 Portuguese]. *Boletim Eletrônico Epidemiológico*. 3rd ed. Brasília; 2005 Nov;1–5.
- 374 8. Oliveira SV de, Fonseca LX, Barros PMR, Pereira SVC, de Caldas EP.
375 *Hantavirus* disease epidemiological analysis in Brazil from 2007 to 2012 [in
376 Portuguese]. *Rev Patol Trop*. 2014;43(2):131–42.
- 377 9. Manigold T, Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features,
378 pathogenesis and immunology. 2014;
- 379 10. Ministry of Health Surveillance Health Secretariat. Surveillance, prevention and
380 control guidelines for *Hantavirus* disease [in Portuguese]. 1st edition. Brasília:
381 Brazilian Ministry of Health; 2013. 92 p.
- 382 11. Martinez VP, Bellomo CM, Cacace ML, Suárez P, Bogni L, Pndula PJ.
383 Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina, 1995–2008. *Emerg Infect Dis*.
384 2010;16(12):1853.

- 385 12. Brummer-Korvenkontio M, Vapalahti O, Henttonen H, Koskela P, Kuisisto P,
386 Vaheiri A. Epidemiological study of nephropathia epidemica in Finland 1989-96.
387 *Scand J Infect Dis.* 1999;31(5):427-35. APUD Bi Z, Formenty PBH, Roth CE.
388 Hantavirus Infection: a review and global update. *J Infect Dev Ctries.* 2008 Feb
389 1;2(01):003-23.
- 390 13. Chan M. Biological security as part of health security - WHO [Internet]. WHO.
391 2012 [cited 2016 Feb 25].
392 http://www.who.int/dg/speeches/2012/health_security_20121217/en/
- 393 14. Bi Z, Formenty PBH, Roth CE. Hantavirus Infection: a review and global
394 update. *J Infect Dev Ctries.* 2008 Feb 1;2(01):003-23.
- 395 15. Jonsson CB, Figueiredo LTM, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus
396 ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(2):412-41.
- 397 16. World Health Organization Ebola Response Team. Ebola Virus Disease in West
398 Africa — The First 9 Months of the Epidemic and Forward Projections. *N Engl J*
399 *Med.* 2014 Oct 16;371(16):1481-95.
- 400 17. Zhang S, Wang S, Yin W, Liang M, Li J, Zhang Q, et al. Epidemic
401 characteristics of hemorrhagic fever with renal syndrome in China, 2006-2012.
402 *BMC Infect Dis.* 2014;14:384.
- 403 18. Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clin Microbiol*
404 *Infect.* 2015;1-14.
- 405 19. Sousa Costa FA, Melo Quadrado AV, Brandão AP, Paes Leme BA, Carneiro
406 BV, Castanho DLM, et al. Rubella congenital syndrome: a review [in
407 Portuguese]. *Rev Med E Saúde Brasília* [Internet]. 2013 Apr; 2(1) [cited 2016 Feb
408 24]. <http://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/article/view/3895>
- 409 20. Knust B, Rollin PE. Twenty-year summary of surveillance for human hantavirus
410 infections, United States. *Emerg Infect Dis.* 2007 Dec;19(12):1934-37.
- 411 21. Mills JN, Ksiazek TG, Peters CJ, Childs JE. Long-term studies of hantavirus
412 reservoir populations in the southwestern United States: a synthesis. *Emerg Infect*
413 *Dis.* 1999;5(1):135-42.
- 414 22. Frey MT, Vial PC, Castillo CH, Godoy PM, Hjelle B, Ferrés MG. Hantavirus
415 Prevalence in the IX Region of Chile. *Emerg Infect Dis.* 2003 Jul;9(7):827-32.
- 416 23. Campos GM, de Sousa RLM, Badra SJ, Pane C, Gomes UA, Figueiredo LTM.
417 Serological survey of hantavirus in Jardinópolis county, Brazil. *J Med Virol.* 2003
418 Nov 1;71(3):417-22.
- 419 24. Bredt A, Massunaga PNT, Maia ES, dos Santos DE, Menezes-Silva JA.
420 *Hantavirus* disease probable infection place environmental analysis in Brazilian

- 421 Federal District [in Portuguese]. Proceedings of the III International Symposium of
422 Hemorrhagic Fever and Tropical Arbovirus. Belém: Evandro Chagas Institute;
423 2004. p. 148.
- 424 25. Dusi RM, Brecht A, Boffill MIR, Massunaga PN, Oliveira SV, Parente RAM, et
425 al. *Hantavirus* disease autochthonous cases in each Brazilian Federal District
426 census tract from 2004 to 2012 [in Portuguese]. Proceedings of the XLIX
427 Brazilian Society of Tropical Medicine Congress. Campo Grande: Brazilian
428 Society of Tropical Medicine; 2013.
- 429 26. Cochran WG. Chapter 2. Simple Random Sampling. In: Sampling Techniques.
430 3rd edition. New York: Wiley; 1977.
- 431 27. Dean A, Sullivan K, Soe M. OpenEpi: Open source epidemiologic statistics for
432 public health, version. 2014;
- 433 28. Elgh F, Lundkvist A, Alexeyev OA, Stenlund H, Avsic-Zupanc T, Hjelle B, et
434 al. Serological diagnosis of hantavirus infections by an enzyme-linked
435 immunosorbent assay based on detection of immunoglobulin G and M responses
436 to recombinant nucleocapsid proteins of five viral serotypes. *J Clin Microbiol*.
437 1997 May 1;35(5):1122–30.
- 438 29. Raboni SM, Levis S, Rosa EST, Bisordi I, Delfraro A, Lemos E, et al.
439 Hantavirus infection in Brazil: development and evaluation of an enzyme
440 immunoassay and immunoblotting based on N recombinant protein. *Diagn*
441 *Microbiol Infect Dis*. 2007 May;58(1):89–97.
- 442 30. Padula PJ, Rossi CM, Valle MOD, Martinez PV, Colavecchia SB, Edelstein A,
443 et al. Development and evaluation of a solid-phase enzyme immunoassay based
444 on Andes hantavirus recombinant nucleoprotein. *J Med Microbiol*.
445 2000;49(2):149–55
- 446 31. Katz G, Williams RJ, Burt MS, de Souza LT, Pereira L, Mills JN, et al.
447 Hantavirus pulmonary syndrome in the state of Sao Paulo, Brazil, 1993-1998.
448 *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2001;1(3):181–90.
- 449 32. Raboni SM, Delfraro A, de Borba L, Teixeira BR, Stella V, de Araujo MR, et al.
450 Hantavirus infection prevalence in wild rodents and human anti-hantavirus
451 serological profiles from different geographic areas of South Brazil. *Am J Trop*
452 *Med Hyg*. 2012;87(2):371–8.
- 453 33. Souza WM de, Machado AM, Disner GR, Boff E, Machado AR da SR, Padua M
454 de, et al. Antibody levels to hantavirus in inhabitants of western Santa Catarina
455 State, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2012 Aug;54(4):193–6.

- 456 34. Arnien B, Pascale JM, Bayard V, Múnoz C, Mosca I, Guerrero G, et al. High
457 seroprevalence of hantavirus infection on the Azuero peninsula of Panama. *Am J*
458 *Trop Med Hyg.* 2004;70(6):682-7.
- 459 35. Rivas Y, Moros Z, Moron D, Uzcategui M, Duran Z, Pujol F, et al. The
460 seroprevalences of anti-hantavirus IgG antibodies among selected Venezuelan
461 populations. *Ann Trop Med Parasitol.* 2003;97(1):61-7.
- 462 36. Montgomery JM, Blair PJ, Carroll DS, Mills JN, Gianella A, Iihoshi N, et al.
463 Hantavirus Pulmonary Syndrome in Santa Cruz, Bolivia: Outbreak Investigation
464 and Antibody Prevalence Study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012 Oct 18;6(10):e1840.
- 465 37. Bredt A, Oliveira C, Massunaga PNT, Santos M dos A, Bofill MIR, Almeida R.
466 A hantavírose e o uso do solo no Distrito Federal. Proceedings of the: III
467 International Symposium of Hemorrhagic Fever and Tropical Arbovirus. Belém:
468 Evandro Chagas Institute; 2004. p. 149.
- 469 38. Schenkel CS, Brummer BM, Felizola ER. Part I. Elements for monitoring the
470 cerrado biosphere reserve - Phase I. 1- Multitemporal evaluation of land use in
471 the Federal District and its effect on vegetation cover. In: *Vegetation in the*
472 *Federal District: time and space - the cerrado biosphere reserve vegetation cover*
473 *and floristic diversity loss: multitemporal evaluation in DF - phase I. 2nd Edition.*
474 *UNESCO;* 2002. p. 80.
- 475 39. Mills JN, Childs JE. Ecologic studies of rodent reservoirs: their relevance for
476 human health. *Emerg Infect Dis.* 1998;4(4):529-37.
- 477 40. Suzuki A, Bisordi I, Levis S, Garcia J, Pereira LE, Souza RP, et al. Identifying
478 rodent hantavirus reservoirs, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:2127-34.
- 479 41. Rocha CR, Ribeiro R, Takahashi FSC, Marinho-Filho J. Microhabitat use by
480 rodent species in a central Brazilian cerrado. *Manus Biol - Z Für Säugetierkd.*
481 2011 Sep;76(5):651-3.

482

483 Address for correspondence: Roberto Dusi, Núcleo de Medicina Tropical,
484 Faculdade de Medicina, Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília, Brazil; ZIP
485 CODE (CEP): 70.910-900 email: robertodusi@hotmail.com

486

487

488

Tables

489 Table 1. Subjects tested for *Hantavirus* IgG in study area, Federal District, Brazil, 2014-
490 15

Age group (y.o.)	Subjects			IgG positive		
	Female	Male	Total	Female	Male	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
10-14	19 (7.8)	14 (5.7)	33 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
15-24	41 (16.4)	41 (16.7)	82 (18.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25-34	47 (18.8)	48 (19.6)	95 (19.2)	0 (0.0)	2 (100.0)	2 (22.2)
35-44	58 (23.2)	50 (20.4)	108 (21.8)	2 (88.7)	1 (33.3)	3 (33.3)
45-54	38 (14.0)	42 (17.1)	77 (15.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
55-64	27 (10.8)	27 (11.0)	54 (10.9)	0 (0.0)	3 (100.0)	3 (33.3)
65 and +	23 (9.2)	23 (9.4)	46 (9.3)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (11.1)
Total	250 (50.5)	245 (49.5)	495 (100.0)	2 (22.2)	7 (77.8)	9 (100.0)

491

492

493 Table 2. The nine IgG+ subjects' exposure census tracts list

Community* Census tract no.**	IgG (+)	Persons 10 y.o. or +		
		Population	Sample	Blood sample
Brutândia (ct 0077)	1	194	3	2
Celândia (ct 0511)	1	575	9	8
Gama (ct 0207)	1	622	9	9
Planaltina (ct 0188)	2	569	9	9
Planaltina (ct 0292)	2	187	3	4
Taguatinga (ct 0656)	1	695	10	10
São Sebastião (ct 0137)	1	369	6	7
Other 74 tracts**	0	31,627	445	445
Total	9	34,630	494	495

494 Obs.: *- Community – as IBGE district pattern ** - census tract (ct) with four last
495 identification digits.

496 Table 3. IgG+ subjects' major characteristics, Distrito Federal, Brazil 2014-15

IgG+ subjects	M.M.R.N.	F.G.S.	A.O.S.	C.A.G.	J.B.S.	T.A.S.	E.V.F.	A.M.B.	H.M.B.
Sex	F	F	M	M	M	M	M	M	M
Age (y.o.)	43	39	58	29	55	26	3	80	55
Community	São Sebastião	Pteral-tina	Pteral-tina	Pteral-tina	Pteral-tina	Brazil-tina	Cel-tina	Tagua-tina	Gama
Rural occupation ¹	38	25	30	15	55	16	21	NO	45
Living years in city ²	5	8	4	15	49	16	45	10	41
Near PTP ³	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2nd IgG+ ⁴	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No
Other states ⁵	GO PE	PI	GO PA MG	GO	DF GO	No	DF PI TO	No	GO PE BA
PTP years ⁶	2004 - 2005 2010	2009	2009	2005 2007	2005 2007	2006	2004	2010	2005 2011
Saw rodents ⁷	++ ¹¹	++	+	+	++++	+	+++	No	++++
Clean barns ⁸	+	No	++	+	+	+	++++	No	++++
Sleep on the ground	No	No	+++	No	++++	No	++++	No	++++
Walk in the wild	++++	++++	++++	++	++++	++++	++++	No	++++
Collect vegetables	++++	+++	+	+	++++	++++	++++	No	++++
Dyspnea ⁹	2006	No	2014	No	fever myalgia	No	2006	No	2012
Income ¹⁰ < 1.0 th	Yes	Yes	Yes	Yes	-	Yes	Yes	No	Yes
Rural dwelling	suburban	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Obs.: ¹- DF cities with exposure census tract nearest subject; ²- number of years; ³- Subject PTP at the same census tract of the dwelling; ⁴- There was another subject IgG+ at the same census tract; ⁵- Brazil states where subjects had rural exposure; ⁶- years when past cases occur in census tract of PTP of IgG+ subject; ⁷- at rural areas; ⁸- Includes any kind of outside building; ⁹- Year of fever, myalgia and dyspnea onset (one subject had only fever and myalgia); ¹⁰- Family incomes less than one thousand US dollar per month; ¹¹- Intensities: light (+), mild (++), frequent (+++), very

Brasilia, Brazil, March 20th, 2016.

Dear Emerging Infectious Diseases Journal Editor,

Please find enclosed a manuscript entitled: "**Seroprevalence survey of Hantavirus infection in the Brazilian Federal District**" submitted for consideration for publication as an original research article in Emerging Infectious Diseases Journal. The manuscript is a structured text in word format, with 12 size Times New Roman font, with eight authors, 3,207 words (abstract with 148 words) and 41 references. All authors have revised and approved the final manuscript and agreed with the submission, from whom there are written permission.

The paper presents a human seroprevalence survey performed with strong random sampling approach at *Hantavirus* transmission areas in Brazilian Federal District (DF), during 2014 and 2015. DF is an endemic region of *Hantavirus* Pulmonary Syndrome (HPS) with high fatality rate since 2004. This analysis shows the expressive DF human hantavirus infection seroprevalence, considering this infection and HPS magnitude in other areas of the world. The study has meticulous statistical design using random complex sampling that enabled the probabilistic representation of the study population. The probable transmission place of the majority of the infected subjects suggested the relevance of living near nature preservation areas, recalling the Yosemite Park outbreak in 2012. These components need to be considered for surveillance actions, in special for continuous health education about hantavirus transmission and prevention at specific sites, including instructions to rural visitors. Also, they provide epidemiological data for differential diagnosis that allow quick SPH case detection in areas with incidence of leptospirosis, yellow fever, dengue fever and other 'common' local diseases. This research has been approved by ethics research review board.

Brasilia, the Brazilian capital, is located in DF, where there are many embassies from all over the world and with attractive rural tourism and business, this paper should be of interest to international readers including those interested in infectious diseases transmission, in special the ones who work with travelers disease prevention.

Thank you for your consideration of our work. Please address all correspondence concerning this manuscript to me at SHIN Qi 02 Conjunto 06 casa 17, Brasilia, Brazil (Zip code: 71.510-060) and feel free to correspond with me by email (robertodusi@hotmail.com and robertodusi@gmail.com).

Sincerely,

Roberto de Melo Dusi
MD, MSc, Field Epidemiologist
phone no. 55-61-8547.9535



Table 1. Subjects tested for *Hantavirus* IgG by age group, sex, and IgG positives (IgG+), at study area, Federal District, Brazil, 2014-15.

Age group (y.o.)	Subjects			IgG positive		
	Female	Male	Total	Female	Male	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
10-14	19 (7.6)	14 (5.7)	33 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
15-24	41 (16.4)	41 (16.7)	82 (16.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25-34	47 (18.8)	48 (19.6)	95 (19.2)	0 (0.0)	2 (100.0)	2 (20.2)
35-44	58 (23.2)	50 (20.4)	108 (21.8)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (33.3)
45-54	36 (14.0)	42 (17.1)	77 (15.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
55-64	27 (10.8)	27 (11.0)	54 (10.9)	0 (0.0)	3 (100.0)	3 (33.3)
65 and +	23 (9.2)	23 (9.4)	46 (9.3)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (11.1)
Total	250 (50.5)	245 (49.5)	495 (100.0)	2 (22.2)	7 (77.8)	9 (100.0)

Table 2. Census tract of exposure list and respective cities of nine IgG+ subjects, population and sample sizes, and number of blood samples collected per census tract.

Community [*] Census tract no. ^{**}	IgG (+)	Persons 10 y.o. or +		
		Population	Sample	Blood sample
Brazilândia (ct 0077)	1	194	3	2
Cellândia (ct 0511)	1	575	9	8
Gená (ct 0207)	1	622	9	9
Planaltina (ct 0158)	2	569	9	9
Planaltina (ct 0292)	2	187	3	4
Taquetinga (ct 0656)	1	695	10	10
São Sebastião (ct 0137)	1	369	6	7
Other 74 tracts **	0	31,627	485	448
Total	9	34,838	494	495

Obs.: ^{*}- Community – IBGE district pattern ^{**}- census tract (ct) with four last identification digits.

Table 3. IgG+ subject major characteristics, Distrito Federal, Brazil 2014-15.

IgG+ subjects	M.M.R.N.	F.G.S.	A.D.S.	C.A.G.	J.B.S.	T.A.S.	E.V.F.	A.M.B.	H.M.B.
Sex	F	F	M	M	M	M	M	M	M
Age (y.o.)	43	39	50	29	65	26	3	60	55
Community	São Sebastião	Planaltina	Planaltina	Planaltina	Planaltina	Brasília	Ceilândia	Tocantins	Gama
Rural occupation ¹	36	26	30	15	55	16	21	NO	45
Living years in DF ²	6	8	4	15	49	16	45	10	41
Near PTP ³	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2nd IgG+ ⁴	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No
Other states ⁵	GO PE	PI	GO PA MG	GO	DF GO	No	DF PI TO	No	GO PE BA
PTP years ⁶	2004-2005 2010	2009	2009	2005 2007	2005 2007	2006	2004	2010	2005 2011
Saw Rodents ⁷	++ ¹¹	++	+	+	++++	+	+++	No	++++
Clean barns ⁸	+	No	++	+	+	+	++++	No	++++
Sleep on the ground	No	No	+++	No	++++	No	++++	No	++++
Walk in the wild	++++	++++	++++	++	++++	++++	++++	No	++++
Collected vegetables	++++	+++	+	+	++++	++++	++++	No	++++
Dyspnea ⁹	2006	No	2014	No	fever myalgia	No	2006	No	2012
Income ¹⁰ > 1.0 th	Yes	Yes	Yes	Yes	-	Yes	Yes	No	Yes
Rural dwelling	suburban	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Obs.: ¹- DF communities with exposure census tract nearest subject; ²- number of years; ³- Subject PTP at the same census tract of the dwelling; ⁴- There was another subject IgG+ at the same census tract; ⁵- Brazil states where subjects had rural exposure; ⁶- years when past cases occur in census tract of PTP of IgG+ subject; ⁷- at rural areas; ⁸- includes any kind of outside building; ⁹- Year of fever, myalgia and dyspnea onset (one subject had only fever and myalgia); ¹⁰- Family income less than one thousand US dollar per month; ¹¹- Intensity: light (+), mild (++) frequent (+++), very frequent (++++). State: BA - Bahia, DF - Federal District other rural areas, GO - Goiás; MG - Minas Gerais; PA - Pará; PE - Pernambuco; PI - Piauí; TO - Tocantins

APÊNDICE F – LISTA DE APRESENTAÇÕES ORAIS EM EVENTOS CIENTÍFICOS

Apresentações em eventos:

Orais:

A- Seminário Nacional de Vigilância da Hantavirose, Ministério da Saúde, Novembro de 2013

B- Encontro Científico do Ministério da Saúde sobre os projetos financiados pelo FNS. Setembro de 2014

C- Congresso Mundial de Estatística - WSC ISI-2015 - Rio de Janeiro, julho de 2015

**Cartographic and population of census tracts use
to design a hantavirus prevalence study.**

D- Encontro Nacional do Programa de Epidemiologia de Campo - Setembro de 2015

APÊNDICE G – PÔSTER APRESENTADO NO CONGRESSO DE MEDICINA TROPICAL EM 2013 EM CAMPO GRANDE



“A OCORRÊNCIA DE HANTAVIROSE AUTOCTONE SEGUNDO OS SETORES CENSITÁRIOS NO DISTRITO FEDERAL, 2004 a 2012”

Roberto de Melo Dusi^{1,2}, Angelika Bredt², Maria Isabel Rao Boffill², Péricles Matsunaga², George Santiago Dimech³, Stefan Vilges de Oliveira³, Raynner Augusto Moreira Parente⁴ e Pedro Luiz Tauil¹ 1- Universidade de Brasília, 2- Secretaria de Estado da Saúde do DF (Inativos), 3- Ministério da Saúde, 4- Escola Superior de Ciências da Saúde

Introdução: A hantavirose é uma doença emergente do comportamento focal que acomete as Américas e a Eurásia com grande transiência, sendo motivo de preocupação pela elevada taxa de letalidade da sua forma cardiopulmonar, que por enquanto é específica no continente americano. A compreensão epidemiológica da doença tem se desenvolvido com abordagens que levam em consideração aspectos ambientais, biológicos, socioeconômicos e demográficos. O desenvolvimento de ferramentas de análises adicionais, quanto ao conjunto de investigações que são desencadeadas com a ocorrência de casos humanos, pode contar com a apropriação de informações proporcionadas por várias áreas de conhecimento. No caso da geografia e da estatística, o uso de setores censitários como ângulo de análise proporciona a oportunidade de privilegiar o espaço como ordenador de pessoa e tempo, bem como de produzir informações complementares para nortear as ações de controle. No Distrito Federal (DF), os primeiros registros de hantavirose foram notificados no outono-inverno de 2004, como um evento inusitado grave. Naquele ano, ocorreram 38 casos que, a partir de então, se repetiram em todos os anos. Desta forma, o presente estudo tem o objetivo de descrever a hantavirose no Distrito Federal (DF) sob o ângulo epidemiológico do espaço geográfico, considerando o setor censitário que é a menor unidade operacional e de análise espacial do IBGE.

Resultados: dos 4.358 setores censitários do DF, 81 (1,9%) tem detecção de LPT de hantavirose pela Vigilância Ambiental em Saúde do DF. Os 84 (70,8%) casos humanos autóctones de hantavirose, com LPT confirmado, ocorreram no período de 2004 a 2012. A mediana dos coeficientes de prevalência foi de 21,4/104 (9,3-886,7). A letalidade foi 38,1%. Os setores censitários foram acometidos principalmente em 2004 e em 2010, e houve dispersão para novos setores a cada ano. Os setores censitários do tipo rural foram 47 (58%).

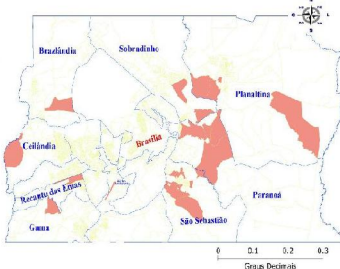


Figura 1. Setores Censitários do DF com LPT para hantavirose em 2004

Método: Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo que utiliza informações dos setores censitários com casos de hantavirose no DF, locais em que foi possível obter as coordenadas geográficas do local provável de transmissão (LPT) dos casos confirmados de hantavirose, autóctones no Distrito Federal. Os casos foram confirmados por exames de amostra de sangue submetidas ao ensaio imunoenzimático com resultado reagente, sendo que para alguns óbitos houve a realização de imuno-histoquímica. As fontes de dados são os relatórios de investigação de campo da Diretoria de Vigilância Ambiental em Saúde do DF, bem como os bancos de dados do IBGE disponíveis pela internet. Foram calculadas frequências e medidas resumo; figuras foram elaboradas. Os programas eletrônicos utilizados foram o Libre-office, Google-Earth e o TerraView. Para elaboração de mapas demonstrativos, em escala nominal por ano da ocorrência de casos de hantavirose, o datum foi o SAD-59 com projeção do tipo Lat-Long; a unidade de escala gráfica foi em graus decimais. As cores utilizadas são uma para cada ano calendário e indicam a progressão da dispersão dos LPT por setores censitários. Os tons de cada cor se tornam mais fortes se o setor censitário foi atingido em diferentes anos, sempre permanecendo a cor do ano mais antigo.

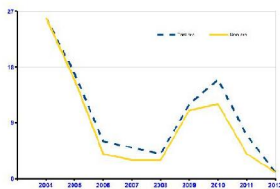


Figura 2. Setores Censitários do DF com LPT para hantavirose de 2004 a 2012

Quadro 1. Quantidade de setores censitários e de distritos do DF com LPT para hantavirose de 2004 a 2012	
Total de LPT no DF	106
Setores Censitários com LPT	81 (1,9%)
Distritos (RA) com LPT	13 (68,4%)



Figura 3. Setores censitários do DF, por tipo (Rural, Urbano), com LPT para hantavirose de 2004 a 2012

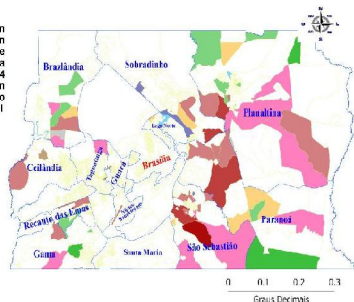


Figura 4. Setores Censitários do DF com LPT para hantavirose de 2004 a 2012

Legenda	
2004	2005
2006	2007
2008	2009
2010	2011
2012	

Discussão: O surgimento de casos em novos setores censitários a cada ano, próximos aos atingidos anteriormente, e o possível comportamento cíclico da hantavirose no DF sugerem, para o futuro, caso mantidas as condições atuais, o surgimento de novas áreas atingidas a cada 6 anos para os próximos 60 anos, incluída a elevada letalidade. A figura 2 mostra que a cada ano a quantidade de setores novos é semelhante ao total atingido, reforçando o argumento da expansão territorial da hantavirose. O estudo verificou elevado número de setores censitários classificados como urbanos, indicando que se faz necessária a revisão de conceitos, como por exemplo, uma definição para periurbano, considerando os aspectos biológicos e ambientais da transmissão. A limitação para esta interpretação seria a existência de casos e infecções por hantavirose não detectados no período; a visualização dos setores são dependentes do seu tamanho e na dimensão das imagens os setores “urbanos” estão minúsculos.

Conclusão: A intensidade da ocorrência da hantavirose no DF e a perspectiva de novas ocorrências para um longo futuro, com a gravidade com que tem se manifestado, reforçam a necessidade da realização de pesquisas que colaborem para o aprimoramento da sua prevenção e tratamento.

Observações:

1- Até o início do ano de 2013 o IBGE desagregava o DF em 19 distritos geográficos equivalentes às regiões administrativas (RA) do DF em meados dos anos 1990. O DF tem uma definição geo-política para 34 RA. Esforços estão sendo realizados para ajustar esta incongruência.

2- Alguns setores, classificados como urbanos pelo IBGE são proporcionalmente minúsculos em relação a área dos rurais. São vistos como pontos coloridos ou nem são vistos, como os de Santa Maria,

3- Os nomes de distritos que aparecem no mapa são exclusivos daqueles com LPT de hantavirose no período de 2004 a 2012. O nome Brasília é uma exceção, pois neste ‘distrito’ não há LPT de hantavirose. Assim os nomes dos distritos Candangolândia, Cruzeiro, Lago Sul, Riacho Fundo e Samambaia não estão grafados.

4- Na figura 2 usou-se periurbano para setores censitários classificados como urbanos pelo IBGE, pela suas adjacências com setores rurais.

APÊNDICE H – POSTER APRESENTADO NO WOLRD STATISTIC CONGRESS NO RIO DE JANEIRO EM 2015

60th ISI World Statistics Congress (WSC), Rio de Janeiro, Thu. July 30th – 2015, po-G05



Figure 1. Federal District Brazil, South America

APPLICATION OF IBGE DATABASES FOR OPERATIONAL PLAN IN COMPLEX SAMPLE STUDY SEROPREVALENCE

Raynner A. M. Parente¹; Mariana F. Nicácio²; Roberto M. Dusi²

Health Secretariat of Federal District (SES-DF)¹ and University of Brasília (UnB), Brasília, Brazil²



Introduction: Hantavirus disease is an acute viral zoonosis, presented from mild clinical cases to severe cases or deaths. There are also asymptomatic infections. In America, Hantavirus is transmitted by contact or inhalation of wild rodents dried fluids. Rural workers and tourist are most affected. Since 1993, in South America there were 4.0 thousand confirmed cases, in Brazil, 1.9 thousand and in Brazilian Federal District (DF) more than one hundred cases, with a fatality rate of 40%. In USA were recorded more than seven hundred cases. There were 126 hantavirus disease cases in DF from 2004 to 2013, and the cumulative incidence rate in affected areas was 0.25%. Probabilistic population-based hantavirus infection studies at Chile and Brazil found that 2.1% to 14.3% of the general population of small municipalities were infected. Infectious disease prevalence measure was obtained from blood test of persons who lived in affected area, regardless of symptoms. This measure intends to obtain the infection magnitude and dispersion, and predict future epidemiological pattern. In DF, there were no cases in persons under 10 years of age. In 2010, the population of DF affected areas, with 10 years old or more, was over then 34.8 thousand inhabitants. To get an adequate measure, a randomized and representative sampling was designed.



Intermediate Section: This is the description of an operational plan application at field for hantavirus infection prevalence study. The sampling had two sub-samples: one probabilistic and another non-probabilistic, as the event is rare. Both were distributed in 81 hantavirus positive census tract areas (+CT). Sub-sample size for blood test were preliminary 495 persons for probabilistic sampling and up to 200 for the other group. The convenience sampling was applied for non-probabilistic sub-sample, and visitors or inhabitants of +CT were invited to blood test, during the visits of the random drawing household. The complex sampling was chosen for 1st sub-sampling; there were two stages: systematic and simple. The systematic stage was applied for household by steps: +CT as primary stratum unit, household as secondary stratum unit, 'interval selection' calculation, quantity of dwelling per +CT and sorted list of each +CT. For each selected household one inhabitant was chosen by random drawing (Fig. 3). This drawing was applied to a list ordered by age for all inhabitants, including only persons who had been at least six month of residence and 10 years old. It was not accepted substitution if the drawn eligible person refused blood sample collection. If the drawn dwelling was demolished or non-occupied, the next address from sorted list was used, per +CT. The researchers increased the random sub-sample size in 20% considering the estimated refuse for blood sample (field research specialist recommendation). Then, the recalculation result in 594 households to draw and visit. The distribution of those households for each +CT, regarding weighed systematic sampling distribution, using 'selection interval', produced decimal results for several +CT. Finally, the value was always rounded to the upper integer number, and the new size for random sub-sample reached 631 households (Fig. 4).



Figure 3. '7 in 1' random generator®.

Code	geographic of Census tract	Name	Component	Address	Species address	Type of establishment	Block number	Number of CP	System Address	
01	SE01000047	Urbano	SP 5270112	0711	SE-CARÁ	Comércio/petição	1	01	7128406	01020339
2	SE01000047	Urbano	SP 5270112	0711	SE-CARÁ	Comércio/petição	1	01	7128406	01020339
3	SE01000047	Urbano	SP 5270112	0711	SE-CARÁ	Comércio/petição	1	01	7128406	01020339
4	SE01000047	Urbano	SP 5270112	0711	SE-CARÁ	Estabelecimento de saúde	1	01	7128406	01020339
5	SE01000047	Urbano	SP 5270112	0711	SE-CARÁ	Estabelecimento de saúde	1	01	7128406	01020339
6	SE01000047	Urbano	SP 5270112	0711	SE-CARÁ	Comércio/petição	1	01	7128406	01020339

Figure 5. The random function (K column) applied for IBGE census tract list.



Figure 7. Border of 10.01 census tract

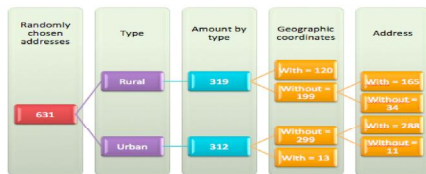


Figure 4. Characteristics of selected addresses in the list provided by the IBGE.



Figure 6. Road to find the rural addresses



Figure 8. Mesh image for new draw (Quantum GIS®)

There were 133 (21.1%) listed addresses with geographic coordinates (Fig. 5), being 120 rural. Unidentified listed addresses were 45. Virtual maps and specific addresses list (Fig. 6), for each +CT, had been prepared. All addresses of five +CT were unusable. It was used a new random draw for dwellings with Quantum GIS® (Fig. 7 and 8) software in three +CT, and for other two the DF Agriculture Agency (Emater) provided an alternative list of household. One special +CT had no residents.

So far, 486 (98%) blood samples from probabilistic sampling were obtained, and they are under laboratory test proceedings. There were almost 170 field days visits, and more than 15.000 km of road trip were travelled. Non-probabilistic blood samples reached 113 persons. Some +CT did not reach their sample fraction. Written free and informed consents were signed by all subjects or their legal representative, regards research with human beings.

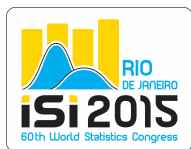
Conclusion: Hantavirus infections prevalence study was designed with sampling for special condition: rare event, census tract using, and systematic sampling in a complex sampling. Random and representative sampling was obtained. High percent of random sample was reached. For planned non-probabilistic sub-sample was also collected blood samples.

Keywords: probability sample survey, seroprevalence, hantavirus.

Acknowledgments: The authors acknowledge the Brazilian National Research Council (CNPq) for Grant 483.123/2013-7, Brasília University (UnB), IBGE and DF Agriculture Agency (EMATER-DF) for logistic and technical support. The authors are also grateful to Prof. Dr. Lucio Viveiros, Prof. Dr. Pedro L. Tsai, Prof. Dr. Pedro B. Romarim for scientific advice and Ramon Garcia Dusi, Renata Garcia Dusi and Rubia Garcia Dusi for review of the poster and manuscript.

Referências:
 Bolleker, H. & Busch, W. (2006). Elementos de Amostragem. São Paulo, Brazil, Ed. Blucher.
 Brand, A., Cordeiro, C., Maranhão, P. C., Santos, M. A., Rêgo, M. B., Almeida, R. (2004). Hantavirus disease and Brazilian Federal District land use and occupation (in Portuguese). In Abstracts of 8th International Symposium of Tropical Arbovirus and Hemorrhagic Fever, Bahian, Brazil, 2004 Nov 20 - Dec 01-146 Inst. Evandro Chagas, Bahian, Brazil.
 Campos, G. B., Sousa, H. L. M., Smith, S. J., Pires, C., Gomes, J. A. & Paqueton, L. T. B. (2003). Serological Survey of Hantavirus in Jardimópolis county, Brazil. J. Med. Virol. 71:417-422.
 IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (2013). <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/saude/saude_1913.pdf>, access in 2013 dec 15th.
 Mangold, T., Vial P. (2014). Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. Swiss Med Wkly. 144:w13827.

APÊNDICE I – RESUMO DO POSTER APRESENTADO NO WORLD STATISTIC CONGRESS NO RIO DE JANEIRO EM 2015



APPLICATION OF IBGE DATABASES FOR OPERATIONAL PLAN IN COMPLEX SAMPLE STUDY SEROPREVALENCE

Raynner Augusto Moreira Parente
(Superior Health Science School, Brasilia, Brazil, raynnerparente@hotmail.com)

Roberto de Melo Dusi*
(University of Brasilia (UnB), Brasilia, Brazil, robertodusi@hotmail.com)

Mariana Fehr Nicácio
(UnB, Brasilia, Brazil, mari.fehr@hotmail.com)

Abstract

Hantaviruses is an acute viral anthroponozoonosis with a high mortality rate, ranging around 20-70%. Given its high lethality and the lack of studies using probabilistic methods, the serum prevalence studies using statistical resources enable better knowledge person, time and place disease distribution. For rural areas this kind of research is not available. Hantaviruses human population-based seroprevalence study for Brazilian Federal District (DF) was designed with cartographic and population of census tracts, which sample size was 495 people. Considering the blood dropping refusal, it was increased by 20%, and a number of 595 households was recommended. The aim is to present the use of random sampling techniques in hantaviruses Seroprevalence study, at DF, with public data. Sampling plan of 595 addresses randomly select, using complex sampling techniques, combining systematic and simple sampling were applied to prepare household list. Census tracts were selected if they had georeferenced points of probable transmission locations (PTL). DF census tract geographical mesh and public data, including the list address, were obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) domain. There are no list of each dwellers neither family chief name. Random address were listed for each census tract. The source of the probable transmission locations (PTL) data was DF environmental health surveillance reports. Data sheet and its calculations, laptops, geographic positioning device, IBGE and Google Earth™ images were the tools used. Non-probabilistic sampling was obtained during the field visit. Distribution of 595 household for each one of 81 selected census tracts, using 'selection interval', regarding weighed systematic sampling distribution, produced decimal results for several census tracts. Then the rounding was always done to the upper integer number value, resulting in 631 addresses to visit. The household randomly ordered list had 319 (50.6%) addresses classified as rural and 312 (49.4%) as urban. Virtual maps and 81 lists with specific household addresses were prepared. There were 133 (21.1%) addresses with geographic coordinates, and 453 (71.8%) only with directions. Forty five (7.1%) addresses were not useful. When all addresses of one census tract list were useless others techniques were used to provide substitute addresses. For while, 478 (96.6%) blood samples of randomly sampling were dropped. Devices and data were prepared to support field logistic plan to achieve the study sampling. The free image software and public databases allowed a feasible field logistic plan.

Key words: probabilistic sampling; population-based; complex sampling; hantavirus

APÊNDICE J – RESUMO DA APRESENTAÇÃO ORAL APRESENTADO NO WORLD STATISTIC CONGRESS NO RIO DE JANEIRO EM 2015



Cartographic and population of census tracts use to design a hantavirus prevalence study.

Roberto de Melo Dusi* (University of Brasília (UnB), Brasília, Brazil, ROBERTODUSI@HOTMAIL.COM), Raynner Augusto Moreira Parente (Superior Health Science School, Brasília, Brazil, RAYNNERPARENTE@HOTMAIL.COM), Angelika Bredt (Health Secretariat of Federal District (SES-DF), Brasília, Brazil, ANGELIKA.BREDT@GMAIL.COM), Maria Isabel Rao Bofill (SES-DF, Brasília, Brazil, BOFILLRAO@IG.COM.BR), Mariana Fehr Nicácio (UnB, Brasília, Brazil, mari.fehr@HOTMAIL.COM) Pedro Luiz Tauil (UnB, Brasília, Brazil, PLTAUIL@UNB.BR)

Abstract

Hantaviruses is an acute viral anthrozoosis transmitted by aerosol inhalation or contact with wild rodents feces and urine. The human infection may be asymptomatic or manifest many clinical profiles, including severe outcomes. Fatality rate reached up to 100% of the confirmed cases, while the lowest fatality rate was never lower than 20%. Identifying infected persons, regardless they have symptoms, or even are lightly affected, allows the infectious disease prevalence measure. This measure makes possible to understand the dispersion intensity, regarding time and place. As it is not possible to test a 2.5 million population, using a sampling technique enables this purpose. Randomization and representativeness are emphasized, and logistical aspects need to be considered. This is a study with complex sampling design type, applied to health sector, for human population, specifically to obtain the population-based prevalence of hantavirus human infection, at Brazilian Federal District (DF). Among the 4,358 census tracts in DF, delimited as polygons by 2010 Brazilian national census, were selected those who possessed probable transmission places (PTP) of hantavirus. The sample was composed of two sub-samples: the first, most important, randomic and representative; the second, conditional and non-probabilistic. The planning included high level refuse, because the study needed human blood sample. It was listed 81 (1.9%) DF polygons with PTP. The prevalence estimated was small and put the event as rare. For representative and randomic sampling the authors chose complex sampling, combining the steps for systematic sampling and simple sampling. The selection interval was calculated. As the sampling was complex and multi-step, the design effect value was high, in a conservative manner. Applying 95% confidence interval and others criteria, the sample size calculated was of 495 individuals, with 20% increase added in the sample size, resulting in 594 households to draw. Two samples were designed for this study. High value design effect was used. Feasible, representative and random sample was obtained. For non-probabilistic sampling the authors chose convenience sampling

Key words: probabilistic sampling; population-based; complex sampling; cross-sectional

APÊNDICE K – TABELA REDUZIDA DOS SETORES CENSITÁRIOS COM LPT

No.	RA	No. Lab	No. Sator Censitário	Pop	particip
1	Brasília	10.01	530.010.805.060.286	835	14,2
2	Brasília	10.02	530.010.805.060.447	79	1,3
3	Gama	12.01	530.010.805.070.079	846	14,4
4	Gama	12.02	530.010.805.070.174	625	10,7
5	Gama	12.03	530.010.805.070.207	622	10,6
6	Gama	12.04	530.010.805.070.210	405	6,9
7	Gama	12.05	530.010.805.070.213	464	7,9
8	Gama	12.06	530.010.805.070.220	126	2,1
9	Taguatinga	08.01	530.010.805.080.567	543	9,3
10	Taguatinga	08.02	530.010.805.080.656	695	11,8
11	Brazlândia	06.01	530.010.805.090.056	589	10,0
12	Brazlândia	06.02	530.010.805.090.057	564	9,8
13	Brazlândia	06.03	530.010.805.090.058	678	11,8
14	Brazlândia	06.04	530.010.805.090.060	245	4,2
15	Brazlândia	06.05	530.010.805.090.071	625	10,7
16	Brazlândia	06.06	530.010.805.090.073	335	5,7
17	Brazlândia	06.07	530.010.805.090.077	194	3,3
18	Brazlândia	06.08	530.010.805.090.100	15	0,3
19	Subradinho	0501	530.010.805.100.112	839	14,3
20	Subradinho	0502	530.010.805.100.144	442	7,5
21	Subradinho	0503	530.010.805.100.208	395	6,7
22	Subradinho	0504	530.010.805.100.228	481	8,2
23	Subradinho	0505	530.010.805.100.229	576	9,8
24	Subradinho	0506	530.010.805.100.230	219	3,7
25	Subradinho	0507	530.010.805.100.326	418	7,1
26	Planaltina	0401	530.010.805.110.062	644	11,0
27	Planaltina	0402	530.010.805.110.081	312	5,3
28	Planaltina	0403	530.010.805.110.106	842	14,4
29	Planaltina	0404	530.010.805.110.145	338	5,8
30	Planaltina	0406	530.010.805.110.183	142	2,4
31	Planaltina	0407	530.010.805.110.184	397	6,8
32	Planaltina	0408	530.010.805.110.186	228	3,9

No.	RA	No. Lab	No. Setor Censitário	Pop	particip
33	Planaltina	0409	530.010.805.110.188	569	9,7
34	Planaltina	0410	530.010.805.110.190	362	6,2
35	Planaltina	0421	530.010.805.110.195	310	5,3
36	Planaltina	0411	530.010.805.110.197	349	6,0
37	Planaltina	0412	530.010.805.110.201	309	5,3
38	Planaltina	0414	530.010.805.110.202	402	6,9
39	Planaltina	0415	530.010.805.110.203	264	4,5
40	Planaltina	0416	530.010.805.110.268	115	2,0
41	Planaltina	0417	530.010.805.110.269	270	4,6
42	Planaltina	0418	530.010.805.110.292	187	3,2
43	Paranoá	0101	530.010.805.120.067	259	4,4
44	Paranoá	0102	530.010.805.120.071	265	4,5
45	Paranoá	0103	530.010.805.120.076	277	4,7
46	Paranoá	0104	530.010.805.120.078	345	5,9
47	Paranoá*	0105	530.010.805.120.080	618	10,5
48	Paranoá	0106	530.010.805.120.082	413	7,0
49	Paranoá	0107	530.010.805.120.096	181	3,1
50	Paranoá	0108	530.010.805.120.098	240	4,1
51	Paranoá	0109	530.010.805.120.101	852	14,5
52	Núcleo Bandeirante	11.01	530.010.805.140.028	582	9,9
53	Núcleo Bandeirante	11.02	530.010.805.140.065	635	10,8
54	Ceilândia	07.01	530.010.805.150.459	395	6,7
55	Ceilândia	07.02	530.010.805.150.511	575	9,8
56	Guará	09.01	530.010.805.160.220	460	7,8
57	Recanto das Emas	14.01	530.010.805.200.075	567	9,7
58	Recanto das Emas	14.02	530.010.805.200.118	279	4,8
59	Recanto das Emas	14.03	530.010.805.200.120	760	13,0
60	Lago Norte	0201	530.010.805.210.022	275	4,7
61	Lago Norte	0202	530.010.805.210.050	402	6,9
62	Lago Norte	0203	530.010.805.210.058	608	10,4
63	Santa Maria	1301	530.010.805.250.078	615	10,5

No.	RA	No. Lab	No. Setor Censitário	Pop	particip
64	São Sebastião	0301	530.010.805.300.047	610	10,4
65	São Sebastião	0302	530.010.805.300.077	11	0,2
66	São Sebastião	0303	530.010.805.300.086	482	8,2
67	São Sebastião	0304	530.010.805.300.087	453	7,7
68	São Sebastião	0305	530.010.805.300.088	507	8,6
69	São Sebastião	0306	530.010.805.300.089	103	1,8
70	São Sebastião	0307	530.010.805.300.090	243	4,1
71	São Sebastião	0308	530.010.805.300.103	265	4,5
72	São Sebastião	0309	530.010.805.300.106	436	7,4
73	São Sebastião	0310	530.010.805.300.107	839	14,3
74	São Sebastião	0311	530.010.805.300.124	354	6,0
75	São Sebastião	0312	530.010.805.300.133	571	9,7
76	São Sebastião	0313	530.010.805.300.137	369	6,3
77	São Sebastião	0314	530.010.805.300.138	676	11,5
78	São Sebastião	0315	530.010.805.300.139	232	4,0
79	São Sebastião	0316	530.010.805.300.141	500	8,5
80	São Sebastião	0317	530.010.805.300.142	523	8,9
81	São Sebastião	0318	530.010.805.300.158	169	2,9
	Total			34841	594,1
			Corrig – 2 setores s/ idade	34838	
			Tamanho amostral	594	
			Intervalo amostral	58,6	

APÊNDICE L – FORMULÁRIOS DE CAMPO – EXEMPLO COM OS REGISTROS PREENCHIDOS

1

Projeto Soroprevalência Humana da Hantavirose DF

Registro Diário de Diligência

DATA: 09/10/2014 HORA DE SAÍDA: 08 h 19 min.
HORA DE CHEGADA: 17 h 15 min.

Equipe:
MARCELO (MOTRISTA), RAMON e ROBERTO DUSI

Roteiro:
PLANALTA -> N.R. CID FRETO

Distância Percorrida:
100 150 KM (SAÍDA) 200 KM
100 304 KM (CHEGADA)

Alimentação:
ÁGUA, FRUTAS, MARMITA DOMÉSTICA (ARROZ, CARNE MOÍDA e MACARRÃO)

Material:

<input type="checkbox"/> Documentos	<input type="checkbox"/> Álcool 70 (líquido e gel)
<input type="checkbox"/> Questionários, TCLE e Pranchetas	<input type="checkbox"/> Garrote, curativos e algodão
<input type="checkbox"/> Canetas	<input type="checkbox"/> Descarte de agulhas - volume
<input type="checkbox"/> Listas de domicílios que se pretende visitar no dia	<input type="checkbox"/> Estante para tubos e Caixa térmica
<input type="checkbox"/> Repelente e Protetor Solar	<input type="checkbox"/> Luvas de procedimento, jaleco
<input type="checkbox"/> GPS	<input type="checkbox"/> Marcador permanente
<input type="checkbox"/> Computador	<input type="checkbox"/> Obs: (quem fez a verificação?)
<input type="checkbox"/> Colete e 'uniforme'	_____
<input type="checkbox"/> Sacolas para lixo comum	_____
<input type="checkbox"/> Material para coleta:	_____
<input type="checkbox"/> Agulha, adaptador-vácuo, e tubo para coleta	_____
<input type="checkbox"/> Seringas de 10 mL com agulhas 25 x 6	

APÊNDICE M – REGISTRO DE COLETA DE SANGUE EM CAMPO E ENVIO DE AMOSTRA

Soroprevalência humana da hantavirose em área rural do Distrito Federal em 2014”

Projeto de Pesquisa UnB – CNPq

Formulário de envio ao Núcleo de Virologia do Instituto Adolfo Lutz

Data do envio / / 201

No.	No amostra	Data coleta	Nome do Participante	Sexo	Idade	Local procedência	Obs.

Caixa de Flaconetes no. _____

APÊNDICE N – CONVITE AOS PARTICIPANTES



Pesquisa Científica - Esclarecimento ao Morador

A Universidade de Brasília, com a colaboração da Secretaria de Estado Saúde do Distrito Federal (SES-DF) está desenvolvendo um projeto de pesquisa científica nas áreas rurais e periurbanas do Distrito Federal. O projeto foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa com seres humanos da UnB e da SES-DF, pelo Decanato de Pesquisa da UnB e tem o apoio do CNPq.

Cerca de 800 pessoas, com mais de nove anos de idade, serão convidadas para participar, entre os mais de 2,5 milhões de habitantes do DF. As casas destas pessoas foram sorteadas segundo regras científicas e um morador, entre os que residem a mais de seis meses, será escolhido em cada casa para coletar sangue e responder um formulário da pesquisa, se concordar. Não haverá premiação, nem pagamento, nem recompensa.

A coleta será feita com material esterelizado e descartável no local de residência ou em acomodação próxima. O sangue coletado será analisado quanto à presença de anticorpos contra a hantavirose. A equipe de pesquisadores já está treinada e será composta por integrantes do Núcleo de Medicina Tropical da UnB e colaboradoras (es) da Fepecs, incluindo estudantes. As visitas começam em janeiro de 2014. Nada será cobrado, nem se conformará cadastro para divulgação comercial futura.

A hantavirose provocou cerca de 120 internações no DF, durante 10 anos. Apesar de poucos casos, muitos foram graves e várias pessoas morreram. Pequenos ratos silvestres, parecidos com camundogos, espalham os vírus. Na região do DF, a Vigilância em Saúde da SES-DF e do Ministério da Saúde reconhecem a facilidade com estes ratos vivem no capim 'brachiaria'. Nas proximidades da área rural do DF as pessoas que tem qualquer atividade em contato com capim tem mais chance de se contaminar – respirar poeira contaminada provoca a infecção.

Entretanto qualquer situação que facilite a colonização por ratos silvestres é um alerta para o perigo de adoecer. Em todo o continente americano também há preocupação com casas e depósitos que ficam fechados por longo tempo e se transformam em abrigo para ratos silvestres, que espalham os vírus na poeira.

As principais medidas de proteção no DF são manter os locais de presença humana bem roçados e hostis para estes roedores. No caso de exposição profissional o uso de equipamentos de proteção individual é obrigatório. Em situações de consumo de alimentos provenientes da área rural, em especial quando consumidos 'in natura', deve-se assegurar um asseio cuidadoso das mãos, dos utensílios e dos alimentos, respeitando as boas práticas de manipulação e consumo. Depósitos e casas que possam ter sido colonizadas por ratos devem ser ventiladas antes da limpeza com pano úmido.

Se qualquer pessoa com febre aguda passar a ter muita falta de ar, deve ser levada rapidamente ao hospital e avisar ao médico se esteve no capim brachiaria há poucos dias, ou qualquer outra possibilidade de contato com ratos silvestres.

Sua casa sorteada tem o endereço _____. Na presença de um morador, será sorteada uma pessoa entre as que têm 10 anos ou mais de idade, e residam há mais de seis meses neste endereço. As dúvidas com a coordenação da pesquisa podem ser esclarecidas pelo telefone: (61) 9240-1283 ou pelo endereço eletrônico 120063166@aluno.unb.br.

APÊNDICE O – MODELO DE LAUDO DE RESULTADO DE SOROLOGIA

Soroprevalência da hantavirose humana em áreas rurais do Distrito Federal

Laudo Preliminar de Exame Laboratorial

Participante: José

Idade: anos

Requerente: Roberto de Melo Dusi

Tipo de exame: Pesquisa de Hantavírus, soro da Amostra
Detecção de anticorpos da classe “G” anti-hantavirus

Técnica utilizada: Ensaio imunoenzimático

Laboratório executor: Núcleo de Virologia do Instituto Adolfo Lutz (SES-SP)

Protocolo: UNB HANTA - INQUERITO HANTAG

No. Amostra (Projeto): 04.18.02

Responsável técnico: *Dra. Juliana Silva Nogueira, DVM, Msc, Pesquisadora Científica Instituto Adolfo Lutz - Núcleo de Doenças de Transmissão Vetorial*

Data da Entrada: 05 / Fevereiro / 2015

Data da Liberação: 27 / Julho / 2015
(provisória)

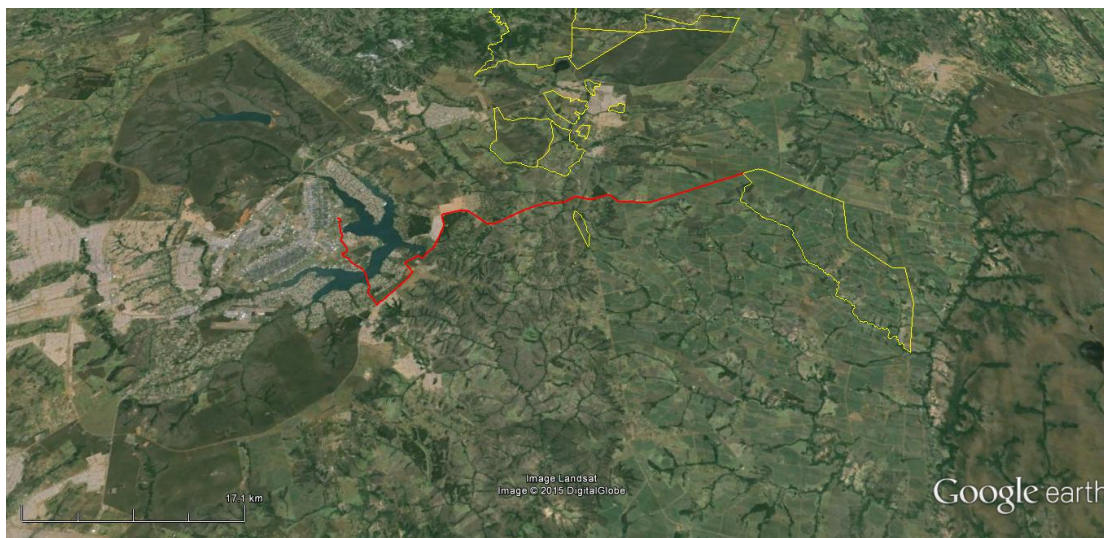
Data da Coleta: 18 / Outubro / 2014

Resultado: Reagente

Roberto de Melo Dusi
Coordenador Científico e Operacional do Projeto Hanta-DF
CRM-DF 6516

APÊNDICE P – EXEMPLO DE IMAGEM DE ROTEIRO DE DESLOCAMENTO EM CAMPO PARTINDO DA UNB PARA O DESTINO DE CADA DIA DE DILIGÊNCIA

A linha vermelha indica o caminho rodoviário (inclui estradas) desde a UnB até o setor censitário (delimitado em amarelo) na localidade do Núcleo Rural do Rio Preto.



APÊNDICE Q – COMUNICAÇÕES AO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

[Imprimir](#)

[Fechar](#)

Re: Projeto hantavirose e as inquietações da comunidade com a leishmaniose

De: **Ivanildo Santos** (nuvass.gevaz@gmail.com)
Enviada: segunda-feira, 19 de janeiro de 2015 10:55:16
Para: **Roberto Dusi** (robertodusi@hotmail.com); **Lauricio Monteiro Cruz** (laurycio@gmail.com)
Cc: **Dival Ivanildo** (iv.santos@yahoo.com.br); **Dival Kenia** (keniacris.bio@gmail.com); **Dival Lucia d'Andurain** (gefab.dival@gmail.com); **Dival Socorro** (msocorro.laurentino@gmail.com); **HantaUnB NMT** (hantavirose@outlook.com); **Pedro Tauil** (pltauil@unb.br); **DIVAL Isabel** (bofillrao@ig.com.br); **VA Angelika VA Bredt** (angelika.bredt@gmail.com); **VÉ Dalcy** (dalcydr@yahoo.com.br)

Bom dia. Acho importante a participação da equipe de campo como disseminadores de informação condizente com a realidade do serviço de saúde local, apesar de não participar diariamente e com tanta frequência das atividades envolvidas com a leishmaniose visceral canina. Corroboro ainda o fato de estar de férias, abono e recesso desde o dia 24/12/2014 até 10/02/2015. Ou seja, estou afastado das atividades da DIVAL. Independente das alterações de gestão, a pessoa mais adequada para repasse destas informações sobre LVC é o Laurício, que envio esta resposta para contato e desdobramento das ações.

Abraços.
Ivanildo

Em 17 de janeiro de 2015 18:49, Roberto Dusi <robertodusi@hotmail.com> escreveu:

Prezado Dr. Ivanildo e equipe Dival,

Nesta semana que se encerra a equipe do projeto hantavirose UnB, dando sequência às diligências a campo foi 'desafiada' por participantes do projeto, habitando o território do DF, quanto ao diagnóstico de leishmaniose em seu cão.

Com muito cuidado, reiteramos a orientação da necessidade de eutanásia do animal, considerando as limitações técnicas-científicas que ainda persistem para o tratamento e ou quimioprofilaxia e os elevados riscos de transmissão para a população humana circunvizinha. Mais uma vez escutamos as ilusórias expectativas, que as promessas de cura que alguns clínicas veterinárias propalam.

Diante da nossa legitimidade institucional, fomos ouvidos sem conflitos, mas gerando comoção e tristeza.

Na mesma localidade, outra moradora nos informou que seu cão já havia sido 'sacrificado' e um terceiro que aguardava o resultado de exames do animal de estimação para as devidas providências.

Informo que nossa equipe tem sido alertada diuturnamente sobre a necessidade de uso de indumentária adequada e de repelente para toda e qualquer diligência, sendo que nem sempre aderem a esta prática.

Por favor, gostaríamos de conhecer os protocolos de instrução utilizados pela

[Imprimir](#)[Fechar](#)

Óbito de jovem no Rodeador neste domingo - leptó?

De: **Roberto Dusi** (robertodusi@hotmail.com)
Enviada: segunda-feira, 27 de outubro de 2014 21:30:34
Para: **Dival_Ivanildo** (iv.santos@yahoo.com.br); **VE_Rosa_Mossri2** (rosamaria.vedf@gmail.com)
Cc: **HantaUnB NMT** (hantavirose@outlook.com); **Pedro Taulil** (pltauil@unb.br)
Cco: **ramondusi@gmail.com** (ramondusi@gmail.com); **Rúbia Dusi** (rubiadusi@hotmail.com); **Renata Dusi** (renatadusi@hotmail.com)

Prezado Dr. Ivanildo e Prezada Dra. Rosa Maria,

Hoje, durante a diligência a campo, do projeto de pesquisa que coordeno, na área rural de Brazlândia, denominada Rodeador, no NR Alexandre Gusmão (Incrá 6) nos deparamos com integrantes da comunidade se dirigindo ao velório da jovem Ing_rid Al_ves, com idade suposta de 14 anos.

Entre estes, familiares nos informaram que o diagnóstico foi leptospirose (sic); os relatos da evolução da adolescente nas últimas duas semanas são coerentes com a hipótese. Disseram que o óbito ocorreu neste domingo, dia 26 de outubro, na UTI do HRC.

Dois elementos nos chamaram a atenção: 1- durante todo o dia, vários outros moradores, de endereços distantes, comentaram o fato, inclusive interpretando que a presença da nossa equipe de pesquisadores era em decorrência deste óbito (foi mera coincidência); 2 - alguns moradores alegaram não serem vacinados contra febre amarela.

Vizinhos da jovem nos relataram que uma equipe de controle de roedores esteve lá na última sexta-feira, com orientações e desratização (sic).

Nos colocamos a disposição para esclarecimentos que sejam necessários. Por outro lado tratamos o fato com o máximo de discrição e confidencialidade. Reiteramos a expectativa que assim procedam.

Cordialmente,

Roberto Dusi
Epidemiologia de Campo
(61) 9240.1283 - Projeto Hantavirose DF

Re: ?? Epizootia em área rural do DF em 2014-janeiro?? !! ???

De: **Lucia d'Andurain** (gefáb.dival@gmail.com)
Enviada: segunda-feira, 27 de janeiro de 2014 15:36:33
Para: Nucleo de Controle de Endemias SES-DF (endemias.df@gmail.com)
Cc: **Ana Luiza Sturion Grisoto** (anahiza.ve@gmail.com); 120063166@almo.unb.br; dalcydr@yahoo.com.br; Diretoria de Vigilância Ambiental/ DIVAL /SVS (direcao.dival@gmail.com); Vigilância Ambiental - DIVAL (vigilanciaambiental.df@gmail.com); Laurycio DIVAL (laurycio@gmail.com); Kênia Cristina - DIVAL (keniacris.bio@gmail.com); Ligia Silva (ligiapaixaosilva14@gmail.com); Dr. Dusi (robertodusi@hotmail.com); GVEIDF - Distrito Federal (gveidf@gmail.com); Ivanildo Santos (nuvass.gevaz@gmail.com); Maristela Alves (maristeladf@gmail.com); gevaz.dival.svs@gmail.com (gevaz.dival.svs@gmail.com)

Prezado Dr. Dusi
Encaminho diretamente para o gerente da Zoonoses e o Ivanildo para maiores informações e resposta e agradecemos a comunicação imediata

abrazos

Em 27 de janeiro de 2014 13:10, Nucleo de Controle de Endemias SES-DF <endemias.df@gmail.com> escreveu:

Dusi
Até o momento, não recebemos qualquer notícia de epizootia, porem, aguardo a resposta da Zoonose.
Dalcy.

Em 27 de janeiro de 2014 12:58, Ana Luiza Sturion Grisoto <anahiza.ve@gmail.com> escreveu:

Dr. Dusi, boa tarde.

Agradeço o comunicado, vi que você já encaminhou a algumas áreas da DIVAL, mas de qualquer forma estou encaminhado também ao Ivanildo (GEVAZ), que é o meu contato. Pelo que vi no mapa a área fica próximo a São Sebastião e ao Paranoá, vou encaminhar a VE dessas regionais.

Att
Ana Luiza

Em 27 de janeiro de 2014 12:07, <120063166@almo.unb.br> escreveu:

Prezad@s Dr. Dalcy, Dra. Lucia e Dra. Ana Luiza,

Neste domingo dia 26 de janeiro de 2014, enquanto fazíamos uma diligência de campo do projeto de pesquisa ?Soroprevalência Humana da



Roberto Dusi <robertomdusi@gmail.com>

Complicação crônica a hantavirose SCPH ?

Roberto Dusi <robertodusi@hotmail.com>

15 de junho de 2014 21:45

Para: VE_Dalcy <dalcydr@yahoo.com.br>, VE_endemias <endemias@saude.df.gov.br>, "karla.velma@gmail.com" <karla.velma@gmail.com>

Cc: Roberto_UnB Dusi <120063166@aluno.unb.br>, "pitaui@unb.br" <pitaui@unb.br>

Prezado Dr. Dalcy e Dra. Karla,

Durante nossa diligência a campo hoje, do Projeto UnB - hantavirose, fomos procurados por dois moradores de São Sebastião, que alegaram ter tido hantavirose em anos anteriores.

Nos chamou atenção a Sra. Francisca Leilane Pereira de Freitas, vizinha de participante da pesquisa, moradores no Residencial São Gabriel, que referiu conviver como dores e dificuldade respiratória, mesmo depois da alta. Diz ter sido caso confirmado de hantavirose em 2013 e que tentou acompanhamento, para estas complicações referidas, na unidade mista de São Sebastião, sem sucesso.

Por favor, vocês indicaria algum ambulatório para que a encaminhe? Existe algum grupo de pesquisa clínica para hantavirose que gostaria de acompanhar este caso?

Retornaremos a esta área ainda nesta semana, dia 19 de junho, e nos colocamos a disposição para intermediar qualquer orientação aos pacientes recentes ou antigos.

Obrigado,

Roberto Dusi
Epidemiologia de Campo
[\(61\) 9240.1283](tel:(61)9240.1283) - Projeto Hantavirose DF

Contato do Café sem Troco: 9149.1574 Sra.Maria - óbito de vulnerável

De: 120063166@aluno.umb.br

Enviada: terça-feira, 11 de março de 2014 11:54:01

Para: diraps.paranoa@gmail.com; robertomdusi@gmail.com; robertodusi@hotmail.com

Prezada Equipe Diraps-Paranoá

Sobre a informação que transmiti abaixo, e em atenção a Sra. Mauricelia (? a comunicação não estava boa e não sei se entendi corretamente este nome) que me telefonou em 26-fev, desde o HRPa, apenas ontem, após várias tentativas, consegui falar com o moradora que acolheu a paciente Sra. Maria Candida. Esta teria falecido alguns dias após nossa visita do projeto (sic). O SAMU foi chamado e nem foi possível alguma tentativa de ressuscitação (sic).

Maria, filha do sujeito D. Luiza, que entrevistamos, é a moradora e o seu fone é 9149.1574 (autorizou-me a transmitir a vocês). Se colocou a disposição de vocês se algum esclarecimento ainda for necessário e me disse que recebeu uma visita da equipe de saúde local, após nosso contato, mas a paciente já havia falecido. Nos restou manifestar condolências.

Cordialmente,

Roberto Dusi
MD, MSc
Epidemiologia de Campo
Doutorado em Epidemiologia - Discente
NMT-FM-UnB
55-61-9240.1283

Citando 120063166@aluno.umb.br:

Roberto Dusi
MD, MSc
Epidemiologia de Campo
Doutorado em Epidemiologia - Discente
NMT-FM-UnB
55-61-9240.1283

Citando Roberto Dusi <robertodusi@hotmail.com>:

Prezada Ana Cristina e equipe Diraps-Paranoá,

Endereços e coordenadas da exposição a ofídios na Aguilhada

De: **Roberto Dusi** (robertodusi@hotmail.com)

Enviada: terça-feira, 22 de abril de 2014 15:23:03

Para: **VE_Ana_Luiza** (analiza.ve@gmail.com); Ivanildo Santos (mvass.gevaz@gmail.com); Maristela Alves (maristeladf@gmail.com); Laurício Monteiro Cruz (laurycio@gmail.com)

Ana Luiza, Maristela, Laurício e Ivanildo,

A senhora Eliana, moradora Setor Rural Leste, Colônia Agrícola Aguilhada, Chácara no. 13, no Assentamento 13 de Maio, foi quem relatou a presença dos ofídios.

Se necessário posso tentar obter o fone do filho, senhor Leandro.

As coordenadas geográficas da casa são: S 15o57'02,5" e O 47o44' 14,3".

Cordialmente,

Roberto Dusi
Epidemiologia de Campo
(61) 9240.1283 - Projeto Hantavírus e DF

> Date: Tue, 22 Apr 2014 10:45:12 -0300
> Subject: Re: Intensa exposição a ofídios na Aguilhada!?
> From: analiza.ve@gmail.com
> To: robertodusi@hotmail.com; mvass.gevaz@gmail.com; maristeladf@gmail.com; laurycio@gmail.com
>
> Olá Dusi, bom dia.
>
> Agradecemos a notificação.
>
> Acho que seria bom complementar essas informações do endereço para a
> vigilância ambiental. Acredito que eles possam fazer uma busca na
> área.
> O Ivanildo e o Laurício estão em cópia.
>
> Att
> Ana Luiza
>
>
> Em 22 de abril de 2014 10:32, Roberto Dusi <robertodusi@hotmail.com> escreveu:
>>
>> Ana Luiza,
>>
>> Ontem durante nossa diligência a campo, fomos informados por familiar de
>> participante no projeto que sua residência na área rural da Aguilhada (São

1 IgM - 'hanta' 'reagente' entre os primeiros resultados do projeto "Soroprevalência..."

De: Roberto Dusi (robertodusi@hotmail.com)
Enviada: sexta-feira, 26 de setembro de 2014 12:20:25
Para: Dalcy Albuquerque Filho (dalcydr@gmail.com); Dival_Ivanildo (iv.santos@yahoo.com.br)
Cc: Pedro Tauil (pltauil@unb.br); UnB_PPG_Gustavo (romgustavo@gmail.com); IAL_Ivani (ibisordi@yahoo.com.br)
Cco: ramondusi@gmail.com (ramondusi@gmail.com)

Prezados Dr. Dalcy e Dr. Ivanildo,

Nesta quarta-feira, dia 24 de setembro de 2014, a coordenação operacional do projeto "Soroprevalência humana da hantavirose em áreas rurais do DF" recebeu os resultados de algumas amostras de soro, enviadas para sorologia, ao Instituto Adolfo Lutz, da SES-SP, em 04 de agosto de 2014 (dados das amostras enviados ao IAL em 15 de setembro de 2014).

Entre estes resultados, o participante Sr. Adão Donizete de Souza, morador do NR. Morumbi, na área rural de Planaltina, teve a detecção de anticorpos da Classe M, na amostra de soro coletada no dia 02 de julho de 2014. Nem outro teste detectou IgM entre outros participantes.

Como esta amostra foi coletada com o participante em sua residência, se apresentar sintomas durante a abordagem, pode-se suspeitar que ele tenha se infectado entre abril e junho de 2014, ou talvez um pouco antes.

A coordenação do projeto se coloca disposição para os esclarecimentos que forem necessários.

Atenciosamente,

Roberto Dusi
Epidemiologia de Campo
(61) 9240.1283 - Projeto Hantavirose DF

Date: Thu, 25 Sep 2014 15:03:07 -0300
Subject: Fwd: Febre Chikungunya
From: dalcydr@gmail.com
To:

Sociedade Brasileira de Medicina Tropical / Seção DF

Oia.

É do conhecimento de todos, pois, está divulgado há dias na mídia a ocorrência de transmissão do vírus causador de febre Chikungunya no território brasileiro. Poucos casos notificados e confirmados no Amapá e vários confirmados na Bahia. O próprio Ministro da Saúde admitiu, em entrevista, o risco de epidemia da doença no Brasil.

APÊNDICE R – PROGRAMAÇÃO DOS SEMINÁRIOS

Universidade de Brasília - Faculdade de Medicina
Estágio Eletivo em Medicina Social – Código 170020

Projeto de Pesquisa do Programa de Pós-Graduação da Medicina Tropical – UnB
“Soroprevalência Humana da Hantavirose em Áreas Rurais do Distrito Federal em 2014”

Programa do Estágio Eletivo Pesquisa Soroprevalência de Hantavirose

Programação detalhada com Cronograma

1) Disponibilidade dos internos

Outubro:

13 a 24 – Rafael Alvim Dusi e Tiago Caetano Rodrigues

27 a 07(nov) – Rafael Dusi e Sara Viana

Novembro

10 a 21 – Natalie Toledo Dusi

24 a 05 (dez) - Natalie Toledo Dusi e Gustavo Bacelar

2) Seminários e oficinas (datas e responsáveis*)

Oficinas:

03-out-14 às 14:30 Oficina 1: abordagem dos participantes - o TCLE e o questionário (Rafael, Ramon, Raynner e Webert)

10-out-14 às 14:30 Oficina 2:** Biossegurança em campo e no laboratório (Bruna, João Lucas e Renata)

14-nov-14 às 14:30 Oficina 3: Epidemiologia e controle da hantavirose (Jordana, Thiago-Escs, Vitor Hugo)

Seminários:

24-out-14 às 08:30 Seminário 1: Aspectos do diagnóstico laboratorial da hantavirose. (Tiago Caetano)

APÊNDICE S – FOTOS DAS ATIVIDADES DA PESQUISA



Primeiro participante com a equipe



Coleta em campo



Aliquotagem de amostra de sangue



Soros separados preparando a armazenagem



Chegando para o convite



Enfrentando a chuva



O motorista com a equipe



A equipe com os motoristas na garagem



Um dano caro: um bovino nos atropelou

APÊNDICE T – LISTA DOS PARTICIPANTES EM CAMPO

Coordenador: Roberto de Melo Dusi

Motoristas frequentes: José Barbosa, José Guimarães, Marcelo Ribeiro

Profissionais colaboradores: Angelika Bredt (bióloga), Dra. Maria Isabel Rao Bofill (médica veterinária), Dra. Rúbia Garcia Dusi (médica), Ramon Garcia Dusi (advogado), Vitor Hugo Cardoso (técnico em laboratório).

Estudantes da iniciação científica: Bruna Marcela Lima de Souza, Felipe Beltrão de Medeiros (não concluiu), Isabela Pimenta Pereira (não concluiu), João Lucas Neto, Lucília Fraissat Santana, Mariana Fehr Nicácio (plano não aprovado), Raynner Augusto Moreira Parente (dois planos de trabalhos), Thiago Cavalcante Magalhães e Webert Félix de Oliveira.

Estudantes do internato de medicina social da UnB: Gustavo Bacellar, Natalie Toledo de Camargo Dusi, Rafael Alvim Dusi, Sara da Rocha Viana, Tiago Caetano Rodrigues

Estudante colaboradora: Renata Garcia Dusi (ciências farmacêuticas - UnB)

APÊNDICE U – EXEMPLO DE LISTA DE PRESENÇA EM SEMINÁRIO

**Soroprevalência Humana da Hantavirose em
Área Rural do Distrito Federal em 2013
Projeto de Pesquisa NMT-FM-UnB**

Primeira reunião geral dos pesquisadores
Brasília, 13 de junho de 2013
Lista de presença

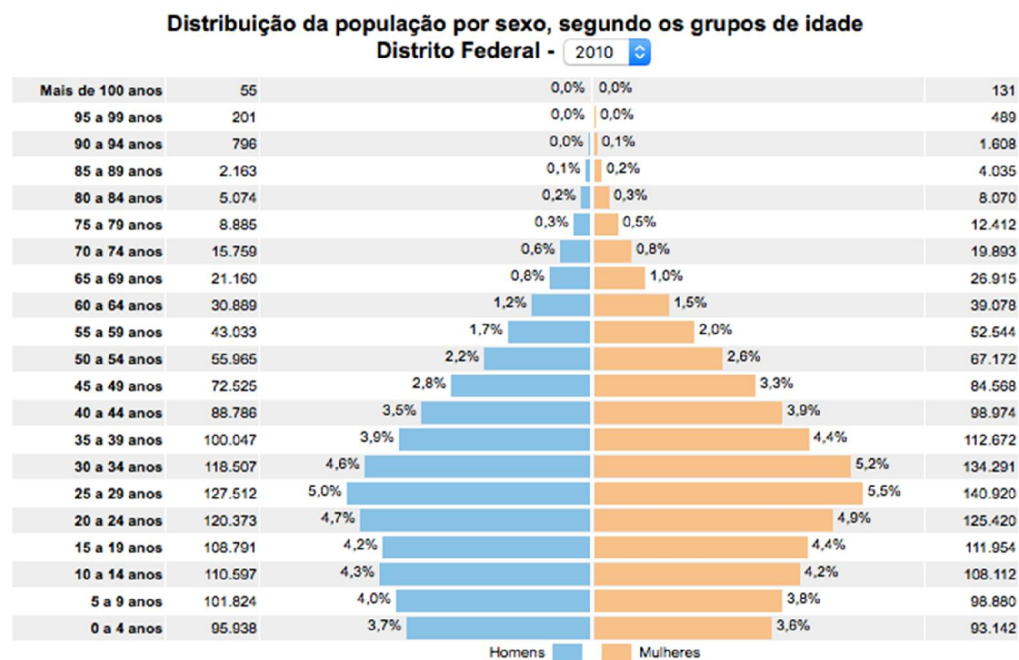
Nome	Inst.	Função	Telefone
Roberto de Melo Duzi	NMT/FM/UnB	pesquisador PROFESSOR	9986-0835
Wobert Felix de Oliveira	Departamento de Enfermagem/UnB	Aluno Pesquisador	31275212
Felipe Beltrão de Medeiros	FM/UnB		84379359
Angelika Bredt	Rede Conectado FM/ESCS		99874323 (62)96005810
Isabela Pimenta Pereira	FM/ESCS		(62)82865358
João Lucas Neto	UVZ/COAT		(61)31053118
STEFAN VILGES DE OLIVEIRA	ESCS		(61)97735168
Rafael Augusto Moreira Parente	UnB/Medicina	Aluno pesquisador	(61)81658030
Luciana Brasseur Santana	UnB FM		(61)72325611
Pedro Luiz TAVIL			

APÊNDICE V – LISTA DE EQUIPAMENTOS ADQUIRIDOS

- i- Dois microcomputadores portáteis, tipo laptop da marca Lenovo com processador 'intel core'
 - ii- Um dispositivo de posicionamento geográfico da marca Garmin modelo Map 62
- S
- iii- Uma impressora multifuncional da marca xerox
 - iv- Dois tablets com tela de nove polegadas: um da marca Samsung e outro da marca...
 - v- Um par de rádio comunicador de campo da marca motorola
 - vi- Um grampeador comum
 - vii- Uma caixa térmica de 50 L
 - viii- Uma garrafa térmica de 5 L
 - ix- Quatro pinças para desmontagem de agulha do suporte

ANEXO A – PIRÂMIDE ETÁRIA DO DF EM 2010

Censo 2010



Fonte: IBGE
(http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/webservic e/frm_piramide.php?codigo=53)

ANEXO B – PARECERES CONSUBSTANCIADOS

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Hantavirose no Distrito Federal em 2013

Pesquisador: ROBERTO DE MELO DUSI

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 12570613.4.0000.5558

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília - UNB

Patrocinador Principal: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico ((CNPq))

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 321.828

Data da Relatoria: 26/06/2013

Apresentação do Projeto:

Este parecer avalia uma emenda do projeto acima descrito que já havia sido aprovado neste CEP. O objetivo geral do projeto é caracterizar clínica e epidemiologicamente a hantavirose no Distrito Federal

Objetivo da Pesquisa:

1. Caracterizar clinicamente os casos confirmados da hantavirose no Distrito Federal; 2. Identificar eventuais fatores de prognóstico para o óbito em casos de hantavirose no Distrito Federal; 3. Descrever a ocorrência de hantavirose no Distrito Federal segundo as características de pessoa, tempo e lugar; 4. Estimar a prevalência da soropositividade humana à hantavirose em áreas rurais do Distrito Federal com locais prováveis de transmissão de hantavirose; 5. Identificar os fatores ambientais e comportamentais associados à prevalência de hantavirose no Distrito Federal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Aos sujeitos: pequeno desconforto no local da punção venosa para coleta de amostra de sangue.

Aos pesquisadores e entrevistadores: Exposição a doenças transmissíveis, acidentes e violência durante o trabalho de campo.

Benefícios:

Compreender o comportamento epidemiológico peculiar da hantavirose no DF e contribuir para o

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 75.000-000
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1701 **Fax:** (61)3273-3907 **E-mail:** fmd@unb.br



Secretaria de Estado de Saúde
do Distrito Federal

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - FEPECS/SES-DF



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Hantavirose no Distrito Federal em 2013

Pesquisador: ROBERTO DE MELO DUSI

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 12570813.4.0000.5558

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília - UNB

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 349.565

Data da Relatoria: 05/08/2013

Apresentação do Projeto:

A hantavirose é uma doença emergente, provocada por vírus da família Bunyaviridae, gênero Hantavirus, medindo de 80 a 120 nanômetros de diâmetro, possuindo envoltório lipoproteico, cujo material genético é composto por RNA tri-segmentado, de fita simples com polaridade negativa, que se replicam em citoplasma (Schmaljohn, 1983 APUD Pensiero, 1988), em co-evolução com seus reservatórios (Mills, 1977). Possui curta sobrevida

no ambiente externo às células de mamíferos, é o único gênero de sua família transmitida por roedores (os demais por artrópodes ou entre pessoas). Provoca duas síndromes clínicas distintas, dependendo das características de suas variantes. De maneira muito peculiar, a distribuição geográfica mundial das síndromes clínicas provocadas por hantavírus tem nas Américas síndrome pulmonar cardiovascular (SPCH) (Dunchin, 1994) na Europa e Ásia a febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR) (Lee, 1978). Enquanto a FHSR vem sendo documentada desde o início da década de 1950, quando tropas estadunidenses em atuação na península coreana tiveram integrantes dos grupamentos que atuavam na bacia do rio Han afetados com doença infecciosa febril com complicação renal (Smadel, 1953), somente em 1977 os vírus foram isolados (Lee, 1978). No início da década de 1990 a síndrome pulmonar cardiovascular foi detectada na fronteira entre quatro estados da Federação Estadunidense em uma epidemia com comportamento focal e

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (33)3325-4955

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Hantavirose no Distrito Federal

Pesquisador: ROBERTO DE MELO DUSI

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 12570613.4.0000.5558

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília - UNB

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO
Ministério da Saúde

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 659.057

Data da Relatoria: 30/04/2014

Apresentação do Projeto:

Soro prevalência humana de Hantavirose em áreas rurais do DF em 2014.

Objetivo da Pesquisa:

Caracterização clínica e epidemiológica da hantavirose no DF e estruturar a prevalência da soropositividade humana em áreas rurais do DF.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A população será beneficiada, o projeto tem por objetivo mostrar como a hantavirose se propaga. Assim sendo a população terá consciência de como deverá se cuidar.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Excelente benefício para a educação da comunidade como um todo, priorizando as áreas rurais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:


Dentro das normas exigidas.


Recomendações:

Não há recomendação a se fazer até o momento.

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** fmd@unb.br

ANEXO C – AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL PARA ACESSO À INFORMAÇÃO

 **GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL**
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
Subsecretaria de Vigilância à Saúde



GAB/DIVEP, em 19 de maio de 2014.

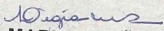
Ao Núcleo de Medicina Tropical/UNB
Projeto “Soroprevalência humana da hantavirose em área rural do Distrito Federal”

Assunto: Solicitação de Informações
Ref.: Doc. S/N – UNB, de 17/04/2014.

Senhor Coordenador,

Retornamos documento em referência, informando que o pesquisador Dr. Roberto de Melo Dusí, esta autorizado a receber cópias de registros no SINAN e de outros registros em hantavirose no período de 2000 a 2013, nesta Diretoria de Vigilância Epidemiológica-DIVEP/SVS/SES-DF.

Atenciosamente,


LÍGIA MARIA PAIXÃO SILVA
Diretora de Vigilância Epidemiológica

“Brasília – Patrimônio Cultural da Humanidade”
Diretoria de Vigilância Epidemiológica - DIVEP/SVS/SES-DF
SBN, Quadra 02, Bloco “P”, Lote 04, Loja 01
CEP 70.040.020 – Brasília/DF
Telefone: (61) 3323-9492
Correio eletrônico: divepdf@gmail.com

ANEXO D – TERMO DE ANUÊNCIA DA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA SES DO DISTRITO FEDERAL


TERMO DE ANUENCIA

A Sra. Diretora da Diretoria de Vigilância Epidemiológica da Subsecretaria de Vigilância em Saúde do Distrito Federal, Dra. Sônia Maria Gerales está de acordo com a realização da pesquisa “**Soroprevalência Humana da Hantavirose em área rural do Distrito Federal em 2013**”, sob a coordenação do pesquisador Dr. Roberto de Melo Dusi, médico sanitário licenciado da Secretaria de Estado da Saúde Do Distrito Federal e discente do Programa de Pós Graduação do Núcleo de Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, sob a orientação do Prof. Dr. Pedro Luiz Tauil, tendo em vista a relevância do conhecimento da epidemiologia da hantavirose no Distrito Federal, e com o intuito de compreender a perpetuação da transmissão desta doença desde sua emergência em 2004 no Distrito Federal quando provocou dezena de óbitos, e proporcionar o aprimoramento da vigilância epidemiológica otimizando o desempenho na detecção de casos e das ações de controle.


O estudo envolve a **realização de entrevistas, observação direta, aplicação de questionários, coleta de amostras de sangue, respeitadas as resoluções do CONEP, seja em relação aos sujeitos seja em relação aos pesquisadores.**

Esta diretoria envidará esforços, consonantes com sua capacidade operacional, e resguardadas as prioridades de sua missão, para o sucesso desta iniciativa, em especial no que tange as atividades de transporte e apoio logístico nos cenários da pesquisa, em caráter complementar ao projeto. Também serão disponibilizados relatórios e registros das atividades relacionadas a hantavirose segundo a legislação pertinente.

Brasília, 18 de Janeiro de 2013


Dra Sônia Maria Gerales – Diretora
DIRETORIA DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA / SVS / SES/ GDF
Assinatura/carimbo

*Sônia Gerales
Mat. 145716-01
Diretoria de Vigilância Epidemiológica
DIVE/SVS/SES
Diretora*


Dr Roberto de Melo Dusi
PESQUISADOR RESPONSÁVEL PELO PROTOCOLO DE PESQUISADOR

ANEXO E – TERMO DE ANUÊNCIA DA VIGILÂNCIA AMBIENTAL EM SAÚDE DA SES DO DISTRITO FEDERAL

TERMO DE ANUENCIA

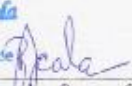
A Sra. Diretora da Diretoria de Vigilância Ambiental em Saúde da Subsecretaria de Vigilância em Saúde do Distrito Federal, Dra. Regina dos Santos Scala está de acordo com a realização da pesquisa “**Soroprevalência Humana da Hantavirose em área rural do Distrito Federal em 2013**”, sob a coordenação do pesquisador Roberto de Melo Dusi, médico sanitário licenciado da Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal e discente do Programa de Pós Graduação do Núcleo de Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, sob a orientação do Prof. Dr. Pedro Luiz Taulil, tendo em vista a relevância do conhecimento da epidemiologia da hantavirose no Distrito Federal, e com o intuito de compreender a perpetuação da transmissão desta doença desde sua emergência em 2004 no Distrito Federal quando provocou dezena de óbitos, e proporcionar o aprimoramento da vigilância ambiental otimizando o desempenho das ações de controle.

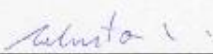
O estudo envolve a **realização de entrevistas, observação direta, aplicação de questionários, coleta de amostras de sangue humano, respeitadas as resoluções do CONEP, seja em relação aos sujeitos seja em relação aos pesquisadores.**

Esta diretoria envidará esforços, consonantes com sua capacidade operacional, e resguardadas as prioridades de sua missão, para o sucesso desta iniciativa, em especial no que tange as atividades de transporte e apoio logístico nos cenários da pesquisa, em caráter complementar ao projeto. Também serão disponibilizado relatórios e registros das atividades relacionadas a hantavirose segundo a legislação pertinente.

Brasília, 18 de Janeiro de 2013

Regina dos Santos Scala
Diretora da Diretoria de
Vigilância Ambiental em Saúde
Residência: Brasília-DF


Dra. Regina dos Santos Scala – Diretora
DIRETORIA DE VIGILANCIA AMBIENTAL EM SAÚDE / SVS / SES/ GDF
Assinatura/carimbo


Roberto de Melo Dusi
PESQUISADOR RESPONSÁVEL PELO PROTOCOLO DE PESQUISADOR

ANEXO F – TERMO DE ANUÊNCIA DA SUBSECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DA SES DO DISTRITO FEDERAL

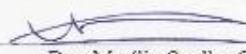
TERMO DE ANUÊNCIA

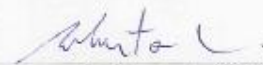
A Sra. Subsecretária de Vigilância em Saúde do Distrito Federal, Dra. Marília Coelho Cunha está de acordo com a realização da pesquisa “**Soroprevalência Humana da Hantavirose em área rural do Distrito Federal em 2013**”, sob a coordenação do pesquisador Dr. Roberto de Melo Dusi, médico sanitarista licenciado da Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal e discente de doutorado, da área de concentração 'epidemiologia' do Programa de Pós Graduação do Núcleo de Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, sob a orientação do Prof. Dr. Pedro Luiz Tauil, tendo em vista a relevância do conhecimento da epidemiologia da hantavirose no Distrito Federal , e com o intuito de compreender a perpetuação da transmissão desta doença desde sua emergência em 2004 no Distrito Federal quando provocou dezena de óbitos, e proporcionar o aprimoramento da vigilância em saúde otimizando o desempenho das ações de controle e quiçá quanto a redução da letalidade.

O estudo envolve a **realização de entrevistas, observação direta, aplicação de questionários, coleta de amostras de sangue, respeitadas as resoluções do CONEP, seja em relação aos sujeitos seja em relação aos pesquisadores.**



Esta subsecretaria envidará esforços, consonantes com sua capacidade operacional, e resguardadas as prioridades de sua missão, para o sucesso desta iniciativa, em especial disponibilizado relatórios e registros das atividades relacionadas a hantavirose segundo a legislação vigente.

Brasília, 24 de Junho de 2013


Dra. Marília Coelho Cunha - Subsecretária
SUBSECRETARIA DE VIGILANCIA EM SAÚDE / SES/ GDF


Dr Roberto de Melo Dusi
PESQUISADOR RESPONSÁVEL. PILO PROTOCOLO

ANEXO G – CARTA AOS MILITARES DO EXÉRCITO


UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL


Pesquisa Científica – Colaboração dos Militares

Senhores e Senhoras, militares da ativa e da reserva,

A Universidade de Brasília, com a colaboração da Secretaria de Estado Saúde do Distrito Federal (SES-DF) está desenvolvendo um projeto de pesquisa científico nas áreas rurais e periurbanas do Distrito Federal. O projeto foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa com seres humanos da UnB e da SES-DF, pelo Decanato de Pesquisa da UnB e tem o apoio do CNPq.

Cerca de 800 pessoas, com mais de nove anos de idade, serão convidadas para participar, entre os mais de 2,5 milhões de habitantes do DF. As casas destas pessoas foram sorteadas segundo regras científicas e um morador, entre os que residem a mais de seis meses, será escolhido em cada casa para coletar sangue e responder um formulário da pesquisa, se concordar.

A coleta é feita, com material esterilizado e descartável, no local de residência ou em acomodação próxima a unidade militar. O sangue coletado será analisado quanto à presença de anticorpos contra a hantavírose. A equipe de pesquisadores já está treinada e é composta por integrantes do Núcleo de Medicina Tropical da UnB e colaboradores (as) da Fepes, incluindo estudantes. As visitas começaram em janeiro de 2014. Mais de 250 coletas já foram realizadas, incluindo adolescentes acima de 10 anos. Nada será cobrado, em nenhuma etapa.


A hantavírose, nos últimos 10 anos, provocou cerca de 120 dramáticas e dispersíveis interações no DF. Apesar de poucos casos, muitos foram graves e várias pessoas morreram. Pequenos ratos silvestres, parecidos com camundongos, espalham os vírus. Na região do DF, a Vigilância em Saúde da SES-DF e do Ministério da Saúde reconhecem a facilidade como estes ratos vivem no capim brachiaria. Nas proximidades da área rural do DF as pessoas que tem qualquer atividade em contato com capim tem mais chance de se contaminar – contato com, e ou inalação de, 'poros' contaminada provoca a infecção.

Entretanto qualquer situação que facilita a colonização por ratos silvestres é um alerta para o perigo de adoecer. Em todo o continente americano também há preocupação com casas e depósitos que ficam fechados por longo tempo e se transformam em abrigo para ratos silvestres, que espalham os vírus na 'névoa' de poeira que se forma durante atividades nestes cenários.

As principais medidas de proteção no DF são manter os locais de presença humana bem reçados e hostis para estes roedores. No caso de exposição profissional o uso de equipamentos de proteção individual é obrigatório. Em situações de consumo de alimentos provenientes da área rural, em especial quando consumidos 'in natura', deve-se assegurar um assio cuidadoso das mãos, dos utensílios e dos alimentos, respeitando as boas práticas de manipulação e consumo. Alimentos que possam ter sido colonizados por ratos devem ser ventilados, antes da limpeza com pano úmido.

Os militares, da ativa e da reserva, com conhecimento do Exército Brasileiro, podem colaborar substancialmente, recebendo os pesquisadores com consciência da importância do projeto para seus filhos, demais familiares, vizinhança e a comunidade em geral. Ainda há a importância específica para os 'batalhões' que podem ser beneficiados com a caracterização epidemiológica dos cenários vizinhos.

As dúvidas podem ser esclarecidas com a coordenação da pesquisa pelo telefone: (61) 9340-1783 ou pelos endereços eletrônicos hanavrose@igloolik.com ou 12006.1166@abmo.unb.br.


HOSPITAL MILITAR DE ÁREA DE BRASÍLIA
<http://medicinatropical.unb.br/service/pesquisa-sobre-hantavirase-avanca-no-distrito-federal>
equipe na web UnB

ANEXO H – PARTICIPAÇÃO COMO CO-ORIENTADOR DE TCC NA ENFERMAGEM



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM**

**CONHECIMENTO, ATITUDE E PRÁTICA DE POPULAÇÕES RURAIS DO
DISTRITO FEDERAL SOBRE HANTAVIROSE**

**WEBERT FELIX DE OLIVEIRA
ORIENTADOR: PROF. DR. PEDRO SADI MONTEIRO**

WEBERT FELIX DE OLIVEIRA

**CONHECIMENTO, ATITUDE E PRÁTICA DE POPULAÇÕES RURAIS DO
DISTRITO FEDERAL SOBRE HANTAVIROSE**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como exigência do curso de
graduação em Enfermagem da
Universidade de Brasília para obtenção
do grau de Bacharel em Enfermagem.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Pedro Sadi Monteiro
CO-ORIENTADOR: Prof. Doutorando Roberto Dusi

BRÁSILIA
2015

**CONHECIMENTO ATITUDE E PRÁTICA DE POPULAÇÃO RURAL DO
DISTRITO FEDERAL SOBRE HANTAVIROSE**

WEBERT FELIX DE OLIVEIRA

Aprovada em 01/07/2015

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Pedro Sadi Monteiro (Presidente)
Doutor em Ciências da Saúde-UnB

Profa. Dra. Dircé Guilhem
Doutor em Ciências da Saúde-UnB

Profa. Dra. Maria Aparecida Gusal
Doutora em Ciências da Saúde-UNB

Prof. Dra. Valéria Bertonha (Suplente)
Doutora em Ciências da Saúde-USP

CONCEITO FINAL: SS

Muitos transgridem as leis de saúde devido à ignorância, e necessitam instruções. A maioria, porém, sabe melhor do que aquilo que pratica. Esses precisam ser impressionados quanto à importância de tornar o conhecimento que têm um guia de vida. Os profissionais de saúde têm muitas oportunidades tanto de comunicar o conhecimento dos princípios de saúde como de mostrar a importância de pô-los em prática. Mediante as devidas instruções, muito pode fazer para corrigir males que estão produzindo indizível dano.

Ellen G. White

AGRADECIMENTOS

A Deus, sem o qual nada faria nem seria.

Aos familiares, que sempre incentivaram meus sonhos e estiveram sempre ao meu lado me apoiando em tudo que precisei.

Aos professores que de alguma forma deixaram um pedaço deles em mim, contribuindo para eu ser quem eu sou após esses 5 anos.

Aos colegas de turma 69, cada um com sua particularidade formando uma turma rica em partilha saberes.

Apenas asseguro que sou alguém exageradamente melhor do que fui há 5 anos devido a todos vocês.

RESUMO

Hantavírose é uma antropozoonose, doença emergente e tem como reservatório roedores silvestres. A ação antrópica em direção as áreas do cerrado vem favorecendo a disseminação da doença, é fundamental que a população conheça a doença, os seus fatores de riscos e como se prevenir. O objetivo deste estudo é descrever os conhecimentos, atitudes e práticas das pessoas residentes nos setores censitários do Distrito Federal, considerados locais prováveis de transmissão de hantavírose. Trata-se de um estudo transversal de caráter descritivo. Sobre o conhecimento da hantavírose: dos 50 entrevistados, 33(67%) relataram corretamente o que é a hantavírose, apenas, 10 (20%) souberam informar corretamente como ocorre a transmissão da doença, 9 (19%) afirmaram corretamente o animal reservatório; sobre atitude e prática 30 (60%) moradores declararam possuir atitudes preventivas, porém no momento da observação das práticas isso não se confirmou, enquanto 23(76%) não possuíam as atitudes relatadas. Constatou-se desarmonia entre o que foi relatado pela população e a prática da mesma, na medida em que outros fatores podem estar contribuindo para o não alcance da incorporação do conhecimento. Portanto, trazer um discurso científico para a população não se configura em educar em saúde, a menos que essa informação seja apropriada e posta em prática, e levando-se em consideração que as residências se encontravam em locais prováveis de transmissão, pois, os espaços territoriais apresentavam características favoráveis à transmissão; a responsabilidade não é apenas dos moradores, mas também de órgãos públicos que institucionalmente são os responsáveis pelo desenvolvimento de políticas e promoção da aplicação de medidas que visem reduzir a possibilidade de ocorrência de novos casos da doença.

Palavras-chave: Hantavírose; Educação em saúde; Questionário C.A.F.

ABSTRACT

Hantavirus is a zoonosis emerging disease and its reservoir are wild rodents. The human action towards the savannah areas has favored the spread of the disease, it is essential that people know the disease, its risk factors and how to prevent. The objective of this study is to describe the knowledge, attitudes and practices of people living in census tracts of the Federal District, considered likely places hantavirus transmission. It is a cross-sectional descriptive character. About knowledge of hantavirus: the 50 respondents, 33 (67%) correctly reported what the hantavirus, only 10 (20%) able to inform correctly how does the transmission of the disease, 9 (19%) correctly stated the animal reservoir ; about attitude and practice 30 (60%) residents reported having preventive measures, but at the time of observation of practices that has not been confirmed, while 23 (76%) did not have the reported attitudes. It was found imbalance between what was reported for the population and practice the same, in that other factors can contribute to not attain the incorporation of knowledge. So bring a scientific discourse for the population is not represented in health education, unless this information is appropriate and acted upon, and taking into consideration that the residences were in likely places transmission therefore the spaces territorial had favorable characteristics to the transmission; the responsibility is not only the residents but also the public agencies that are institutionally responsible for developing policies and promoting the application of measures to reduce the possibility of occurrence of new cases.

Key words: Hantavirus; Health education; K.A.P. questionnaire

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	09
1.1 - Justificativa.....	10
1.2 - Objetivo.....	11
2.MÉTODOS.....	11
3. RESULTADOS.....	13
4.CONCLUSÃO/DISSCUSSÃO.....	20
REFERÊNCIAS.....	21
ANEXO 1.....	22
ANEXO 2.....	25
ANEXO 3.....	27
ANEXO 4.....	28

INTRODUÇÃO

Hantavirose é classificada como zoonose, doença emergente no continente americano (BRASIL, 2010)¹. Descrita pela primeira vez em 1951, durante a Guerra da Coreia, quando cerca de dois mil soldados apresentaram quadro febril hemorrágico com insuficiência renal, local com presença de roedores silvestre. Na América o primeiro caso descrito ocorreu no sudoeste do estado americano, onde viviam índios que apresentaram quadro diferente do primeiro caso na Ásia, houve um comprometimento cardíaco e respiratório (BRASIL, 2010)¹. O agente etiológico é um vírus do gênero *Hantavirus*, família *Bunyviridae*, sendo os roedores silvestres da subfamília *Sigmodontinae* os possíveis reservatórios (CDC, 2002)². O vírus tem a capacidade de permanecer está por seis horas sob a luz solar, e em ambientes fechados por até três dias ainda viável para infecção (BRASIL, 2010)¹.

A principal forma de transmissão ocorre pela inalação de aerossóis que se formam a partir da urina e fezes dos roedores infectados (OLIVEIRA et al, 2011)³. Pesquisadores e especialistas afirmam existirem outras formas de transmissão. O diagnóstico laboratorial está baseado em métodos sorológicos por meio de ELISA-IgM (BRASIL, 2010)¹. O tratamento antiviral e anti-inflamatório não está disponível no momento, prevalecendo terapia de suporte (SES-DF, 2012)⁴.

A infecção humana pode variar desde a forma assintomática ou doença aguda febril inespecífica e autolimitada e suas formas clássicas, a síndrome cardiopulmonar por hantavirose e febre hemorrágica com síndrome renal. A síndrome cardiopulmonar por hantavirose se distribui nas Américas, suas manifestações comprometem o sistema cardiorespiratório, já a outra forma clássica denominada febre hemorrágica com síndrome renal se distribui nos continentes asiático e europeu, a manifestação se dá através de um quadro febril que evolui para um comprometimento renal (BRASIL, 2010)¹.

As atividades agrícolas e a expansão urbana em direção às áreas de cerrado vêm favorecendo a disseminação da hantavirose no Distrito Federal (SANTOS, J.P.; et al, 2011)⁵. Dessa maneira, em áreas com maior risco de casos é fundamental que a população conheça a doença, os riscos e as medidas gerais de prevenção (OLIVEIRA et al, 2012)³.

Os primeiros casos no Brasil ocorreram no ano de 1993, Juquitiba, SP (BRASIL, 2005)⁶. No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, foram 1.119 casos ocorridos entre 1993 e 2008, 30% foram na região Centro-Oeste (OLIVEIRA et al, 2012)³. A taxa de letalidade no Brasil varia de 30 a 40% dependendo da região (BRASIL, 2013)⁷. No Distrito Federal os primeiros casos de hantavirose, foram notificados em 2004, durante a transição do outono/inverno como um evento inusitado grave.

Naquele ano aconteceram 38 casos (SBS-DF, 2012)⁴. No período de janeiro a dezembro de 2011 foram notificados 134 casos suspeitos de hantavirose (SES-DF, 2011)⁵.

Justificativa

Tendo em vista as questões trazidas a respeito da Hantavirose, torna-se imperioso atentar-se para as populações vulneráveis e expostas a riscos, no sentido de se adotar medidas preventivas e, no caso de suspeitos fazer acompanhamento. Buscar entender como ocorre a dinâmica de transmissão é fator decisivo no controle da doença. É importante fazer gestões no esclarecimento das populações com o objetivo de que esta possa efetivamente fazer parte no emprego de esforços visando buscar a redução da incidência, assim como é de síbicos. É política do Ministério da Saúde enviar esforços na área educacional e comunicativa breve, já que essas propostas devem informar aos moradores das regiões sob risco, sobre a presença de roedores e formas de transmissão, orientando-os sobre as maneiras de se prevenir por meio de ações de combate a reservatórios, como por exemplo, roçar o terreno em volta da casa, destinar adequadamente os restos ou não estocar alimentos em locais que facilitem a ação do roedor. Todavia, o assunto é complexo porque em cada localidade existirá demandas específicas dificultando a intervenção de educação em saúde (BRASIL, 2005)⁶.

A partir do exposto, fica evidente a relevância de se tentar identificar as necessidades específicas de cada localidade, de modo a que se possa elaborar um diagnóstico situacional nas áreas trabalhadas com o objetivo de se estratificar as diferentes áreas de risco, por meio da geração de indicadores que norteiam a implementação de ações preventivas, assim como do emprego de medidas de controle. É essencial a aderência da população para a efetividade do controle, o que pode ser feito por meio de habilidades de uma determinada população tendo como enfoque a promoção de saúde; para tanto, deve-se utilizar uma ferramenta que contribua para avaliação de conhecimento, atitudes e práticas de cada região que está sob o risco de possível transmissão.

Objetivo

É descrever os conhecimentos, atitudes e práticas de residentes nos setores censitários do Distrito Federal, locais prováveis de transmissão da hantavirose.

MÉTODOS

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo transversal do tipo descritivo, tendo como base a epidemiologia (PEREIRA, 2010)⁸. O foco do estudo foram o conhecimento, atitudes e práticas da população estudada.

Fonte de coleta dos dados

A inscrição do pesquisador nas áreas pesquisadas ocorreu durante a realização de inquérito sobre soro-prevalência para hantavirose no Distrito Federal, sendo o presente estudo um subprojeto do inquérito de prevalência. Dessa forma, a pesquisa foi realizada de acordo com os setores censitários do IBGE (CENSO 2010) que são locais propícios de transmissão (LPT) de hantavírus no DF. Estes LPT's foram marcados com técnicas de geoprocessamento pela equipe da diretoria de vigilância ambiental da SES-DF (BRREDT Et al, 2004)⁹. Verificou-se que estão localizados em 14 regiões administrativas: São Sebastião, Paranoá, Sobradinho, Planaltina, Lago Norte, Brazlândia, Ceilândia, Taguatinga, Guará, Gama, Brasília, Núcleo Bandeirante, Recanto das Emas, Santa Maria. Os dados foram coletados por meio de entrevista junto a um representante de cada residência, sendo este preferencialmente o chefe da família ou um morador com idade igual ou maior de 18 anos.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: residência estar ocupada, morar no local há mais de seis meses e possuir 18 anos ou mais. O critério de exclusão foi residência em que todos moradores tivessem idade menor de 18 anos.

Tamanho da amostra

Foi elaborado com uma técnica não probabilística, porém usando elementos aleatorizados. Foram estudados todos os Setores Censitário com LPT para hantavírus do Distrito Federal, onde tenha sido detectado LPT no período de 2004 a 2012. O total de entrevistas foi no mínimo uma entrevista por cada setor censitário, de um total de 81, e que atendiam as condições definidas acima. A escolha de cada residência foi aleatória elaborada no software MS Office 2010 – Excel com ferramentas específicas deste. Técnica amostral foi complexa com o uso combinado de amostragem simples e amostragem por conglomerado (presença de todos os setores censitários).

Técnica da coleta dos dados

Na coleta de dados foi utilizado um questionário, (em anexo no final), semi-estruturado (OLIVEIRA et al, 2012) adaptado, que trata da metodologia sobre Conhecimento, Atitude e Prática (CAP); dessa forma, o instrumento foi dividido em quatro segmentos: dados sociodemográficos,

perguntas referentes a conhecimento, perguntas sobre a atitude preventiva da população e perguntas ao entrevistador sobre o que ele consegue observar sobre as atitudes declaradas do entrevistado.

Análise dos dados

As respostas originadas pela análise dos dados foram classificadas em certo e errado, segundo definições prévias estabelecidas para cada pergunta:

O que é hantavirose? Doença transmitida por roedores silvestres

Como a doença é transmitida? Através da inalação de poeira com aerossóis formados a partir de secreções e excretas (fezes, urina e saliva)

Como evitar a hantavirose? Evitando práticas que atraiam os roedores para as proximidades do domicílio; áreas com poeira, como pastos, cerrados, matas e outros locais de possível infestação de roedores silvestres.

Para as análises das perguntas da variável atitude atribuímos como correto: informar os vizinhos sobre o que é a doença, modo de transmissão e gravidade da hantavirose; não deixar o próprio quintal sujo, evitando alimento ou abrigo para roedores; denunciar/limpar ou ajudar a limpar terrenos com acúmulo de lixo, que possam atrair roedores; não jogar lixo ou entulhos em terrenos baldios.

Na variável que contempla as práticas foi analisado a inspeção dos quintais quanto: a presença de lixo, entulhos, tocas, plantas ou, qualquer material que pudesse atrair roedores.

A análise foi realizada com a utilização do software EPI-INFO 3.03. Foram calculadas as proporções e desenvolvida tabelas relativas a dados sociodemográficos, de conhecimentos, atitudes e práticas.

Aspectos Éticos

Os moradores foram orientados sobre os objetivos da pesquisa e convidados a participar. Àquelas que concordarem foram convidadas a assinar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido- TCLE. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da FEPBES, protocolo número 349.565 e data de relatoria 05/08/2013 e da FM-UnB com Número do Parecer: 321.828, data da relatoria 26/06/2013. (TCLE e Parecer CEP- anexo ao final).

RESULTADOS

Das 81 entrevistas pretendidas, foi possível a realização de 50, o que correspondeu a 61,72%; dentre os fatores que dificultaram o cumprimento da totalidade de entrevistas, destacaram-se casas sem moradores, longas distâncias dos setores censitários, e principalmente áreas rurais de difícil acesso. As Regiões Administrativas e os setores censitários contemplados no projeto foram: Paramó com Sobradinho dos Melos, Café sem troco e Núcleo Rural Cariru; São Sebastião com João Cândido, Manaés Fari Brasília, Boana Macaco, Cond Itaipu, Vila Vitória, Ouro Vermelho, Cond Quintas do Itaipu, Quintas do Ipê e Vila do Bos; Planaltina com Vale do Amambecer, Rio Preto, Santos Dumond, Rajadinha; Sobradinho com Residencial RK, Vila Nova, Núcleo Rural Capão Brva, Del Lago; Brasília com INCRA 6, Rodeador, Colônia Chapadinha 2, INCRA 7, INCRA 8; Cellândia com INCRA 9 e GLEBA 3; Guará com Colônia Agrícola Águas Claras; Núcleo Bandeirante com Colônia SMPW QD 13; Gama com Núcleo Rural Casa Grande e Avenida São Francisco; Recanto das Emas com Vargem da Benção e Núcleo Rural Ponte Alta. Sendo realizadas duas entrevistas no caso de setores censitários maiores como Café sem troco, João Cândido, Condomínio Itaipu, Vila Vitória, Ouro Vermelho, Condomínio Quintas do Itaipu, Vila do Bos, Vale do Amambecer, Rio Preto, Residencial RK, Colônia Chapadinha, INCRA 7, INCRA 8 e INCRA 9 e GLEBA 3, Núcleo Rural Casa Grande, deslocamento explicado na figura 1.

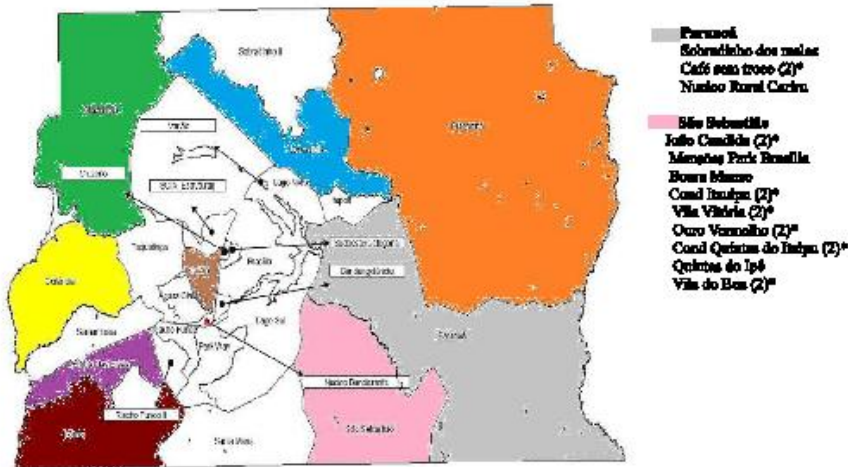


Figura 1. Mapa das Regiões Administrativa e Setores Censitários Contemplados

Fonte: OLIVEIRA; MONTEIRO¹¹



* (2) Local onde houve a realização de 2 (duas) entrevistas.

Das variáveis relacionadas a dados sociodemográficos 57% dos entrevistados eram do sexo feminino, isso provavelmente se deve ao horário diurno em que eram realizadas as entrevistas, onde os chefes de família estavam trabalhando; 54% declararam-se casados, as donas de casa representaram 54% e 34% tinha como escolaridade o ensino fundamental incompleto da amostra, cerca de 44% das famílias entrevistadas relataram renda mensal entre 1 a 3 salários mínimos.

Quanto as características das moradias dos entrevistados, a moda para número de residentes no item casa foi 4, além de 100% das residências terem banheiro dentro de casa, e a forma de esgoto da maioria dos entrevistados foi fossa representado por 86%, 94% das residências se encontravam próximas (tendo como referência 4 casas para qualquer direção no redor) de vegetação(mata, pasto, terreno agrícola, cerrado), e residências que possuem coleta pública de lixo contabilizaram 76%, residência com animais domésticos representaram 76% sendo em sua maioria cachorro e 54% das residências se encontravam próximo a terrenos baldios de acordo com a opinião dos entrevistados.

Em relação ao item conhecimento a respeito de hantavirose, verificou-se que 100% já ouviram falar de hantavirose. A condição referida pode ser em decorrência do fato das pessoas entrevistadas residirem em áreas com provável transmissão e outras em que já foram registrados casos da doença. Em relação ao questionamento "saber" o que é hantavirose, 60% dos entrevistados afirmaram saber o que é hantavirose; 67% responderam corretamente; quanto ao meio de divulgação o meio mais citado foi à televisão e em seguida amigos/vizinhos/familiares. Quanto ao questionamento a respeito da transmissão de hantavirose e sobre o contágio", 53% afirmaram que se dá pelo contato com roedores e, em relação à transmissão 20% afirmaram que ocorre através de inalação de excreções dos roedores; 47% da amostra relataram não saber como se transmite a Hantavirose, apenas 19% afirmaram ser o rato silvestre o roedor responsável pela transmissão sendo que a ratzana representou 31% da frequência, e a respeito do local de transmissão 70% afirmou que o local próprio seria o ambiente rural. Quanto à gravidade desta doença, 91% confirmou a gravidade, porém 46% concordam que a gravidade é tanto para a pessoa quanto para a comunidade, 18% disseram conhecer alguém que já teve a doença em sua maioria vizinhos, 50% dos entrevistados citaram não saber formas corretas de prevenção da hantavirose, 42% citaram estratégias corretas de prevenção e 8% responderam formas incorretas de prevenção.

Na variável relacionada à atitude a representatividade foi de 60% de pessoas que relataram que possuem atitudes corretas de prevenção, a grande maioria relatou a limpeza da casa e do quintal como atitude preventiva, cerca de 44%. Quanto a frequência com que a casa é limpa 76% dos moradores afirmam limpar todo dia a parte interna da casa e 41% diz limpar todo dia a parte externa e a mesma proporção para 1 vez por semana. Porém 50% dos moradores afirmaram terem visto ratos dentro de casa e 75% no quintal, porém na prática foi constatada sob análise do entrevistador que 80% das residências se encontravam com o quintal sujo, com lixo/entulho notáveis, essa se configurou a incoerência mais evidente entre o que foi relatado e o que foi visto na prática.

Quando houve a associação das variáveis atitudes e práticas na Tabela 1, verificou-se que do número total de entrevistados(50), 30 afirmaram ter atitudes preventivas corretas, entretanto foi

observado que 23 possuem lixo e entulho distribuídos na residência e seus arredores, cerca de 76%, evidenciando uma dissonância entre o fato de declararem possuir atitudes preventivas, porém no momento da observação das práticas isso não se confirmou.

Tabela 1- Atitudes e práticas verificadas dos moradores a respeito da prevenção da hantavírus.

Prática X Atitude	Possui presença de lixo ou entulho junto ao domicílio%	Não possui presença de lixo junto ao domicílio%	Total%
Diz afetar roedores limpando casa e arredores	21(42)	6(12)	27(54)
Diz não saber como se prevenir	9(18)	3(6)	12(24)
Afirma outra atitude preventiva sobre	2(4)	1(2)	3(6)
Afirma outra atitude preventiva errada	8(16)	-	8(16)
Total	40(80)	10(20)	50(100)

Quando associado a renda familiar com prática de limpeza do domicílio e peri domicílio constatou-se que os 37 moradores com até 3 salários-mínimos, 81% possuíam presença de lixo ou entulho junto ao domicílio, interessante notar que quando a relação foi feita com moradores de renda maior (de 4 a 12 salários-mínimos), dos 11 moradores nessa condição novamente se repete a porcentagem de 81%, concluindo-se que a renda familiar pode não influenciar diretamente em práticas preventivas.

Tabela 2 – Renda Familiar e práticas de limpeza junto ao domicílio

Prática X Renda Familiar	Possui presença de lixo ou entulho junto ao domicílio%	Não possui presença de lixo ou entulho junto ao domicílio%	Total%
Moradores com renda até 3 salários mínimos.	30(60)	7(14)	37(74)
Moradores com renda de 4 a 12 salários mínimos	9(18)	2(4)	11(22)
Sem renda	1(2)	1(2)	2(4)
Total	40(80)	10(20)	50(100)

A tabela 3 apresenta associação entre grau de instrução e conhecimento acerca da doença, 75% de população de 12 entrevistados que possuem ensino médio completo relataram de maneira correta o que é hantavirose, comprovando seu conhecimento a respeito da doença, quase 60% de 17 moradores com escolaridade de nível fundamental incompleto afirma não saber como se prevenir de hantavirose. Ao relacionar a prática de manter os arredores do terreno sem lixo ou entulho com a escolaridade os valores se assemelham negativamente, 80% dos instruídos até o ensino fundamental incompleto, de um total de 17, não mantêm o quintal sem risco para transmissão, dos instruídos até o ensino médio completo, 12, a frequência foi de 83%, ambos os níveis se encontram vulneráveis no quesito prática.

Tabela 3- Conhecimento referente ao que é hantavírose relacionado com Grau de conhecimento.

Grau de conhecimento X Escolaridade	Doença transmitida por mosquito%	Doenças transmitidas por roedores %	Gripe forte%	Não soube informar%	Outro%	Total
Pós-Graduado	-	1(2,04)	-	-	-	1
Graduado	-	1 (2,04)	-	-	-	1
Ensino Superior Incompleto	-	2 (4,08)	-	-	-	2
Ensino médio completo	-	9(18,36)	-	3(6,12)	-	12
Ensino médio incompleto	1(2,04)	5(10,2)	-	-	-	6
Ensino fundamental completo	-	3(6,12)	-	3(6,12)	-	6
Ensino fundamental incompleto	-	9(18,36)	-	8(16,32)	-	17
Alfabetizado	-	2(4,08)	1(2,04)	-	1(2,04)	4
Total	1(2,04)	32(65,31)	1(2,04)	11(22,64)	1(2,04)	49(100)

Após se realizar cruzamento das variáveis relacionadas ao conhecimento sobre a prevenção e a prática, real situação da moradia, foi determinado que 21 moradores responderam corretamente dando até exemplo de suas atitudes preventivas, não obstante 81%, 17, dos mesmos reprovaram no quesito presença de entulho e lixo no lote em que possui residência, quesito relacionado a prática, onde o próprio entrevistador observa a moradia, tal fato é exposto na Tabela 4.

Tabela 4- Conhecimento sobre prevenção de hantavírose relacionado a prática de limpeza.

Prática X Grau de conhecimento sobre como prevenir	Possui presença de lixo ou entulho junto ao domicílio %	Não possui presença de lixo ou entulho junto ao domicílio%	Total
Responderam corretamente como se previne	17(34)	4(8)	21(42)
Não sabe como se prevenir	23(46)	6(12)	29(58)
Total	40(80)	10(20)	50

CONCLUSÃO/DISCUSSÃO

O objetivo da realização da pesquisa foi descrever o conhecimento, atitudes e práticas da população rural sobre hantavírose em que a maioria dos entrevistados referiu conhecer algum aspecto relativo à doença. Por outro lado, aspectos de vulnerabilidade foram identificados como por exemplo a transmissão a animal reservatório as respostas emitidas apontam um baixo grau de conhecimento, aliadas a respostas que contradiziam atitudes e práticas, pois, ao tempo em que referiam fazer limpeza nos arredores do domicílio, observou-se situações de exposições com estímulo de estulto e lixo.

As regiões estudadas se encontram em sua totalidade em condições que podem representar risco de transmissão de hantavírose ou mesmo de outra enfermidade que esteja relacionada à presença de animais sinantrópicos. As variáveis sociodemográficas da população analisada são acompanhadas pela vigilância ambiental da SES-DF e foi por meio desta que foram detectados os primeiros casos de hantavírose. Como estratégia de prevenção ou para redução do risco a educação em saúde, ambiental e na informação e comunicação tem um papel fundamental nesse processo (BRASIL, 2010).

Como medida de prevenção, a educação em saúde tem um papel fundamental, porém a prática adequada depende da existência de condições socioeconômicas minimamente satisfatórias para que os moradores dessas áreas se protejam dos riscos de transmissão da hantavírose, moradores com menor grau de instrução e renda familiar se demonstraram vulneráveis no quesito prevenção. Foi compreendido por meio deste estudo que mesmo os moradores que conhecem a doença e dizem agir de maneira preventiva quando observados na prática se constata outra realidade, situações de exposição, ou seja, o ato de trazer um discurso científico para a população não se configura em educar em saúde, a menos que essa informação seja apropriada e posta em prática. A fim de facilitar essa estratégia para a saúde pública, os resultados deste estudo serão disponibilizados junto às autoridades sanitárias e políticas com o objetivo de auxiliar na elaboração de programas destinados ao controle da hantavírose.

Sugere-se que pesquisadores sejam apoiados para a realização de novos estudos com o objetivo de gerar informação que auxiliem em uma maior compreensão dos fatores envolvidos na cadeia de transmissão, assim como medidas de prevenção e o fomento de atitudes que possibilitem a incorporação do conhecimento por parte da população, no sentido de que possam adotar medidas de saneamento junto aos domicílios visando a redução dos riscos de transmissão.

REFERÊNCIAS

¹Brasil. Ministério Da Saúde. Departamento De Vigilância Epidemiológica. Doenças Infecciosas E Parasitárias : Guia De Bolso. 8ª. Ed. Brasília: Ministério Da Saúde, 2010. 444 P.

²Centers For Disease Control And Prevention. Hantavirus Pulmonary Syndrome - United States: Updated Recommendation For Risk Reduction. *Mmwr Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 51: 1-12 (2002).

³Oliveira, Stefan Vilgas, Et Al. "Conhecimentos, Atitudes E Práticas Sobre Hantavírose E Um Assentamento Rural De Planaltina-Distrito Federal, 2011." *Scientia Plena* 8.6 (2012).

⁴Secretaria de Estado da Saúde do Governo do Distrito Federal. Informativo Epidemiológico de Hantavírose. Ano 4, Nº 04 (2012).

⁵Santos, J.P.; Steinko, E.T.; Garcia-Zapata, M.T. Land Use And Occupation And Hantavírose Dissemination In The São Sebastião Region, Federal District: 2004- 2008. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 44 (1): 53-57 (2011).

⁶Brasil. Ministério Da Saúde. Secretaria De Vigilância Em Saúde. Guia De Vigilância Epidemiológica. 6ª Ed. Brasília: Ministério Da Saúde, 2005.816 P.

⁷Brasil, Ministério Da Saúde, Secretaria De Vigilância Em Saúde, Departamento De Vigilância Epidemiológica. Manual De Vigilância, Prevenção E Controle Das Hantavíroses. Brasília-DF, 2013.

⁸Secretaria de Estado da Saúde do Governo do Distrito Federal. Informativo Epidemiológico de Hantavírose. Ano 4, Nº 01 (2011).

⁹Parcira, M. G., 2010. *Epidemiologia: teoria e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

¹⁰Bredt A, Mazzunaga Ptz, Maia Ba, Santos De, Silva Jan. Análise Ambiental Dos Locais Prováveis De Infecção Para Hantavírose No Distrito Federal. Anais Do III Simpósio Internacional Sobre Arbovírus Dos Trópicos E Febres Hemorrágicas. 2004 .

¹¹Oliveira W, P; Monteiro P, S. Conhecimentos, Atitudes e Práticas de Populações Rurais do Distrito Federal sobre Hantavírose. Trabalho de Conclusão de Curso de Enfermagem pela Universidade de Brasília. Brasília, 2015.

ANEXO 1:

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - FEPECS/SES-DF
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Hantavirose no Distrito Federal em 2013

Pesquisador: ROBERTO DE MELO DUSI

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 12570613.4.0000.5558

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília - UNB

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLOGICO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer:349.565

Data da Relatoria:05/08/2013

Apresentação do Projeto:

A hantavirose é uma doença emergente, provocada por vírus da família Bunyaviridae, gênero Hantavirus, medindo de 80 a 120 nanômetros de diâmetro, possuindo envoltório lipoprotéico, cujo material genético é composto por RNA (tri-segmentado, de fita simples com polaridade negativa, que se replicam em citoplasma (Sobraljohm, 1983 APUD Pensiero, 1988), em co-evolução com seus reservatórios (Mills, 1977). Possui curta sobrevivência no ambiente externo às células de mamíferos, é o único gênero de sua família transmitida por roedores (os demais por artrópodes ou entre pessoas). Provoca duas síndromes clínicas distintas, dependendo das características de suas variantes. De maneira muito peculiar, a distribuição geográfica mundial das síndromes clínicas provocadas por hantavírus tem nas Américas síndrome pulmonar cardiovascular (SPCH) (Dunichin, 1994) na Europa e Ásia a febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR) (Lee, 1978). Enquanto a FHSR vem sendo documentada desde o início da década de 1950, quando tropas estadunidenses em atuação na península coreana tiveram integrantes dos grupamentos que atuavam na bacia do rio Han afetados com doença infecciosa febril com complicação renal (Smedal, 1953), somente em 1977 os vírus foram isolados (Lee, 1978). No início da década de 1990 a síndrome pulmonar cardiovascular foi detectada na fronteira entre quatro estados da Federação Estadunidense em uma epidemia com comportamento focal e elevada letalidade (Dunichin, 1994). Entre as diversas variantes de interesse no contexto dos estudos atuais no Brasil, possuem notoriedade SinNombre, Andes, Araraquara e Juquitiba quanto a SPCH (Pereira, 2006) e Hantaan, Seoul, Dobrava e Puumala quanto a FHSR (Elgh, 1997). A transmissão da hantavirose nas Américas tem sido associada ao clima seco, quando a população de roedores silvestres tende a crescer (Donalizio, 2008) e aerossóis provenientes da eliminação das excretas de roedores possuem condições suficientes de dispersão. Os ambientes fechados, protegidos da humidade e da dispersão pelo vento, são tidos como ideais para conservar a propriedade infectante das partículas virais à espécie humana. Além das distinções geográficas e de transcendência citadas, o caráter de transmissão rural é marcante para a SPCH enquanto a transmissão urbana é característica para a FHSR.

Objetivo da Pesquisa:**Objetivo Primário:**

Caracterização clínica e epidemiológica da hantavirose no Distrito Federal

Objetivo Secundário:

1. Caracterizar clinicamente os casos confirmados da hantavirose no Distrito Federal; 2. Identificar eventuais fatores de prognóstico para o óbito em casos de hantavirose no Distrito Federal; 3. Descrever a ocorrência de hantavirose no Distrito Federal segundo as características de pessoa, tempo e lugar; 4. Estimar a prevalência da soropositividade humana à hantavirose em áreas rurais do Distrito Federal com locais prováveis de transmissão de hantavirose; 5. Identificar os fatores ambientais e comportamentais associados à prevalência de hantavirose no Distrito Federal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:**Riscos:**

Ans sujeitos: pequeno desconforto no local da punção venosa para coleta de amostra de sangue Ans pesquisadores e entrevistadores: Exposição a doenças transmissíveis, acidentes e violência durante o trabalho de campo.

Benefícios:

Compreender o comportamento epidemiológico peculiar da hantavirose no DF e contribuir para o aprimoramento das medidas de controle. Construir modelo de acompanhamento epidemiológico de doença de distribuição focal grave que possa ser utilizado para vigilância de agravos epidemiologicamente semelhantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este é um estudo observacional analítico do tipo transversal combinado com estudo descritivo dos casos autóctones no Distrito Federal. Área de estudo: os setores censitários (StC) com locais prováveis de transmissão de hantavirose no Distrito Federal de 2004 a 2012. Período de estudo: 2013. Quanto ao estudo descritivo serão considerados os casos confirmados desde 2004. Definição de infectado: será considerado infectado quem tiver o resultado de sorologia IgG reagente ou possuir diagnóstico sorológico prévio comprovado e confiável.

População alvo (base): moradores dos setores censitários da área de estudo.

População fonte: Todos os moradores atuais de cada um dos setores censitários da área de estudo; todos os casos confirmados para hantavirose pela vigilância em saúde, cujos locais prováveis de transmissão incluem o DF. Amostras (pop.estudo):

Amostra

1: Amostra não probabilística de casos confirmados de hantavirose, com local provável de transmissão no Distrito Federal, detectados de 2004 a 20012. Todos os casos confirmados laboratorialmente como hantavirose e autóctones do Distrito Federal. Amostra 2: Amostra sistemática para estudo de seroprevalência População estimada 34.273 habitantes de 81 setores censitários. Efeito de desenho: 1,15%. Arbitra-se: prevalência estimada: 1,96 (10 vezes a incidência de autoctonia no DF, no período de 2004 a 2012), nível de significância (alfa): 1,3%. Adição de 20% por perda potencial de participantes em função da coleta de sangue → amostra aproximada de 595 pessoas. Em primeiro estágio serão sorteados domicílios de setores censitários, na razão de um domicílio por sujeito previsto para cada setor. A escolha dos indivíduos a serem convidados a participar será por sorteio de um sujeito por domicílio entre as pessoas elegíveis (morador com idade de 10 ou mais anos) que sejam moradores permanentes no domicílio, independentemente de estarem presentes no momento da primeira visita da equipe de pesquisadores. A quantidade de sujeitos de cada setor censitário (mi) será uma fração da amostra total (n) correspondente ao percentual que a população com 10 anos ou mais de cada setor* (mi) representa em relação ao total

de pessoas sintomas inespecíficos, ou ainda a temida síndrome pulmonar e cardiovascular. Nesta, a insuficiência respiratória decorrente da lesão pulmonar, combinada com a miocardite, evolui de forma acelerada para a forma grave e não raro ao óbito (Dunchin, 1994).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Os Termos de Apresentação Obrigatória foram apresentados.

Recomendações:
O pesquisador deve apresentar Relatório Parcial e Final nas etapas de desenvolvimento e no término do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de inadequações:
Aprovado

Situação do Parecer:
Projeto Aprovado

Necessita Apreciação da CUNEP:
Não

Considerações Finais a critério do CEP:

BRASILIA, 05 de Agosto de 2013

Assinado por:
Iuliz fernando galvão salinas
(Coordenador)

ANEXO 2:

**FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -UNB
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Hantavirose no Distrito Federal em 2013
Pesquisador: ROBERTO DE MELO DUSI
Área Temática:
Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília - UNB
CAAE: 12570613.4.0000.5558
Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
Patrocinador Principal: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico ((CNPq))

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 321.828
Data da Realização: 26/06/2013

Apresentação do Projeto:

Este parecer avalia uma emenda do projeto acima descrito que já havia sido aprovado neste CEP. O objetivo geral do projeto é caracterizar clínica e epidemiologicamente a hantavirose no Distrito Federal.

Objetivo da Pesquisa:

1. Caracterizar clinicamente os casos confirmados da hantavirose no Distrito Federal; 2. Identificar eventuais fatores de prognóstico para o óbito em casos de hantavirose no Distrito Federal; 3. Descrever a ocorrência de hantavirose no Distrito Federal segundo as características de pessoas, tempo e lugar; 4. Estimar a prevalência de soropositividade humana à hantavirose em áreas rurais do Distrito Federal com locais prováveis de transmissão de hantavirose; 5. Identificar os fatores ambientais e comportamentais associados à prevalência de hantavirose no Distrito Federal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Aos sujeitos: pequeno desconforto no local da punção venosa para coleta de amostra de sangue.
Aos pesquisadoras e entrevistadoras: Exposição a doenças transmissíveis, acidentes e violência durante o trabalho de campo.

Benefícios:

Compreender o comportamento epidemiológico peculiar da hantavirose no DF e contribuir para o aprimoramento das medidas de controle. Construir modelo de acompanhamento epidemiológico de doença de distribuição focal grave que possa ser utilizado para vigilância de agravos epidemiologicamente semelhantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os pesquisadores apresentem as seguintes justificativas para a emenda:

- 1- o laboratório de virologia do Instituto Adolfo Lutz informou em maio de 2013 a suspeita de que o uso do papel de filtro para coleta de sangue para o diagnóstico de hantavírose estava comprometendo a precisão dos resultados e recomendou reprogramar a coleta.
- 2- A revisão da amostragem alterou as hipóteses do estudo.
- 3- Alunos da BSCS/Fepecs propuseram-se a participar do projeto como iniciação científica e o programa da Fepecs contém a exigência de submissão/participação da SES-DF (incluída como co-participante) e seu CEP-Fepecs analisar o projeto.
- 4- A folha de rosto foi alterada porque incluiu a EAP-DF como instituição financiadora, mas o projeto não foi contemplado na seleção do edital 2012-outubro. O orçamento foi alterado para atender o edital e atualizada nesta emenda.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

As alterações afetaram o método de pesquisa (punção sanguínea em vez de coleta do sangue em papel de filtro) e o TCLE. Os respectivos anexos do projeto e TCLE foram atualizados

Recomendações:

Os documentos apresentados para realização dessa emenda estão adequados. Recomendo apenas informar no TCLE a QUANTIDADE de sangue que será retirada dos participantes.

Conclusões ou Pendências e Lista de inadequações::

Informar no TCLE a QUANTIDADE de sangue que será retirada dos participantes

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP-FM/UnB concorda com o parecer de aprovação do(a) relator(a), recomendando ao pesquisador responsável que inclua no TCLE a quantidade de sangue que será retirada dos participantes.

BRASILIA, 01 de Julho de 2013

Assinador por:

Elaine Maria de Oliveira Alves

(Coordenador)

ANEXO 3:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
Pesquisa sobre a Soroprevalência humana de hantavírus em área rural de DF

Eu _____, identidade no _____ (emitida por _____) fui convidado (a) a participar da pesquisa "Soroprevalência Humana de Hantavírus em área rural do Distrito Federal em 2013-14", que está sendo realizada pela Universidade de Brasília, com o apoio da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, CNPq e Fundo Nacional de Saúde - Ministério da Saúde.

Antes de minha participação fui informado que esta pesquisa pode ajudar a esclarecer como a hantavírose se espalha no DF e como a proteção às pessoas pode melhorar. Foi dito que algumas pessoas têm contato com a doença, mas não adoecem, enquanto outras precisam ser internadas no hospital, muito debilitadas.

Fui informado que, caso aceite participar, responderei a um questionário contendo perguntas relativas a informações sobre meus hábitos de vida, e que não haverá remuneração para quem aceita. Aceito que os pesquisadores façam algumas perguntas sobre mim, como minha idade, as condições em que vivo, as atividades que participo, os locais que frequento e sobre alguns hábitos.

Após minhas respostas, poderei sanar as dúvidas que tenho sobre a doença com os pesquisadores. Estou ciente que não farei qualquer despesa com a visita recebida, nem com o exame realizado. Caso eu não queira participar ou se quiser desistir em qualquer momento, isso não vai trazer nenhum prejuízo de qualquer natureza para minha pessoa ou para meus familiares. Permito que a Universidade de Brasília conserve, sob sua guarda, qualquer material coletado para exame laboratorial como o objetivo futuro de pesquisa médica ou educacional. Concedo, ainda, que os pesquisadores utilizem as informações médicas obtidas de minha pessoa em reuniões, congressos e publicações científicas sem que meu nome apareça, garantindo o anonimato e a confidencialidade das minhas informações.

Finalmente, estou ciente que caso eu deseje mais esclarecimentos ou tenha qualquer dúvida sobre a pesquisa, poderei ligar para os pesquisadores pelo telefone (61) 9246.1283, no horário das 9:00 às 12:00, usar o e-mail 120063166@aluna.unb.br ou ir ao Núcleo de Medicina Tropical, da UnB, no campus "Darcy Ribeiro", Asa Norte, em Brasília. O telefone do Comitê de Ética da UnB é (61) 3107.1918 (ou 3107.1967) e funciona às quartas e sextas-feiras, de 8h30 às 11h30 e terças e quintas-feiras, de 14h às 17h, com endereço no 2º andar da Faculdade de Medicina da UnB, no campus "Darcy Ribeiro", na Asa Norte e endereço eletrônico (e-mail): cepim@unb.br.

Eu concordo em participar deste estudo, assinando esse termo em duas vias, ficando uma cópia comigo.

Brasília, ____ de _____ de 201__.

Assinatura do paciente (ou do responsável, para menores de 18 anos):

 (incluir nome por extenso)

Testemunha: _____

Testemunha: _____

ANEXO 4:

Questionário C.A.P. sobre Hantavírus

Legenda: (P) = prática; (A) = atitude; (SD) = sociodemográfica; (C) = conhecimento

Responsável pela aplicação do questionário: _____ Data / / ID _____

DADOS BÁSICOS DEMOGRÁFICOS (SD)

1-Letras iniciais do Nome Completo da Pessoa: _____ 2-Idade: _____ anos 3-Sexo [1] M [2] F

4-Endereço _____

5-Síntese Comunitária _____

6- Telefone: _____

7- Estado civil: [1] casado [2] separado [3] solteiro [4] viúvo [5] separado/juntado

8- Escolaridade _____

9-Você trabalha com qual? _____ 10-Qual a renda mensal da família: R\$ _____

13-Quantas pessoas moram na casa? _____

14-Há quanto tempo mora no local? _____ (anos)

15- A casa é térrea? [1] Sim [2] Não

16- Tem quintal? [1] Sim [2] Não

18-Tem vegetação próxima, 30 metros ou 4 casas para qualquer direção (cercado, pastos, mata ou terreno agrícola)? [1] Sim [2] Não

(C) Você já ouviu falar em hantavírus? [1] Sim [2] Não

(C) O que é hantavírus? _____

(C) De que forma ouviu falar? _____

(C) Como a pessoa paga hantavírus? [1] Ingestão de água [2] Contato com roedores [3] Pessoa-a-pessoa [4] Ar [5] Outros _____ [6] Não sei

(C) Se contato com roedores, como: _____

(C) Se contato com roedores, que tipo de roedor: _____

(C) Em que tipo de ambiente/local você acha que paga a doença? _____

(C) Você acha que a hantavírus é uma doença grave? [1] Sim [2] Não

(C) Você acha que a hantavírus é um problema para quem adoece ou para a comunidade? [1] Pessoa [2] Comunidade

(C) Você conhece alguém que já teve hantavírus [1] Sim [2] Não

(C) Se sim, quem foi: _____

(C) Se sim, quando foi: _____

(C) O que a pessoa sente quando está com hantavírus? [1] Febre [2] Dor de cabeça [3] Dor no corpo [4] Dor nos olhos [5] Dor de barriga [6] Vômito [7] Tosse [8] Falta de ar [9] Outros _____ [10] Não sei

(C) Você sabe como prevenir a hantavírus? [1] Sim [2] Não

(C) Se sim, como se faz para prevenir? _____

(A) - Você faz algo para prevenir a hantavírus? [1] Sim [2] Não

(A) - O que você faz? _____

(A) - Quantas vezes você limpa a casa? [1] Todos os dias [2] Dia após dia não [3] 1 x por semana [4] outros _____

(A) - Quantas vezes você limpa a parte externa da casa? [1] Todos os dias

- [2] Dia sim dia não
[3] 1 x por semana
[4] outros _____
- (A) - Onde você coloca o lixo da sua casa? _____
- (A) - Quantas vezes você joga fora o lixo recolhido de dentro da sua casa? [1] Todos os dias
[2] Dia sim dia não
[3] 1 x por semana
[4] outros _____
- (SD) Aqui tem coleta pública de lixo? [1] Sim [2] Não
- (SD) Qual som que frequência passa essa coleta na rua? [1] Todos os dias
[2] Dia sim dia não
[3] 1 x por semana
[4] Não sabe
[5] outros _____
- (C) - Existe terreno baldio próximo da sua casa (4 casas para qualquer direção)?
[1] Sim [2] Não
- (C) - Você sabe se tem lixo ou entulho acumulado lá? [1] Sim (tem lixo/entulho)
[2] Não (não tem lixo/entulho)
- (A) - O que você faz para combater a presença de roedores na sua casa?
Você já viu rato dentro de casa? [1] Sim [2] Não
Se sim, qual frequência? [1] Às vezes [2] Muitas vezes
Você já viu rato na quintal? [1] Sim [2] Não
Se sim, qual frequência? [1] Às vezes [2] Muitas vezes
Você teve bichinho de rato no telhado ou furo à noite? [1] Sim [2] Não
Se sim, qual frequência? [1] Às vezes [2] Muitas vezes
Você já viu ou vê fezes de rato dentro de casa ou na quintal? [1] Sim [2] Não
Se sim, qual frequência? [1] Às vezes [2] Muitas vezes
- De que forma você contribui para não aumentar a população de rato? _____
- (SD) Você tem animais em casa? [] Sim [] Não
- (SD) Quais são os animais? _____
- (SD) Na sua casa tem bueiro/sanitário do lado de dentro? [1] Sim [2] Não
- (SD) Para onde vai o esgoto da sua casa?
[1] Fossa [2] Canalizado para rede de esgoto [] Esgoto a céu aberto [3] Não sei
- (P) - Presença de grama/álamo alto na rede de casa? [1] Sim [2] Não
- (P) - Presença de horta/plantações próximas a casa? [1] Sim [2] Não
- (P) - Presença de entulho/lixo nas arcações do domicílio? [1] Sim [2] Não
- (P) - Presença de lixo fechado? [1] Sim [2] Não
- (P) - Presença de fezes de roedores? [1] Sim [2] Não

ANEXO I – RELATÓRIO DOS ESTUDANTES DO INTERNATO EM MEDICINA SOCIAL DA UNB

Internato em Medicina Social
Estágio em Epidemiologia de Campo
Rafael Alvim Dusi 05/91092
13 de setembro a 07 de novembro

Estudo de soroprevalência humana (IgG) de hantavirose no DF

Diligências

Parte principal do estágio são as diligências de campo. É o momento em que nos dirigimos as localidades sorteadas à procura dos domicílios sorteados, tendo como referência a lista do IBGE. Devido a característica rural da transmissão da hantavirose, os endereços visitados durante este tempo foram basicamente na área rural. Parte dos endereços traz a localização do GPS, o que torna a tarefa bem mais tranquila, uma vez que endereços rurais muitas vezes são imprecisos. Encontrados os domicílios explicamos a motivo da pesquisa e sorteamos um morador. Convidamos este morador a participar, coletando amostra de sangue e aplicando questionário, que demora de 20-40 minutos. Naturalmente que muitas vezes isso implica em várias visitas até que se completem todas as etapas.

Aproveitamos todos os momentos, em especial situações em que se reuniram algumas pessoas para conversar sobre a prevenção e controle da Hantavirose. É uma tarefa delicada estar nas casas das pessoas (que não nos procuraram) e ensinar como devem cuidar da sua propriedade. Na imensa maioria das vezes encontramos pessoas abertas, e interessadas em ouvir. Evidente que muitos dos cuidados relacionados à preocupação com a hanta são cuidados gerais, que também são importantes para criação de um espaço saudável, e prevenir uma série de outros agravos. Deste modo trata-se de uma oportunidade de lembrar, avisar e enfatizar atitudes e práticas já conhecidas e de extrema importância.

O trabalho é muito rico em conhecer contexto de pessoas no DF, que por serem aleatórios são pessoas que diferem da população que nos procura no Hospital Universitário. Ampliando o foco da epidemiologia de campo, nos permite um olhar especial sobre a coletividade e sua saúde. Contribui para uma visão extra-muros da Universidade. Possibilita um olhar sobre os determinantes econômicos (materiais) da saúde. Observa-se uma expressão diversificada do território, que apontam para diferenças nas proteções e riscos. Muitos dos visitados vivem numa grande pobreza. Nestes casos parecia até estranho falar de hantavirose, vendo habitações tão carentes de recursos. Principalmente nesses casos, tive a sensação de ser especialmente bem recebido. Uma boa abertura para receber "algo de saúde", sendo comum ouvir que é "sempre bom trabalhos assim".

Experimentamos também as relações entre instituições e a sociedade. Desde a Emater que embora tenha foco na produção rural desempenha certo papel mais amplo na organização social, e que nos ajuda a encontrar alguns endereços. Algo parecido ocorre com escolas e igrejas, que são referências, por serem "o braço do estado" naqueles locais, ou por representarem entidades que zelam e organizam aquelas populações. Isso nos remete a reflexões de como a atuação das instituições pode desempenhar um papel nos determinantes da saúde, bem como ponderar o prejuízo de certas omissões.



Universidade de Brasília
Medicina Social

Relatório Internato Eletivo Medicina Social

Epidemiologia

Sara da Rocha Viana

BRÁSÍLIA-DF

Novembro/2014

Reflexões

A epidemiologia de campo é uma área pouco reconhecida como um caminho possível na medicina. Durante todo o curso o único contato que temos é com a epidemiologia teórica, dentro de sala de aula presa em várias definições.

As duas semanas na epidemiologia de campo pude rever os conceitos teóricos de perto, dentro do conceito da atividade de campo. Pude entender que a epidemiologia de campo vai além de dados e análises ela trabalha também com educação de saúde. Aprendi que entrar na casa da pessoa para fazer uma pesquisa, ter de explicar a ela o motivo de sua entrada na casa dela e a importância da participação dela tanto para a pesquisa quanto para saúde pública.

A epidemiologia de campo para saúde pública é extremamente importante, pois a partir das pesquisas, da aproximação com o público alvo e da interação entre a população e a pesquisa, consegue se definir estratégias de abordagem e perfis que facilitam a produção de programas de saúde pública além de toda a parte técnica da pesquisa.

Além da parte de educação em saúde e dos conceitos da epidemiologia a pesquisa de campo me ajudou a melhorar em relação a abordagem com as pessoas, trabalhou a necessidade do diálogo para informar e convencer. E também trabalhou uma parte técnica importante que é a coleta de sangue, pude treinar a técnica melhor, aprimorar minha técnica.

Realizar as atividades teóricas, planejamento dos dados e os seminários me ajudaram a entender a importância da doença em si, a dinâmica da doença e principalmente a gravidade a que ela pode chegar. E trabalhando com os dados pude conhecer uma nova área da geografia que sempre tive muito apreço, a geografia associada a saúde.

Agradeço a oportunidade de poder entrar em contato com um ramo da medicina tão pouco reconhecido e de extrema importância para saúde pública. Aprendi a valorizar novos aspectos numa conversa com um paciente e a entender que tudo pode estar relacionado com saúde.

Relatório estágio em epidemiologia de campo

Preceptor: Dr. Roberto Dusi

Estudante: Natalie Ribeiro de T. Camargo Dusi - 06/23181

Período: 10/11/2014 a 05/12/2014

O estágio em Epidemiologia de campo surpreendeu em muitos aspectos. Inicialmente, a expectativa era de aprimorar os conhecimentos acerca da epidemiologia, mas a oportunidade foi muito maior que isso. As atividades no período compreenderam idas a campo, com reconhecimento geográfico, aplicação de questionário e coleta de amostra de sangue; reuniões com técnicos da Emater sobre as regiões visitadas no Gama e em Ceilândia; seminários teóricos e trabalho organizacional do projeto.

Idas a campo:

Nas idas a campo, a aplicação do questionário foi uma oportunidade muito rica de ganhar habilidade na comunicação com a população, principalmente os mais idosos, com termos e dizeres peculiares que muitas vezes não compreendemos no contexto hospitalar. Estar na casa dessas pessoas me permitiu observá-las em sua autonomia, sua vida e sua saúde, diferente do encontro no contexto hospitalar. Acredito que essa experiência contribuiu para uma prática mais horizontal e humana da medicina por aproximar o médico do dia a dia popular e oferecer uma oportunidade para conhecermos uns aos outros melhor. Durante os percursos, pude conhecer melhor a situação da zona rural do DF, as atividades desenvolvidas na nossa região e as condições de moradia e de acesso aos serviços da população. Destaco também a qualidade da percepção da geografia física do DF, com suas diferentes formas de relevo e seus rios. Devo destacar que o trabalho também acrescentou conhecimento acerca da condição política do DF com seus diferentes atores, seja pela percepção direta acerca dos problemas dos loteamentos irregulares e também pela reflexão coletiva sobre as questões políticas levantadas ora pelo grupo, ora pelos participantes da pesquisa, sempre fomentada pelo preceptor. A pesquisa também ofereceu prática em

venóclise, cujo rigor e cuidado técnico foram bem enfatizados frente às situações que precisávamos recolher as amostras.

Vale destacar também o aprendizado em educação em saúde a partir da observação da fala do preceptor para esclarecer aos participantes os objetivos da pesquisa e também informar sobre vulnerabilidades que eram observadas nos locais. Não raro passamos por propriedades com muita brachiarria, lixo espalhado, más práticas na utilização de agrotóxicos, entre outras. Também foi possível que nós fizéssemos a abordagem das famílias e praticássemos aquilo que estávamos observando.

Reforço também o valor do trabalho em grupo, onde todos eram fundamentais para os trabalhos desempenhados em campo, exigindo de nós que nos organizássemos adequadamente para tal.

Seminários teóricos:

Os seminários ofereceram oportunidade para aprofundarmos o conhecimento sobre hantavirose e também para exercitar nossa comunicação e leitura científicas.

Organização operacional do projeto:

Permitiu um mergulho na área de metodologia científica, com uma reunião com o Departamento de estatística e prática de preenchimento das planilhas. Também ofereceu uma visão da dimensão de um projeto de doutorado com todo seu planejamento para ir a campo, a partir da cuidadosa observação dos locais a serem explorados, revisão de material necessário e preenchimento de relatórios diários acerca das atividades.

Por fim, concluo com a clareza de que participar do projeto de “Soroprevalência da Hantavirose em áreas rurais do DF” foi uma experiência inédita no curso de medicina que ofereceu muita oportunidade para praticar habilidades essenciais, como comunicação e venóclise, mas também para ampliar nossa visão geopolítica do DF. Enfim, contribui para nossa formação não apenas médica, mas principalmente cidadã.

Estágio em Epidemiologia
Duração de 2 semanas

Tiago Caetano Rodrigues

Neste estágio participei da pesquisa do Dr Roberto Dusi em hantavirose. Nela procuramos compreender a distribuição de possíveis infectados pelo vírus nas regiões censitárias do DF em que houveram casos confirmados da doença, na perspectiva de prever a probabilidade de um novo surto.

Tive a oportunidade de conhecer vários núcleos rurais do DF, como Café Sem Troco, Pípiripau, Taquara, Tabatinga, Rajadinha, Rio Preto, dentre outros, inserir-me, de certa forma, no contexto rural e sua complexidade. Tive contato com seus moradores e com um pouco de sua cultura. Ampliei meu conhecimento sobre o DF, mais próximo de sua totalidade, e dinamizei minha percepção sobre as necessidades do distrito.

Entendi melhor básicos sobre epidemiologia como probabilidade, especificidade e sensibilidade, acurácia, valor preditivo positivo e negativo, dentre outros.

Compreendi a importância do trabalho de campo e pesquisas no sentido da necessidade de novas formas de pensar e fazer para revalorizar o espaço de vivência e contribuir na educação. Enquanto percepção da inter-relação entre aspectos físicos e humanos, tão comumente questionados no saber médico e científico. Por proporcionar uma interlocução com professores-orientadores (no caso do Dr, o próprio pesquisador) e alunos-pesquisadores mediada por: respeito e adequação às normas técnicas; discussão metodológica; ampliação dos horizontes temáticos; e valorização dos princípios éticos envolvidos em todo o processo de pesquisa.

ANEXO J – DECLARAÇÃO DE CUMPRIMENTO DE INTERNATO PELOS ALUNOS NO PROJETO DE PESQUISA

FACULDADE DE MEDICINA

DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, que os estudantes do 12º. semestre do curso de medicina, abaixo listados, participaram do projeto "**Soroprevalência humana da hantavirose em áreas rurais do Distrito Federal**", no período de 13 de outubro a 06 de dezembro de 2014, sob a supervisão de Roberto de Melo Dusi, pesquisador responsável, discente do doutorado PPG-NMT-FM-UnB, mat. 12/0063166. A participação dos estudantes no projeto ocorreu no âmbito do Estágio Eletivo em Medicina Social, sob a minha coordenação.

Matrícula	Nome
06/19752	Gustavo Borrvalho Bacelar
06/23181	Natalie Ribeiro de Toledo Camargo Dusi
05/91092	Rafael Alvim Dusi
10/06517	Sara da Rocha Viana
09/49493	Tiago Caetano Rodrigues

Brasília, 19 de dezembro de 2014.

Maria Regina Fernandes de Oliveira
Coordenadora – Estágio Eletivo MDS
Mat. 1040421 – MDS/FM/UnB

ANEXO K – INICIAÇÃO CIENTÍFICA – PLANOS DE TRABALHO

I - Planos de trabalho

a- Título: Estudo da hantavirose com uso de técnicas estatísticas apropriadas e informações geográficas do banco de dados do IBGE

Estudante: Raynner Augusto Moreira Parente (2013-2014)

Objetivos específicos do estudante

- delimitação dos setores censitários onde será realizada a pesquisa será proporcionada pelo uso de informações espaciais eletronicamente tratadas, ancoradas em softwares específicos, em que os pesquisadores no campo sejam capazes de identificar os domicílios que pertencem ao setor censitário alvo de cada programação diária. Portanto excluindo do plano amostral os domicílios que compõe os setores censitários adjacentes, assegurando que os procedimentos de randomização sejam precisos.

- aferição de coordenadas para os locais de deslocamentos dos sujeitos que possuam um perfil de receptividade para a transmissão de hantavirose é obtida com equipamentos eletrônicos confeccionados para captar informações de satélites segundo padrões tecnicamente definidos.

- aproveitar os recursos tecnológicos como por exemplo quanto a medição de distâncias entre as coordenadas registras, sejam dos domicílios, sejam dos locais de deslocamento dos sujeitos. Para o uso destes equipamentos será necessário a capacitação de toda a equipe para o registro apropriado destas coordenadas.

- participar da rotina do projeto de visitas domiciliares de campo, atuando na coleta de dados (aplicação do questionário) e de amostras clínicas.

Ainda poderemos identificar necessidade de alterações no questionário do projeto, durante seus testes de campo, para torna-lo o máximo apropriado para o registro dos relatos dos sujeitos quanto a aferição dos locais de possível transmissão.

- ao final propiciar que informações de sujeitos com sorologia reagentes possam ser comparadas com informações dos sujeitos com sorologia não reagente. Eventualmente estas comparações serem feitas com as coordenadas dos casos confirmados pela vigilância em saúde.

b- Título: Aplicação de método probabilístico para obtenção de amostra representativa e aleatória para estudo da prevalência de hantavirose no Distrito Federal

Estudante: Raynner Augusto Moreira Parente (2014-2015)

Objetivos específicos do estudante

-Obter engajamento em atividade de pesquisa e qualificação complementar à graduação em curso.

-Obter preparação para o desenvolvimento de projetos de pesquisa, durante a graduação, para a atuação qualificada em futura pós-graduação.

-Colaborar para o projeto de pesquisa alcançar a plena participação dos sujeitos, quanto à coleta de dados e de amostras clínicas.

-Obter dados em quantidade e qualidade suficientes para a análise complementar da importância do ambiente, em especial as características geográficas favoráveis a presença dos reservatórios de hantavirose.

-Ampliar o domínio de ferramentas tecnológicas relacionadas à ciência.

-Compreender sob os aspectos da ética a dinâmica da hantavirose na população do Distrito Federal.

-Sistematizar a compreensão epidemiológica da hantavirose segundo os aspectos climáticos, considerando o clima como determinante para a

distribuição regional do hospedeiro e do patógeno. A utilização de técnicas de geoprocessamento e dados climáticos regionais possibilitará a obtenção de dados que permitirão uma possível correlação com a dinâmica da hantavirose no Distrito Federal.

c- Título: A biossegurança da equipe no campo para o projeto de soroprevalência da hantavirose humana em área rural do Distrito Federal em 2013

Estudante: João Lucas Neto

Objetivos específicos do estudante

- Obter engajamento em atividade de pesquisa e qualificação complementar à graduação em curso.
- Obter preparação para o desenvolvimento de projetos de pesquisa, durante a graduação, para a atuação qualificada em futura pós-graduação.
- Colaborar para o projeto de pesquisa alcançar a plena participação dos sujeitos, quanto à coleta de dados e de amostras clínicas
- Colaborar para a capacitação da equipe deste projeto para as boas práticas de pesquisa.
- Identificar ações voltadas para a prevenção, proteção dos pesquisadores e minimização de riscos frente às situações acidentais, que eventualmente se apresentem.
- Disponibilizar dados que possam ser úteis para uma melhor segurança da equipe de pesquisadores em lidar com o trabalho científico em áreas rurais do DF, em projetos futuros.

d- Título: Aplicação de protocolo de biossegurança laboratorial para o projeto de soroprevalência da hantavirose humana em área rural do Distrito Federal em 2013

Estudante: Bruna Marcela Lima de Souza

Metodologia do Plano de Trabalho

Trata-se de um estudo descritivo e transversal que será conduzido nos setores censitários (StC) com locais prováveis de transmissão de hantavirose no Distrito Federal de 2004 a 2012. Será necessário estudar os aspectos de biossegurança em laboratórios e na pesquisa de campo. A partir desta perspectiva, devem-se selecionar as orientações apropriadas para o trabalho de campo.

Para nos assegurarmos que as orientações vão ser entendidas e seguidas pelos pesquisadores, serão realizadas simulações do trabalho de campo e visitas-piloto, que nos servirão para listar situações que impliquem em atitudes protetoras.

Por fim, um protocolo será elaborado com intuito de manter as medidas propostas de biossegurança, e deverá ser implementado a cada visita.

Etapas e Cronograma de Execução do Plano de Trabalho

Etapa 1 – Levantamento bibliográfico. Confeção do protocolo e realização das simulações e visitas-piloto.

Etapa 2 – Aplicação do protocolo, registro das atividades. Atuação na configuração da amostragem probabilística no campo, coleta de dados e amostras. Elaboração do relatório parcial da pesquisa.

Etapa 3 – Consolidação das informações

Etapa 4 – Preparação do trabalho final escrito.

Etapa 5 – Preparação da apresentação dos resultados finais para o Congresso de Iniciação Científica da Universidade de Brasília.

- e- Título: Aspectos da interação dos pesquisadores com os sujeitos no projeto de soroprevalência da hantavirose humana em área rural do Distrito Federal em 2013.**

Estudante: Lucília Fraissat Santana

Metodologia do Plano de Trabalho

Antes de entrar em contato direto com os indivíduos do local de estudo do projeto, buscaremos entrar em contato com as instituições e líderes locais para esclarecer-lhes sobre o projeto. Assim, com a divulgação e respaldo dos mesmos, espera-se que os sujeitos sejam mais receptivos às visitas e mais abertos a participar da pesquisa, adquirindo maior confiança no trabalho. Além disso, se possível, poderei obter outras informações que facilitem entrar em contato com os moradores da localidade para programarmos as visitas de acordo com a melhor disponibilidade dos mesmos.

Os pesquisadores também serão preparados para o contato com essa sociedade para tomar todos os cuidados fundamentais sobre os sujeitos os quais se investiga, respeitando a privacidade e a autonomia dos indivíduos, aplicando o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e seguindo todo o protocolo do comitê de ética.

No decorrer do projeto, elaborarei resumos sobre o contato com as instituições e com os indivíduos, fazendo uma possível associação entre eles a fim de aprimorar ainda mais os resultados da pesquisa.

Etapas e Cronograma de Execução do Plano de Trabalho

Etapa 1 – Identificação das Instituições que atuam nos localidades da área de estudo, registro e contato com as mesma, estabelecendo um fluxo mútuo de informações. Estruturação de um memorial de registros deste plano de trabalho e de um protocolo para a atuação dos pesquisadores deste projeto aplicarem as rotinas relativas ao TCLE e as

exigências éticas. Elaboração de uma programação das atividades citadas e da participação nas entrevistas.

Etapa 2 – trabalho de campo: atuação na configuração da amostragem probabilística no campo, abordagem dos elegíveis para o estudo nas visitas, com coleta de dados e de amostras dos sujeitos, com concomitante registros dos elementos relativos a interação pesquisadores com os sujeitos, incluída a comunidade da vizinhança.

Etapa 3 – Compilação dos registros das abordagens das instituições, dos sujeitos da pesquisa e das atividades dos pesquisadores relativas ao relacionamento com estes. Elaboração do relatório parcial da pesquisa.

Etapa 4 – Preparação do trabalho final escrito.

Etapa 5 – Preparação da apresentação dos resultados finais para o Congresso de Iniciação Científica da Universidade de Brasília.

f- Título: Aplicação dos meios de divulgação de informações sobre Hantavirose e circunstâncias assemelhadas para os participantes do projeto de soroprevalência durante o trabalho de campo

Estudante: Weber Felix de Oliveira

Metodologia do Plano de Trabalho

- Coletar recursos impressos e eletrônicos elaborados para educação comunitária que abordem as situações de perigo para transmissão de Hantavirose e apresentar aos sujeitos, seus familiares e vizinhança ao final de cada dia de trabalho procurando contribuir com a proteção contra o modo de transmissão de doenças prevalentes na área rural do Distrito Federal. Nesse sentido procuraremos registros que discriminem as principais doenças e agravos que atingem a população rural a ser visitada e debater durante 30 minutos as percepções das pessoas que aceitarem participar das reuniões nos cenários da pesquisa buscando esclarecer suas dúvidas e

identificar limitações no conhecimento e práticas que essas pessoas ainda desenvolvem, mas que trazem perigos para sua saúde. Essa metodologia será desenvolvida concomitante ao do a implementação do trabalho de campo do projeto principal. Neste momento poderemos estar discutindo aspectos do sedentarismo, da alimentação, das relações humanas no contexto daquela comunidade, o acesso a educação e ao serviço de saúde, as boas práticas de áreas de higiene, lazer e trabalho incluindo informações de medicamentos e vacinas.

As instituições que atuam diretamente com essas comunidades serão contactadas para fornecer materiais e subsídios das ações de educação em saúde já desenvolvidas.

As ações a serem desenvolvidas no âmbito deste plano de trabalho estarão sujeitas as limitações operacionais do projeto principal.

Etapas e Cronograma de Execução do Plano de Trabalho

Etapa 1 – Levantamento bibliográfico. Contato com Instituições que possuem trabalho de educação e saúde na área rural do DF, levantamento dos materiais educativos que serão úteis para o tema, levantamento do perfil de doença das áreas rurais do DF agenda construída.Criação de materiais de educação e saúde complementares.

Etapa 2 – Registro das informações, realização das reuniões durante as visitas. Implementação da educação em saúde aos moradores participantes

Etapa 3 – Consolidação das informações. Registro das abordagens de educação em saúde realizadas, relatos dos moradores e pesquisadores, materiais utilizados e aspectos da comunicação com as instituições. A cada 10 visitas será elaborado um relatório notificando quais medidas educativas foram abordadas durante as visitas de determinadas regiões.

Etapa 4 – estudar o projeto para listar necessidades operacionais.

Elaboração do relatório parcial da pesquisa e apresentação oral dos resultados obtidos.

Etapa 5 – Elaboração do resumo para publicação nos anais do ProIC e redação do relatório final em formato de artigo.

g- Título: Métodos Diagnósticos Laboratoriais de Hantavirose: Uma Revisão Narrativa

Estudante: Thiago Cavalcante Magalhães

Objetivos específicos do estudante

-Descrever os principais métodos diagnósticos utilizados para hantavirose,

avaliando-os em seu grau de validade.

-Analisar as diferenças entre os métodos laboratoriais de hantavirose, levando em

conta as vantagens e desvantagens de cada método.

h- Título: Os sujeitos, os pesquisadores, as instituições envolvidas e as interfaces, do projeto de soroprevalência da hantavirose humana em área rural do Distrito Federal em 2013.

Estudante: Isabela Pimenta Pereira

Objetivos específicos do estudante

- **Obter engajamento em atividade de pesquisa e** qualificação complementar à graduação em curso.

- Obter preparação para o desenvolvimento de projetos de pesquisa, durante a graduação, para a atuação qualificada em futura pós-graduação.

- **Colaborar para o projeto de pesquisa alcançar a plena participação dos sujeitos, quanto à coleta de dados e de amostras clínicas**

-Estabelecer um contato prévio com as instituições, por exemplo as associações, para que elas intermedeiem a relação entre os pesquisadores e os sujeitos.

-Promover a capacitação da equipe para a abordagem dos sujeitos e da comunidade.

-Aprimorar a interação interna da equipe e da equipe com a população durante o projeto.

-Participar das entrevistas e das coletas das amostras de acordo com a minha capacidade.

i- Título: Descrição dos sintomas apresentados pelos participantes do projeto segundo o perfil clínico conhecido para a hantavirose.

Estudante: Felipe Beltrão de Medeiros

Objetivos específicos do estudante

- Obter engajamento em atividade de pesquisa
- Obter qualificação suplementar à graduação em curso
- Obter preparação para o desenvolvimento de projetos de pesquisa em pós-graduação após a conclusão da graduação.
- Colaborar para o projeto de pesquisa alcançar a plena participação dos sujeitos, quanto à coleta de dados e de amostras clínicas
- Sistematizar as informações quanto aos sintomas relatados pelos sujeitos
- Sistematizar os sintomas registrados pelos casos confirmados
- Elaborar definições de caso alternativas para o uso da vigilância em saúde.
- Compreender todos os componentes de um projeto de pesquisa.
- Estar capacitado para abordar eticamente os sujeitos da pesquisa.
- Incorporar aprendizado do trabalho em equipe.

- Colaborar para a entrevista e coleta de amostras de uma fração dos sujeitos da pesquisa, ao redor de 60 pessoas
- Apresentar a descrição dos sintomas clínicos dos sujeitos, como infectados e como não infectados, e dos casos confirmados.
- Apresentar uma ou mais definições de caso alternativas para o uso da vigilância em saúde.

j- Título: “Aspectos da sistematização das informações do projeto: erro sistemático e erro aleatório em inquérito de hantavirose no DF”

Estudante: Marina Fehr Nicácio

Objetivos específicos do estudante

Introdução ao Plano de Trabalho

Em 2010, ainda houve elevada detecção de hantavirose no DF. Os casos estiveram distribuídos por sete Regiões Administrativas (IBGE), 16 casos autóctones tiveram diagnóstico confirmado, dentre eles, 13 (81,3%) evoluíram a óbito. A hantavirose apresenta, ainda, casos assintomáticos, o que nos leva a supor que houve ainda mais casos de pessoas infectadas pelo vírus.

O projeto de pesquisa no qual este plano de trabalho está inserido consiste em um estudo epidemiológico que busca a construção de dados estatísticos a cerca da soro prevalência de hantavirose em áreas epidêmicas do DF. Os resultados serão baseados em entrevistas e coletas de amostras de sangue da população dessas regiões.

Este plano de trabalho consiste em atender a demanda das análises e relatórios que serão realizados posteriormente a pesquisa e coleta com a finalidade de entender e informar os resultados que foram propostos no projeto.

A minha participação inclui colaboração nas coletas de dados e amostras, no registro e análise dos dados segundo as minhas habilidades.

Metodologia do Plano de Trabalho

É fundamental pensar sempre em todas as possibilidades de erro nos procedimentos metodológicos escolhidos. Todos os estudos cometem erros e têm limitações. Na hora de interpretar os resultados, podemos classificar todas as possibilidades de erro da seguinte forma:

Erros Aleatórios estão relacionados com o processo de seleção aleatória de amostragem e que as provas estatísticas medem quando nos informam da probabilidade de os nossos resultados representarem o que sucede realmente na população.

Erros Sistemáticos, ou viés, que podem ser: **Viés de seleção**: Têm a ver com selecionarmos uma amostra através de um método que não garante a sua representatividade. **Viés de informação**: Têm a ver com os erros de classificação dos elementos da amostra, erros na medição das variáveis, ou na codificação e recolha da informação. **Viés de confundimento**: O confundimento pode surgir quando uma variável interferente distorce ficticiamente a associação entre a variável de exposição e de resposta, alterando a força ou mesmo o sentido.

Atendendo aos erros que todos os estudos incluem, as conclusões têm de ser geralmente cuidadosas e prudentes.

Aspectos da amostragem do projeto:

Amostra não probabilística de casos confirmados de hantavirose, com local provável de transmissão no Distrito Federal, detectados de 2004 a 2012. Todos os casos confirmados laboratorialmente como hantavirose e autóctones do Distrito Federal.

Aplicação de questionário

Os sujeitos serão entrevistados, segundo as diretrizes éticas vigentes, quanto aos dados necessários à pesquisa em formulários padronizados, semiestruturados. O formulário (anexo) conterá perguntas quanto a dados

demográficos, de comportamento, manifestações e achados clínicos, conhecimento da hantavirose e sua transmissão.

Cálculos matemáticos e estatísticos

Serão calculadas frequências absolutas e relativas (números absolutos, proporções simples e coeficientes de prevalência). A comparação entre os grupos de infectados e não infectados será realizada com a razão de prevalência. Testes estatísticos como qui-quadrado e teste exato de Fisher serão utilizados para variáveis categóricas e análise de variância por teste t de Student ou teste de Kuskal-Wallis serão utilizados para as variáveis contínuas, segundo suas características de homogeneidade. O intervalo de confiança de 95%, área crítica e o valor de p serão calculados quando indicado. O valor de p será considerado significativo se menor que 0,05.

Atividades do Plano de Trabalho

Serão registradas as substituições e perdas amostrais, com o máximo de dados que se possa obter, buscando a sistematização destas e análise para a percepção do impacto

Resultados Esperados na Execução do Plano de Trabalho

Sistematização dos erros, aleatório e sistemático do projeto e formulação para o seu controle. Criação um banco de dados com todas as informações coletadas em campo.

Colaborar para a análise ajustada do projeto geral.

Etapas e Cronograma de Execução do Plano de Trabalho

Etapa 1 – Elaboração de uma programação das atividades citadas e da participação nas entrevistas...

Etapa 2 – trabalho de campo: atuação na configuração da amostragem probabilística no campo, abordagem dos elegíveis para o estudo nas visitas, com coleta de dados e de amostras dos sujeitos, com concomitante registros dos elementos relativos a interação pesquisadores com os sujeitos, incluída a comunidade da vizinhança.

Etapa 3 – Compilação dos registros dos diferentes bancos de dados, com estes. Elaboração do relatório parcial da pesquisa.

Etapa 4 – Preparação do trabalho final escrito.

Etapa 5 – Preparação da apresentação dos resultados finais para o Congresso de Iniciação Científica da Universidade de Brasília.

Os planos de trabalho de (a-) ao (g-) foram concluídos. O plano (e-) não foi apresentado no congresso da iniciação científica pois a estudante foi selecionada para o Programa Ciências Sem Fronteiras e não se encontrava no Brasil no período do evento. Os planos (h-) e (i-) foram suspensos durante sua execução por limitações de disponibilidade dos alunos. O plano (j-) não foi aprovado pela coordenação do PIBIC UnB porque foi apresentado em meio físico, e apenas foram aceitos os projetos inscritos pela internet.

ANEXO L – IMAGEM DO ANDROID COM A TELA DO SORTEIO

