

HANTAVIROSE NO BRASIL: ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DE UMA DOENÇA EMERGENTE GRAVE

Vitor Laerte Pinto Junior¹, Stefan Vilges de Oliveira², Vitorino Modesto dos Santos³

1. Fundação Oswaldo Cruz. Brasília-DF, Brasil;

2. Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Medicina Universidade Federal de Uberlândia-MG, Brasil;

3. Hospital das Forças Armadas e Universidade Católica de Brasília – DF, Brasil.

RESUMO

A hantavirose humana é causada por vírus pertencente ao gênero *Hantavírus* da família Bunyaviridae. Trata-se de uma zoonose emergente transmitida por meio da inalação de aerossóis originados do ressecamento de excretas de roedores silvestres infectados por hantavírus. A forma clínica predominante no Brasil é a Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus (SCPH) que se manifesta clinicamente por grave acometimento pulmonar que leva a insuficiência respiratória e choque cardiogênico, com letalidade que pode atingir 50% dos casos. A presunção de caso suspeito deve considerar aspectos clínicos e epidemiológicos e o diagnóstico laboratorial confirmatório é estabelecido por meio de testes de detecção de anticorpos e técnicas de biologia molecular. O tratamento é realizado com suporte clínico e a prevenção consiste em ações de manejo e controle de roedores silvestres no domicílio e peridomicílio.

Palavras-chave: Hantavírus, Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus e Zoonose.

ABSTRACT

Human hantavirus infection is caused by a virus belonging to the genus *Hantavirus* of the family Bunyaviridae. It is an emerging zoonosis transmitted through the inhalation of aerosols that originated from the dryness of excreta from wild rodents infected by hantavirus. The predominant clinical form in Brazil is Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome (SCPH), which is clinically manifested by severe pulmonary involvement that leads to respiratory failure and cardiogenic shock, with the lethality that can reach 50% of cases. The presumption of a suspected case must consider clinical and epidemiological aspects, and the confirmatory laboratory diagnosis is established employing antibody detection tests and molecular biology techniques. Treatment is carried out with clinical support and prevention consists of management actions (reduction of survival factors?) and control (physical elimination?) of wild rodents at home and around the home.

Keywords: Hantavirus, Cardiopulmonary Syndrome by Hantavirus and Zoonosis.

1. INTRODUÇÃO

As hantavirose são doenças sistêmicas febris transmitidas por roedores silvestres, cujo agente etiológico é o *Hantavirus*. Existem duas apresentações clínicas da enfermidade: a Febre Hemorrágica com Síndrome Renal (FHSR) e a Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus (SCPH), sendo esta última a forma que ocorre no Brasil e predominantemente nas Américas. A SCPH apresenta alta letalidade e inicia-se com um quadro bastante inespecífico, semelhante à gripe e também podendo ocorrer sintomas digestivos (JONSSON; FIGUEIREDO; VAPALAHTI, 2010; KRUGER et al., 2015; MATTAR; GUZMÁN; FIGUEIREDO, 2015). Após aproximadamente três dias surge o quadro respiratório, com tosse seca que se torna produtiva e dispneia progressiva evoluindo para insuficiência respiratória e choque cardiogênico. O diagnóstico é feito por teste sorológico utilizando-se a técnica de ELISA, que identifica anticorpos específicos IgM e IgG (MATTAR; GUZMÁN; FIGUEIREDO, 2015).

O tratamento é sintomático e inclui: suporte ventilatório, correção da acidose metabólica e, em casos de hipotensão e choque, reposição volêmica e administração de drogas vasoativas (OLIVEIRA et al., 2014).

A hantavirose é doença zoonótica transmitida ao homem por meio da inalação do agente infectante presente em excretas de roedores silvestres infectados, que atuam como reservatórios, amplamente distribuídos no Mundo (DE OLIVEIRA et al., 2015). Tem sido demonstrado recentemente que outros mamíferos, como morcegos, podem também atuar no ciclo enzoótico como reservatórios da doença sem evidência da sua participação no ciclo de transmissão aos seres humanos (SABINO-SANTOS et al., 2015). A SCPH é doença emergente no Brasil, mas já representa importante problema de saúde pública (SILVA et al., 1997).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. EPIDEMIOLOGIA/HISTÓRICO

A ocorrência de mais de 3.000 casos de um novo quadro febril agudo hemorrágico em soldados americanos que lutaram na Guerra da Coréia na década de 50 representou o primeiro relato sobre esta zoonose no mundo. Inicialmente a doença foi denominada como

Febre da Coreia, e 25 anos depois, quando foi identificado o agente etiológico, passou a ser denominada como Febre Hemorrágica com Síndrome Renal e o vírus designado como Hantaan em referência ao rio Han, já que próximo à fronteira entre as duas Coreias foi onde ocorreram os primeiros casos de infecções com este agente (HANTAVIRUS DISEASE, 1990).

Os primeiros casos da doença no Continente Americano foram diagnosticados em 1993, em um surto na região do “Four Corners” nos Estados Unidos. Muitos casos fatais ocorreram em uma população indígena, o que levantou a suspeita de uma nova doença. A investigação identificou um hantavirus transmitido por roedores silvestres como o agente etiológico (KHAN; KZIAZEK; PETERS, 1996). Desde então a doença foi detectado em todo os EUA com dez sorotipos envolvidos, cada um deles transmitido por uma determinada espécie de roedor (MILLS; CHILDS, 1998).

Atualmente, a hantavirose distribui-se globalmente incluindo a Europa, a Ásia, África e Américas. Na América do Sul, os países mais afetados são Brasil, Argentina, Chile e Paraguai (KRUGER et al., 2015).

2.2. ETIOLOGIA

O agente causador da hantavirose pertence ao gênero *Hantavirus*, é um vírus esférico e envelopado de RNA de fita simples, pertencente à família *Bunyaviridae* (HART; BENNETT, 1999). Quatro membros desse gênero causam FHSR e cerca de duas dezenas causam SCPH. Cada um deles infecta uma espécie de roedore a sua nomenclatura, em geral, deriva da região onde foi identificado pela primeira vez (GUTERRES et al., 2018).

O hantavírus é transmitido ao homem por pequenos roedores, principalmente silvestres, de diversos gêneros e espécies, que abrigam o vírus sem, no entanto, apresentarem a doença. No continente americano os principais reservatórios são os roedores silvestres da ordem *Rodentia*, família *Muridae* e subfamília *Sigmodontinae*. Já nos continentes asiático e europeu, os principais roedores envolvidos pertencem às subfamílias *Murinae* e *Arvicolinae*, particularmente aos gêneros *Apodemus* e *Clethrionomys* (SUZUKI et al., 2004; MILHOLLAND et al., 2018).

Os roedores eliminam o vírus na urina, nas fezes e na saliva e a transmissão ocorre por inalação de aerossóis contendo partículas virais, formados por ressecamento dessas secreções. Outras formas de transmissão mais raras são: mordedura, ingestão de alimentos contaminados com secreções desses animais e contato com excretas contendo

o vírus com sua posterior penetração em mucosas. Também foi evidenciada infecção por transmissão interpessoal em grupo familiar no Chile e na Argentina causado pelo serotipo Andes (FERRES et al., 2007).

O primeiro registro da ocorrência de SCPH no Brasil se deu no ano de 1993, na região de Juquitiba-SP, quando três irmãos previamente saudáveis, moradores da zona rural, apresentaram febre e acometimento respiratório. Posteriormente, a doença passou a ser detectada em diversos estados brasileiros. Dados epidemiológicos da hantavirose no Brasil mostram que o número de casos notificados vem aumentando a cada ano, assim como o número de variantes virais descobertas. Até dezembro de 2014 foram confirmados mais de 1.600 casos no país (PINTO; DE SOUSA; DE LEMOS, 2014).

Até o momento, foi possível identificar dez variantes de *Hantavirus* circulantes no Brasil. Nove destas, associadas a investigações de casos da SCPH: Castelo dos Sonhos, Rio Mamoré, Laguna Negra, Araraquara, Anajatuba, Rio Mearim, Juquitiba/Araucária e Jaborá. Estudo realizado durante surto de SCPH em 2004 propôs uma nova variante do vírus denominada Paranoá, detectada em um indivíduo que residia no Distrito Federal (MELO-SILVA et al., 2009). Seoul vírus, uma variante cosmopolita, associada à FHSR é detectada no Brasil em roedores e existe evidência sorológica humana da sua presença (IVERSSON et al., 1994; GUTERRESE et al., 2015).

A aquisição por hantavirose no Brasil está relacionada quase exclusivamente com atividade rural. Nos períodos de colheita, quando os silos das fazendas e outros locais de estocagem de alimentos encontram-se abastecidos, há atração de roedores que se alimentam dos grãos armazenados. Todavia, qualquer ambiente que favoreça a concentração dos roedores reservatórios, como casas abandonadas ou fechadas por longo período, sótãos ou porões onde se guardam alimentos e casas próximas às zonas de mata podem oferecer risco. Locais fechados e privados de iluminação natural favorecem a concentração de materiais contaminados e aumentam a possibilidade de aquisição da doença (BRASIL, 2003).

A infecção humana usualmente ocorre pela inalação de aerossóis originados do ressecamento de excretas de roedores infectados. As atividades que geram aerossóis como a limpeza, demolição remoção de grãos armazenados em silos e paióis constituem importantes fatores de risco (DE OLIVEIRA et al., 2015).

Relatos de casos revelam que a doença acomete principalmente adultos jovens do sexo masculino e com média etária de 30 anos (FONSECA; OLIVEIRA; DUARTE, 2018). A aquisição da doença também se relaciona com a atividade laboral, sendo mais

acometidos veterinários, agricultores, agrônomos e outras profissões relacionadas à atividade agropastoril (OLIVEIRA et al., 2014).

Outra tendência observada na hantavirose é sua ocorrência em áreas próximas a centros urbanos, principalmente quando há expansão imobiliária para regiões antes utilizadas para agricultura, condição que cria ambiente propício para o contato com roedores portadores do hantavírus (DOS SANTOS; DE OLIVEIRA; STEINKE, 2016). A substituição da vegetação natural por plantas de interesse comercial no ambiente pode fornecer aos roedores uma nova fonte de alimentação e abrigo, atraindo-os para as proximidades do próprio homem e, dada sua biologia, aumentando em demasia a sua densidade populacional. Essas alterações ecológicas têm grande impacto no “transbordamento” do vírus para áreas com a presença de populações humanas (DE OLIVEIRA; GURGEL-GONÇALVES, 2013; DOS SANTOS et al., 2016). Além disso, muitas construções apresentam péssimas condições de manutenção e de conservação, permitindo a entrada esporádica de roedores silvestres, que são atraídos por alimentos armazenados ou que entram acidentalmente (Figura 1) (DE OLIVEIRA; GURGEL-GONÇALVES, 2013).

Outras situações de risco para infecção por hantavírus já documentadas descrevem casos da doença associados a fenômenos de “ratadas” que se caracteriza por aumento exacerbado no número de roedores de uma determinada área, gerando uma superpopulação. Isso ocorre devido a um fenômeno ambiental, causado por maior oferta de sementes produzidas durante a floração e frutificação cíclica (a cada dez, vinte ou mais anos) de determinadas espécies de bambus nativos da Mata Atlântica, conhecidos popularmente como taquaras (DE OLIVEIRA et al., 2014). Após um período médio de quatro meses de floração da taquara, ocorre a secagem e queda dos taquarais, bem como a queda das sementes, conhecidas como “arroz da taquara”, disponibilizando no ambiente uma abundante oferta de alimentos. Ao final do ciclo das taquaras, após o término da oferta das sementes, os roedores silvestres, já em superpopulação, lançam-se em busca de outras fontes de alimentação, destruindo plantações de qualquer natureza e buscando locais onde são depositados alimentos, principalmente grãos. Há, assim, o ingresso dos roedores nos locais de armazenamento ou em domicílios, tendo como possível consequência a transmissão de hantavírus para o ser humano (DE OLIVEIRA et al., 2014).

Semelhantemente, a colheita, mecanizada ou não, de sementes de capim braquiária (*Brachiaria decumbens*) merece uma especial atenção na epidemiologia do hantavírus no Brasil. Casos de SCPH foram registrados nos estados de São Paulo, Minas Gerais e Goiás,

em pacientes com essa ocupação, caracterizando esta atividade profissional como de grande risco (DE OLIVEIRA; GURGEL-GONÇALVES, 2013). O roedor *Necromys lasiurus*, reservatório do hantavírus Araraquara, tem como seu ecossistema o cerrado (DE OLIVEIRA et al., 2013). É especialmente adaptado a viver no interior do pasto de braquiária, alimentando-se das sementes e extraindo água de suas raízes, o que permite a manutenção de população com densidades altíssimas. Além disso, muitas vezes a braquiária está associada a outras culturas como o milho ou cana-de-açúcar, ou então mantida próxima aos ambientes naturais. Nesses casos, tais associações favorecem a população de roedores silvestres (MUYLEAERT et al., 2019).



Figura 1. Locais prováveis de infecção e principais situações de risco para a infecção por hantavírus no Brasil.

A – Proximidade de domicílio com as áreas de plantio. B – Galpões com armazenamento de grãos. C – Domicílios em situações precárias. D - Galpões com armazenamento de maquinários de plantio e sementes.

Outras atividades de risco como desmatamento representam um limitado risco de exposição, tais como: ecoturismo ou esporte em ambiente em silvestre ou rural, caça e a pesca. Mesmo sendo atividades ao ar livre, favorecem o contato de pessoas a ambientes com a presença dos roedores reservatórios. Portanto, quando o paciente relata sintomas compatíveis com a doença elas devem ser alvo de investigação epidemiológica pelo profissional de saúde (DE OLIVEIRA; GURGEL-GONÇALVES, 2013).

2.3. QUADRO CLÍNICO

A FHSR ocorre na Ásia e na Europa e tem evolução benigna, enquanto SCPH apresenta elevada taxa de letalidade e ocorre nas Américas. Ambas são enfermidades sistêmicas febris que podem acometer diversos órgãos. O rim é o principal órgão envolvido na FHSR; já na SCPH são os pulmões e o coração (DE OLIVEIRA; FACCINI-MARTINÉZ, 2018).

A SCPH é a forma mais grave da hantavirose e caracteriza-se clinicamente por acometimento pulmonar que leva à insuficiência respiratória e choque cardiogênico, com letalidade que pode atingir 50% dos casos. O período de incubação varia de 3 a 60 dias, com mediana de 14 dias. Clinicamente a evolução da doença é dividida em quatro fases: prodrômica, cardiopulmonar, diurética, e de convalescença (BRASIL, 2003).

A fase prodrômica inicia-se como um quadro influenza-símile, caracterizado por sinais e sintomas inespecíficos, como, febre, calafrios, mialgia, astenia, náuseas e cefaleia. Geralmente os pacientes não apresentam coriza, tosse ou outros sintomas pulmonares. Outros sinais e sintomas menos frequentes são: vômitos, dor abdominal, dor torácica, sudorese e vertigem (Figura 2) (MATTAR; GUZMÁN; FIGUEIREDO, 2015).

Após aproximadamente três dias, inicia-se a fase cardiopulmonar, caracterizada pela crescente infiltração de líquidos e proteínas no tecido intersticial e nos alvéolos pulmonares. Surge tosse seca, que progride para produtiva, com expectoração muco-sanguinolenta. Concomitantemente, a dispneia é sintoma proeminente, de caráter progressivo, podendo evoluir para insuficiência respiratória em menos de 24 horas. A internação hospitalar é mandatória assim como a assistência ventilatória.

Fenômenos hemorrágicos podem ocorrer, mas são pouco relatados. Também se observam estertores pulmonares em decorrência do edema pulmonar, taquicardia e hipotensão arterial, que podem evoluir para o choque em geral associado à depressão miocárdica observada pela diminuição do débito cardíaco e aumento da resistência

vascular sistêmica. Esse quadro difere do choque séptico, que cursa com aumento de débito cardíaco e redução da resistência vascular (PETERS; KHAN, 2002), e se não assistido adequadamente em unidade de terapia intensiva, pode evoluir para óbito em uma mediana de 5 dias (MATTAR; GUZMÁN; FIGUEIREDO, 2015). No entanto, algumas infecções por hantavírus também podem ser assintomáticas e ou com sintomas muito brandos, o que dificulta a identificação da doença.

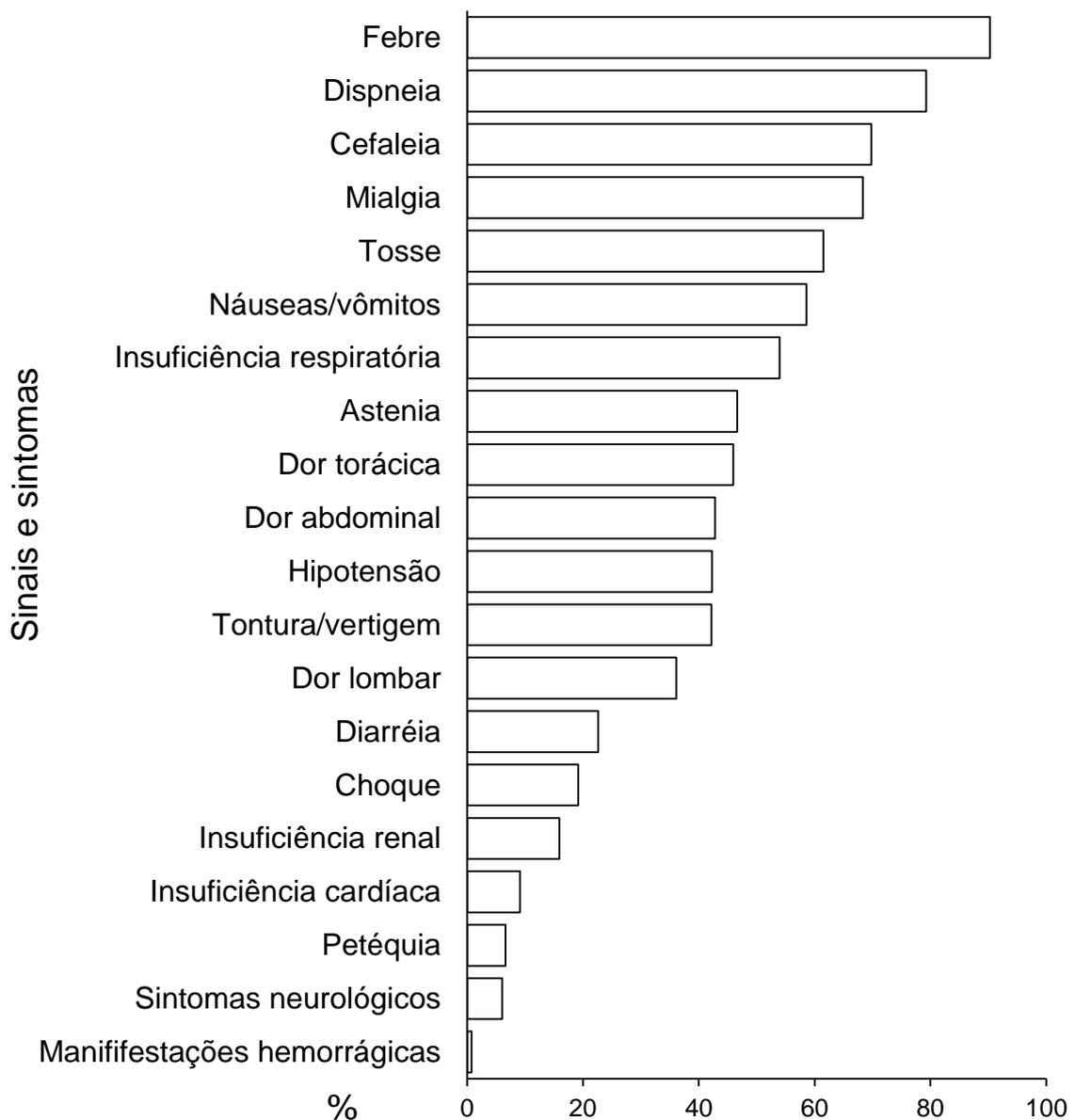


Figura 2. Principais sinais e sintomas relatados nos casos da Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus no Brasil.

Algumas séries de casos publicadas no Brasil descrevem as manifestações clínicas de hantavirose em pacientes diagnosticados em municípios do interior do estado de Minas Gerais e São Paulo, na Região Sudeste, e no Distrito Federal, na Região Centro-Oeste. A tabela 1 mostra a distribuição de frequência dos sinais e sintomas observados nesses estudos realizados entre 2000 e 2016.

Tabela 1. Distribuição da frequência dos sinais e sintomas de hantavirose na forma de relatos ou séries de casos na literatura brasileira entre os anos 2000 e 2016.

Sinais / Sintomas	Ferreira et al. (2000) % (n=3)	Figueiredo et al. (2001) % (n=8)	Silva-Vergara et al. (2002) % (n=8)	Limongi et al. (2007) % (n=23)	Campos et al. (2009) % (43)*	Dusi et al. (2016) % (n=126)
Febre	100,0 (3)	100,0(8)	100,0(8)	100,0 (23)	81,0(35)	94,2 (118)
Dispneia	66,7 (2)	100,0(8)	100,0(8)	100,0 (23)	34,0(15)	87,5 (110)
Mialgia	100,0(3)	37,5(3)	100,0(8)	78,0 (18)	18,0(8)	85,8 (108)
Tosse	100,0(3)	50,0(4)	87,5(7)	74,0 (17)	44,0(19)	72 (91)
Hipotensão	-	75,0(6)	87,5(7)	65,0 (15)	2,0 (1)	-
Cefaleia	33,3(1)	62,5(5)	62,5(5)	65,0 (15)	34,0 (15)	75 (94)
Taquicardia	33,3(1)	87,5(7)	-	65,0 (15)	-	-
Náuseas / vômitos	33,3(1)	62,5(5)	-	61,0 (14)	25,0 (11)	67 (84)
Dor torácica	-	-	-	52,0 (12)	-	-
Dor abdominal	-	-	-	48,0 (11)	-	-
Calafrios	-	-	-	26,0 (6)	-	-
Sudorese	-	-	-	22,0 (5)	-	-
Oligúria	-	-	-	22,0 (5)	-	-
Diarreia	33,3(1)	37,5(3)	-	17,0 (4)	14,0 (6)	-
Hemorragia	-	37,5(3)	-	4,0 (1)	9,0 (4)	25,8 (33)
Estertoração pulmonar	66,7(2)	75,0(6)	-	-	-	-

* Os sinais e sintomas descritos por esses autores referem-se ao período prodrômico da doença.

Na fase diurética ocorre recuperação hemodinâmica e acentuada poliúria, que pode persistir na fase seguinte, mas com menor intensidade. A fase de convalescença, em geral, pode durar por várias semanas, em especial quando os pacientes necessitam de assistência ventilatória mecânica. Esse fato pode se relacionar à miopatia associada à ventilação mecânica, deficiência nutricional e infecções nosocomiais (FERREIRA, 2003; MATTAR; GUZMÁN; FIGUEIREDO, 2015). Deve-se ressaltar que o diagnóstico tardio pode propiciar a ocorrência de sequelas importantes, como fadiga crônica e restrição da função pulmonar, que afetam a qualidade de vida.

O óbito pode ocorrer em pouco tempo após o início da falência respiratória e está relacionado à gravidade do caso, mesmo que haja auxílio ventilatório precoce. Em um estudo recente de Elkhoury e cols realizado no Brasil, os dois fatores relacionados ao óbito foram a ocorrência de insuficiência respiratória e a necessidade de suporte respiratório (DA ROSA ELKHOURY et al., 2012). Esses dados foram corroborados por estudo subsequente que avaliou preditores de evolução fatal para hantavirose em diferentes regiões do Brasil (WILLEMANN; OLIVEIRA, 2014).

Entre as alterações laboratoriais destacam-se: aumento do hematócrito (geralmente maior que 45%), leucocitose com desvio à esquerda, presença de linfócitos atípicos no sangue periférico e plaquetopenia. Pode haver aumento dos níveis séricos de ureia e creatinina (má perfusão renal pela hipovolemia) e elevação das enzimas hepáticas compadreado hepatotóxico. A gasometria arterial pode revelar hipoxemia grave e acidose metabólica (FERREIRA, 2003; MATTAR; GUZMÁN; FIGUEIREDO, 2015).

2.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da hantavirose nas Américas representa um desafio, pois pode ser confundida com várias doenças endêmicas em várias regiões do continente. Na fase prodrômica, a dengue, febre amarela, malária, leptospirose, riquetsioses e a influenza são os principais diagnósticos. Na fase cardiopulmonar, quando o paciente apresenta insuficiência respiratória e choque, fazem diagnóstico diferencial: septicemias (principalmente as estafilocócicas), leptospirose, pneumonias por outros vírus e por *Mycoplasma pneumoniae* e *Legionella pneumophila* (SANTOS; ADAD; VERGARA; MICHELETTI, 2019). Desafio diagnóstico adicional é representado pela possibilidade de ocorrerem coinfeções com algum desses agentes, em áreas endêmicas comuns, como a leptospirose ou dengue (KO et al., 1999; LIMA et al., 2011).

2.5. DIAGNÓSTICO

O exame radiológico de tórax é de grande importância para estabelecer o diagnóstico, sendo também essencial para o acompanhamento da evolução da doença. Nos casos mais graves, logo no início do quadro de febre e o do aparecimento de dispneia, ocorre o padrão radiológico típico de uma pneumopatia com infiltração intersticial difusa bilateral. Esse padrão evolui rapidamente, refletindo na piora da função respiratória, com

confluência da infiltração e consolidação alveolar em todos os campos pulmonares. Também é relatado o desenvolvimento de derrame pleural, comumente bilateral. Durante o período de convalescência, o infiltrado regride, podendo persistir por mais tempo nas bases pulmonares. Nos casos mais leves observa-se infiltrado intersticial difuso discreto com mínima opacidade alveolar (FERREIRA, 2003).

O diagnóstico de hantavirose é estabelecido comumente por meio de sorologia pela técnica de ELISA, que identifica anticorpos específicos do tipo IgM e IgG. A detecção de anticorpos é possível logo no início da doença, junto com o aparecimento dos sinais e sintomas, permitindo o diagnóstico nessa fase. A positividade para a IgM na primeira amostra ou a quadruplicação dos títulos de IgG em amostra pareada, confirmam o diagnóstico laboratorial. Os níveis de IgG são detectáveis por toda a vida do indivíduo, sendo este o parâmetro utilizado para a realização de estudos de prevalência da doença. Reação em cadeia da polimerase–transcriptase reversa (RT-PCR) tem sido usada para o diagnóstico de hantavirose, mas uma das limitações para a detecção molecular do agente se relaciona com a variabilidade de nucleotídeos entre diferentes agentes associados com diversos reservatórios. A maioria dos protocolos com esse teste tem como alvo espécies específicas ou grupos de espécies que circulam em determinadas áreas (MATTAR; GUZMÁN; FIGUEIREDO, 2015).

2.6. ANATOMIA PATOLÓGICA

Estudos de necropsia de pacientes com diagnóstico confirmado de hantavirose revelam poucas evidências de lesões celulares, e nenhuma das alterações é patognomônica dessa doença. Os rins são os órgãos mais acometidos na FHSR, com aumento de volume, edema intersticial, congestão medular, além de compressão e necrose tubular e de alças de Henle. Dilatação capilar, edema e focos de hemorragia ocorrem em vários sítios como pele, mucosas, coração e adrenais. Em alguns casos foram constatados focos de necrose hepática e também edema pulmonar (SANTOS et al., 2019). Na SCPH as alterações mais graves se limitam aos pulmões, que apresentam edema e aumento de peso, infiltrados intersticiais mononucleares, hemorragia alveolar, membranas hialinas, atelectasias, infiltrados alveolares neutrofílicos, e derrames pleurais. Pode haver miocardite, derrame pericárdico, e imunoblastos periarteriolares no fígado, no baço e em linfonodos (MELO-SILVA et al., 2009; BRASIL; SAÚDE, 2013).

2.7. TRATAMENTO

O tratamento da SCPH na fase cardiopulmonar é essencialmente de suporte. Tendo em vista a gravidade da doença, sua rápida evolução e letalidade, e que casos de transmissão interpessoal foram registrados, os pacientes devem ser tratados em unidades de terapia intensiva sendo recomendada a adoção de medidas de precaução contra a transmissão do agente por gotículas.

O tratamento deve se basear no cuidadoso monitoramento dos parâmetros cardiorrespiratórios. A assistência ventilatória deve ser instituída precocemente. Os pacientes usualmente evoluem para a hipotensão e choque, sendo recomendada a reposição volêmica cuidadosa de forma a não agravar o edema pulmonar e a administração de drogas vasoativas. A acidose metabólica e a insuficiência renal, quando presentes, devem ser tratadas com a administração intravenosa de bicarbonato de sódio e de hemodiálise. Os diuréticos e os corticosteroides não mostraram benefícios terapêuticos e, além disso, os diuréticos podem piorar a instabilidade hemodinâmica (BROCATO; HOOPER, 2019).

Para que o tratamento seja eficaz, deve-se instituí-lo o mais rapidamente possível, o que requer o diagnóstico precoce da doença. Isso depende fundamentalmente da capacidade do médico assistente em suspeitar da doença com base em dados clínicos, laboratoriais e radiológicos, antes que o paciente evolua para insuficiência respiratória grave e choque.

Não há evidências sobre a eficácia da ribavirina no tratamento SCPH durante a fase cardiopulmonar. Experimentos em roedores tiveram resultados promissores utilizando a lactoferrina (glicoproteína ligadora de ferro) antes, ou ETAR (1-beta-d-ribofuranosyl-3-ethynyl-[1,2,4] triazole) dez dias após infecção por *Hantavirus* (MURPHY et al., 2000). Alguns protocolos são avaliados para instituir a terapia profilática em contactantes e aos expostos a riscos de aquisição da hantavirose, pois o resultado do tratamento pode ser prejudicado por dificuldades no diagnóstico precoce e pela rápida evolução da doença (BROCATO; HOOPER, 2019).

2.8. VIGILÂNCIA EPIDEMIOLOGIA

A hantavirose é doença de notificação compulsória (DNC) no Brasil, sendo obrigação dos serviços de saúde a comunicação imediata de casos suspeitos. Todo caso de

hantavirose deve ser investigado após a notificação, avaliando a necessidade de adoção de medidas de controle pertinentes (BRASIL; SAÚDE, 2017).

Paralelamente às ações de investigação do caso humano, são desencadeadas atividades de vigilância ambiental, denominadas de ações de vigilância ecoepidemiológica, que implicam em atividades no local provável de infecção da SCPH, com vista a identificar as espécies de roedores prevalentes e entre estas, determinar o provável reservatório e a variante de hantavírus circulante (BRASIL; SAÚDE, 2013).

Estes estudos visam aprofundar o conhecimento a respeito do comportamento epidemiológico da hantavirose em determinada área, contribuir para o conhecimento sobre a história natural da doença e auxiliar a seleção e o direcionamento das ações de prevenção e controle (BRASIL; SAÚDE, 2013).

O diagnóstico confirmatório de um caso de hantavirose deve levar em conta o diagnóstico clínico, epidemiológico e o laboratorial, para tanto o Ministério da Saúde do Brasil adota as seguintes definições de casos (BRASIL; SAÚDE, 2017).

2.8.1 Caso suspeito

Paciente com quadro viral (febre acima de 38°C, mialgia e cefaleia) e sinais/sintomas de insuficiência respiratória aguda de etiologia não determinada, na primeira semana da doença; ou

Paciente com enfermidade aguda, apresentando quadro de insuficiência respiratória aguda, com evolução para o óbito na primeira semana da doença; ou

Paciente com quadro viral (febre acima de 38°C, mialgia e cefaleia) que tenha sido exposto a uma situação de risco*, relacionada ou não a casos confirmados laboratorialmente.

*** Fatores de risco para hantavirose**

1) Exposição a atividades de risco para infecção por hantavírus nos 60 dias que precedem o início dos sintomas: a) desmatamento, corte de árvores, corte de lenha; b) aragem, plantio ou colheita em campo; c) transporte, armazenagem e moagem de grãos; d) arrumação ou manuseio de fardos de capim, lenha ou outros semelhantes; e) limpeza de celeiros ou outras construções (estufas, tulhas, paióis e silos); f) limpeza de maquinário agrícola; g) adentramento, repouso, descanso e/ou limpeza de residências ou qualquer outro tipo de habitação ocupada ou não, independentemente do período; e h) exposição a ambiente rural e/ou silvestre em atividades profissionais

ou de lazer (caça, pesca, ecoturismo, treinamento militar, pesquisas científicas).

2) Existência de população de roedores silvestres e/ou condições ambientais favoráveis ao seu estabelecimento, em locais frequentados pelo paciente: a) contato direto e/ou presença de roedores silvestres vivos/mortos ou suas excretas/vestígios (fezes, urina e/ou cheiro da urina); b) presença de capim *Brachiaria* sp.; c) roças abandonadas, faixas de capim não ocupadas; d) mudança no perfil agrícola ou outros fenômenos naturais periódicos que alterem a disponibilidade de alimentos (grãos) para os roedores silvestres, como frutificação de árvores nativas e floração das taquaras 70; e) fatores ambientais que provoquem o deslocamento de roedores para as residências ou arredores de habitações humanas como desmatamento, queimadas, enchentes, alagamentos, entre outros; e f) alterações climáticas e fenômenos naturais periódicos com reflexos diretos na população de roedores.

Vale a pena destacar que no Brasil, embora a SCPH seja o padrão clínico predominante, há estudos que confirmam a circulação do vírus Seoul tanto em humanos quanto em roedores urbanos do gênero *Rattus*, além da descrição de casos com manifestações compatíveis com FHSR, clinicamente indistinguível e provavelmente subdiagnosticados frente a casos suspeitos de leptospirose. Assim, a infecção por esse vírus deve ser suspeita em pacientes com síndrome febril agudo, plaquetopenia e proteinúria ou insuficiência renal aguda, com exposição a roedores urbanos.

2.8.2. Caso confirmado

2.8.2.1 Segundo critério laboratorial

Caso suspeito com os seguintes resultados de exames laboratoriais:

Sorologia reagente para anticorpos séricos específicos para hantavírus da classe IgM; ou

Imuno-histoquímica de tecidos positiva (identificação de antígenos específicos contra hantavírus); ou

RT-PCR positivo para hantavírus.

2.8.2.1 Segundo critério clínico epidemiológico

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

2.8.3 Caso descartado

Todo caso suspeito que durante a investigação tenha diagnóstico confirmado laboratorialmente de outra doença ou que não preencha os critérios de confirmação anteriormente definidos.

Com treinamento técnico para a identificação e investigação de casos suspeitos, tem-se observado um crescente aumento no número de notificações desta doença ao longo dos anos (GUEDES; MILAGRES; DE OLIVEIRA, 2019). Dados oficiais do Ministério da Saúde mostram que a hantavirose já foi notificada em todas as regiões Brasileiras. Destes casos, 48,3% viviam na zona rural, 46,2% na urbana e 2,4% na periurbana. Em 3,1% dos casos, essa informação não estava disponível. Entretanto, as investigações indicam que a maior parte das pessoas (cerca de 75%) se infectou em meio rural ou silvestre. Cerca de 50% dos acometidos desenvolviam atividades ocupacionais ligadas ao ramo da agricultura ou da pecuária. Do total de pessoas acometidas pela infecção, a mediana de idade foi 33 anos (intervalo de 9 meses a 80 anos). Quanto à faixa etária, 1,6% dos casos foram registrados entre 0 e 9 anos; 15,2%, de 10 a 19 anos; 79,4%, entre 20 e 49 anos; e 3,8%, acima de 60 anos. Cerca de 80% das pessoas acometidas eram do sexo masculino. A taxa geral de letalidade foi 42%, no entanto observa-se um decréscimo ao longo dos anos. A taxa geral de letalidade por sexo foi 37,5% entre os homens e 45,9% entre as mulheres (DE OLIVEIRA; GURGEL-GONÇALVES, 2013; DE OLIVEIRA et al., 2015; GUEDES; MILAGRES; DE OLIVEIRA, 2019).

Adicionalmente a investigação epidemiológica prevê a realização de inquéritos epidemiológicos que avaliam a detecção precoce da circulação de hantavírus. Inúmeros inquéritos sorológicos têm sido realizados no Brasil e buscam a pesquisa de anticorpos específicos, do tipo IgG, para mensurar as prevalências de hantavírus em populações humanas. As prevalências têm girado em torno de 2% a 18% a depender do local de estudo

e da faixa etária investigada. Campos et al. (2003) analisando residentes do município de Jardinópolis - SP, encontrou as maiores prevalências que foram de 18% em indivíduos da faixa etária entre 30 a 40 anos de idade (CAMPOS et al., 2003). Medeiros et al., analisando as prevalências na região Amazônica Brasileira, área de influência da Rodovia Santarém-Cuiabá, verificaram prevalências em torno de 2,2% a 9,4% (MEDEIROS et al., 2010). Pereira et al., estudaram populações do Sul Catarinense e verificaram prevalências em torno de 2,3% (PEREIRA et al., 2012). Os dados mais interessantes de inquéritos realizados no Brasil são de Badra et al. (2012), que em estudo realizado em moradores do município de Cácia dos Coqueiros - SP, entre os anos de (1987 a 1990), verificou prevalências em torno de 5%, antes mesmo da confirmação dos primeiros casos nas Américas o que demonstra o número expressivo de casos de hantavirose que potencialmente não estão sendo detectados no Brasil (BADRA et al., 2012).

2.9 PREVENÇÃO

As medidas de prevenção da hantavirose incluem o controle da população de roedores (desratização do domicílio e peridomicílio) e medidas que evitem a sua aproximação ou entrada no domicílio (antiratização, como a vedação de orifícios de acesso, manejo correto do alimento, tanto na estocagem, quanto no descarte do lixo e eliminar entulhos e outras estruturas que sirvam de abrigo). Medidas de controle ambiental também devem ser observadas como afastar a área de plantio do domicílio em no mínimo 50 metros, e cuidados na estocagem de alimentos (BRASIL; SAÚDE, 2013).

A limpeza e a descontaminação de focos ou possíveis focos de transmissão devem ser executadas por pessoal treinado, sendo necessário o uso de equipamento de proteção individual específico. Inicialmente portas e janelas devem ser abertas para arejamento e o local deve ser lavado com água diluída em solução de hipoclorito a 10 %. Após a aplicação da solução, deve-se aguardar 30 min antes de se iniciar a limpeza, sempre se observando se o local está úmido (BRASIL; SAÚDE, 2013).

É recomendado que ao exercer situações de risco para infecção por hantavirose ficar atento aos sinais e sintomas iniciais da doença (febre, calafrios, mialgia, astenia, náuseas e cefaleia) e caso estes ocorram, o indivíduo deve procurar o atendimento médico com urgência e relatar a exposição de risco ao profissional de saúde.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hantavirose é uma zoonose com grande potencial de expansão no território brasileiro em decorrência do crescimento urbano não planejado e o aumento do número de pessoas que vivem em condições precárias de higiene e de saneamento. Os dados da vigilância em saúde e os modelos estatísticos demonstram a tendência de crescimento do número de casos em todo o país.

A SCPH é doença grave e que pode exigir recursos de assistência médica de alta complexidade. A rápida suspeição por parte do clínico é essencial e o diagnóstico diferencial é desafiador, considerando-se o cenário epidemiológico do país. Não há, até o momento, um antiviral eficaz contra o hantavírus; portanto, o tratamento baseia-se em medidas de suporte.

Nesse contexto, a atuação das autoridades sanitárias tem especial importância na prevenção e na investigação dos casos, além do controle ambiental. Por fim, a disponibilidade e com a fácil realização de testes diagnósticos específicos, principalmente de biologia molecular, é medida prioritária para o manejo dos casos de hantavirose de forma mais rápida e eficiente.

4. REFERÊNCIAS

BADRA, S. J.; MAIA, F. G.; FIGUEIREDO, G. G.; DOS SANTOS JUNIOR, G. S.; et al. 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, n. 4, p. 468-470, 2012.

BRASIL. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. 1a. ed. Brasília, DF: Ed MS, 2003. 120 p.

BRASIL; SAÚDE, S. D. V. E. **Manual de vigilância, prevenção e controle das hantavíroses**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 94 p.

BRASIL; SAÚDE, S. D. V. E. **Guia de Vigilância em Saúde**. 2a. ed ed. Brasília: Ed Ministério da Saúde, 2017. 705 p p.

BROCATO, R. L.; HOOPER, J. W. Progress on the Prevention and Treatment of Hantavirus Disease. **Viruses**, 11, n. 7, p.e610, 2019.

CAMPOS, G. M.; MORO DE SOUSA, R. L.; BADRA, S. J.; PANE, C.; et al. Serological survey of hantavirus in Jardinópolis County, Brazil. **J Med Virol**, v.71, n. 3, p. 417-422, 2003.

CAMPOS, G.M.B.; et al. Síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus: aspectos clínicos de uma doença emergente no sudeste brasileiro. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.42, n.3, p.282-289, 2009.

DA ROSA ELKHOURY, M.; DA SILVA MENDES, W.; WALDMAN, E. A.; DIAS, J. P.; et al. Hantavirus pulmonary syndrome: prognostic factors for death in reported cases in Brazil. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v.106, n.5, p.298-302, 2012.

DE OLIVEIRA, S. V.; ESCOBAR, L. E.; PETERSON, A. T.; GURGEL-GONÇALVES, R. Potential geographic distribution of hantavirus reservoirs in Brazil. **PLoS One**, v.8, n. 12, p.e85137, 2013.

DE OLIVEIRA, S. V.; FACCINI-MARTINÉZ, A. Hantavírose e a Síndrome Renal. *In*: DAHER, E. D. F.; BARROS, E.; et al (Ed.). **Nefrologia Tropical**. 1a. ed. São Paulo: Livraria Balieiro, 2018. p. 318.

DE OLIVEIRA, S. V.; FOLSTER, I.; ZECCER, S.; FONSECA, L. et al. Investigação de ratada associada a florescimento e frutificação de taquaras em São Francisco do Sul, Santa Catarina, Brasil, 2012. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v.37, n. 4, p.e629, 2014.

DE OLIVEIRA, S. V.; FONSECA, L. X.; DE ARAÚJO VILGES, K. M.; MANIGLIA, F. V. et al. Vulnerability of Brazilian municipalities to hantavirus infections based on multi-criteria decision analysis. **Emerg Themes Epidemiol**, v.12, p. 15, 2015.

DE OLIVEIRA, S. V.; GURGEL-GONÇALVES, R. Análise preditiva da distribuição geográfica de hantavírus no Brasil. **Rev Pan-Amaz Saude**, v.4, n. 4, 2013.

DOS SANTOS, J. P.; DE OLIVEIRA, S. V.; STEINKE, V. A. O uso e a cobertura da terra e a sua relação com a hantavirose na região integrada de desenvolvimento do distrito federal e entorno. **Raega-O Espaço Geográfico em Análise**, v. 37, p. 282-386, 2016.

DOS SANTOS, J. P.; STEINKE, V. A.; DE OLIVEIRA, S. V.; GARCÍA-ZAPATA, M. T. A. Espaço e doença: mudanças antrópicas e a hantavirose. **Hygeia - Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, v.12, n. 22, p. 62-71, 2016.

DUSI, R. E. M.; BREDT, A.; FREITAS, D. R.; BOFILL, M. I.; et al. Ten years of a hantavirus disease emergency in the Federal District, Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.49, n.1, p.34-40, Feb 2016.

FERREIRA, M. S. Hantavírose. **Rev Soc Bras Med Trop**, 36, n. 1, p. 81-96, 2003.

FERREIRA, M. S.; NISHIOKA, S. D. A.; SANTOS, T. L.; SANTOS, R. P.; et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Brazil: clinical aspects of three new cases. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.42, p. 41-46, 2000.

FERRES, M.; VIAL, P.; MARCO, C.; YANEZ, L.; et al. Prospective evaluation of household contacts of persons with hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile. **J Infect Dis**, v.195, n.11, p.1563-1571, 2007.

FIGUEIREDO, L. T.; CAMPOS, G. M.; RODRIGUES, F. B. [Hantavirus pulmonary and cardiovascular syndrome: epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis and treatment]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.34, n.1, p.13-23, 2001.

FONSECA, L. X.; OLIVEIRA, S. V. D.; DUARTE, E. C. Magnitude e distribuição dos óbitos por hantavirose no Brasil, 2007-2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, n. 2, e2017221, 2018.

GUEDES, L. D. S.; MILAGRES, B. S.; DE OLIVEIRA, S. V. Atualização do perfil epidemiológico da hantavirose no Brasil **Revista Contexto & Saúde**, v. 19, n. 36, p. 127-132, 2019.

GUTERRES, A.; DE OLIVEIRA, R. C.; FERNANDES, J.; MAIA, R. M.; et al. Co-circulation of Araraquara and Juquitiba Hantavirus in Brazilian Cerrado. **Microb Ecol**, v.75, n.3, p.783-789, 2018.

GUTERRES, A.; DE OLIVEIRA, R. C.; FERNANDES, J.; SCHRAGO, C. G.; et al. Detection of different South American hantaviruses. **Virus Res**, 210, p. 106-113, 2015.

HANTAVIRUS DISEASE. **Lancet**, v.336, n.8712, p.407-408, 1990.

HART, C. A.; BENNETT, M. Hantavirus infections: epidemiology and pathogenesis. **Microbes Infect**, v.1, n. 14, p. 1229-1237, 1999.

IVERSSON, L. B.; DA ROSA, A. P.; ROSA, M. D.; LOMAR, A. V. et al. Human infection by Hantavirus in southern and southeastern Brazil. **Rev Assoc Med Bras**, v.40, n.2, p.85-92, 1994.

JONSSON, C. B.; FIGUEIREDO, L. T.; VAPALAHTI, O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. **Clin Microbiol Rev**, 23, n. 2, p. 412-441, 2010.

KHAN, A. S.; KSIAZEK, T. G.; PETERS, C. J. Hantavirus pulmonary syndrome. **Lancet**, v.347, n.9003, p.739-741, 1996.

KO, A.; GALVÃO REIS, M.; RIBEIRO DOURADO, C.; JOHNSON, W. J. et al. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. Salvador Leptospirosis Study Group. **Lancet**, v.354, n.9181, p.820-825, 1999.

KRUGER, D. H.; FIGUEIREDO, L. T.; SONG, J. W.; KLEMPA, B. Hantaviruses--globally emerging pathogens. **J Clin Virol**, 64, p. 128-136, 2015.

LIMA, D. M.; SABINO-SANTOS JUNIOR, G.; OLIVEIRA, A. C.; FONTES, R. M.; et al. Hantavirus infection in suspected dengue cases from State of Ceará, Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, 44, n. 6, p. 795-796, 2011.

LIMONGI, J. E.; COSTA, F. C. D.; PAULA, M. B. C. D.; PINTO, R. D. M. C.; et al. Síndrome cardiopulmonar por hantavírus no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, 1998-2005: aspectos clínico-epidemiológicos de 23 casos. **Rev Soc Bras Med Trop**, 40, n. 3, p. 295-299, 2007.

MATTAR, S.; GUZMÁN, C.; FIGUEIREDO, L. T. Diagnosis of hantavirus infection in humans. **Expert Rev Anti Infect Ther**, 13, n. 8, p. 939-946, 2015.

MEDEIROS, D. B.; ROSA, E. S. T. D.; MARQUES, A. A.; SIMITH, D. B. et al. Circulation of hantaviruses in the influence area of the Cuiabá-Santarém Highway. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 105, n. 5, p. 665-671, 2010.

MELO-SILVA, C. R.; MARANHÃO, A. Q.; NAGASSE-SUGAHARA, T. K.; BISORDI, I. et al. Characterization of hantaviruses circulating in Central Brazil. **Infect Genet Evol**, 9, n. 2, p. 241-247, 2009.

MILHOLLAND, M. T.; CASTRO-ARELLANO, I.; SUZÁN, G.; GARCIA-PEÑA, G. E.; et al. Global Diversity and Distribution of Hantaviruses and Their Hosts. **Ecohealth**, 15, n.1, p.163-208, 03 2018.

MILLS, J. N.; CHILDS, J. E. Ecologic studies of rodent reservoirs: their relevance for human health. **Emerg Infect Dis**, v.4, n. 4, p. 529-537, 1998.

MURPHY, M. E.; KARIWA, H.; MIZUTANI, T.; YOSHIMATSU, K.; et al. In vitro antiviral activity of lactoferrin and ribavirin upon hantavirus. **Arch Virol**, v.145, n. 8, p. 1571-1582, 2000.

MUYLAERT, R. L.; SABINO-SANTOS, G.; PRIST, P. R.; OSHIMA, J. E. F. et al. Spatiotemporal Dynamics of Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome Transmission Risk in Brazil. **Viruses**, v.11, n. 11, Oct 2019.

OLIVEIRA, S. V. D.; FONSECA, L. X.; PEREIRA, S. V. C.; CALDAS, E. P. Análise do perfil epidemiológico da hantavirose no Brasil no período de 2007 a 2012. **Revista de Patologia Tropical**, 43, n. 2, p. 131-142, 2014.

OLIVEIRA, S. V. D.; FONSECA, L. X.; PEREIRA, S. V. C.; CALDAS, E. P. Análise do perfil epidemiológico da hantavirose no Brasil no período de 2007 a 2012. **Revista de Patologia Tropical**, 43, n. 2, p. 131-142, 2014.

PEREIRA, G. W.; TEIXEIRA, A. M.; SOUZA, M. S.; BRAGA, A. D.; et al. Prevalence of serum antibodies to hantavirus in a rural population from the Southern State of Santa Catarina, Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, 45, n. 1, p. 117-119, 2012.

PETERS, C. J.; KHAN, A. S. Hantavirus pulmonary syndrome: the new American hemorrhagic fever. **Clin Infect Dis**, 34, n. 9, p. 1224-1231, 2002.

PINTO, V.L.; DE SOUSA, A.I.; DE LEMOS, E.R. Regional variations and time trends of hantavirus pulmonary syndrome in Brazil. **Epidemiol Infect**, v.142, n.10, p.2166-2171, 2014.

SABINO-SANTOS, G.; MAIA, F. G.; VIEIRA, T. M.; DE LARA MUYLAERT, R. et al. Evidence of Hantavirus Infection Among Bats in Brazil. **Am J Trop Med Hyg**, v.93, n.2, p.404-406, 2015.

SANTOS, J. P. V. D.; ADAD, S. J.; VERGARA, M. S.; MICHELETTI, A. M. R. Clinical and anatomopathological aspects of patients with hantavirus cardiopulmonary syndrome in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v.61, p. e55, 2019.

SILVA, M. V. D.; VASCONCELOS, M. J.; HIDALGO, N. T. R.; VEIGA, A. P. R.; et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome: Report of the first three cases in São Paulo, Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v.39, p. 231-234, 1997.

SILVA-VERGARA, M. L.; JÚNIOR, J. C. C.; BARATA, C. H.; CURI, V. G. M.; et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome in Uberada, Minas Gerais, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.97, n. 2, p. 783-787, 2002.

SUZUKI, A.; BISORDI, I.; LEVIS, S.; GARCIA, J.; et al. Identifying rodent hantavirus reservoirs, Brazil. **Emerg Infect Dis**, v.10, n.12, p.2127-2134, 2004.

WILLEMANN, M. C.; OLIVEIRA, S. V. Risk factors associated with hantaviriosis fatality: a regional analysis from a case-control study in Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.47, n.1, p.47-51, 2014.