Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus: Uma Revisão Sistemática da Literatura

Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome: A Systematic Review of the Literature

***Laíza Andrade Soares Diniz*[1]**
***Istefany Thalita Gomes Pereíra*[2]**
***Iago Santana Gouveia de Oliveira*[3]**
***Pâmela Fagundes Silva*[4]**
***Aucelia Cristina Soares de Belchior*[5]**

RESUMO: Hantaviroses definem uma doença zoonótica que é adquirida quando partículas são inaladas, por meio de aerossóis, contendo urina, saliva ou fezes contaminados por excretas de roedores silvestres, infectados pelos diversos genótipos de hantavírus. Está distribuída ao longo do mundo, sendo considerada uma doença emergente e uma questão importante de saúde pública. O agente causador dessa síndrome é o hantavírus (*orthohantavírus*), um vírus de RNA esférico, envelopado e de fita simples, pertencente à família *Bunyaviridae (Hantaviridae)*, que possui cerca de duas dúzias de subtipos diferentes, relatadas como agentes causadores desse distúrbio. Objetivou-se determinar quais os principais fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome cardiopulmonar por hantavírus. Efetuou-se uma revisão sistemática da literatura, com a questão de pesquisa: Quais os principais fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome cardiopulmonar por hantavírus? Os descritores em ciências da saúde utilizados foram: "Risk factors" e "Hantavirus cardiopulmonar syndrome". Os achados clínicos e laboratoriais mais comuns foram febre acima de 38,5ºC, sintomas gastrointestinais, cefaleia, mialgia, estresse respiratório, infiltrados pulmonares no exame de raio-X, linfocitose atípica, trombocitopenia, hematócrito aumentado e alterações hematológicas, além de elevação de ureia e creatinina. O período de incubação varia de 9 até 33 dias, sendo uma média entre 14 e 17 dias. Clinicamente, a doença é dividida em três estágios: a fase prodrômica, a fase cardiopulmonar e a fase de convalescência. O diagnóstico da infecção por hantavírus é realizado por meio do método sorológico e imunológico ELISA, detectando anticorpos IgM e IgG e também pelo método de reação em cadeia da polimerase (PCR). As taxas de sobrevivência dos pacientes dependem, em grande parte, do diagnóstico precoce do vírus, admissão hospitalar e pulmonar agressiva e suporte hemodinâmico em unidade de terapia intensiva para controlar as complicações. A realização de estudos em âmbito nacional é necessária para um melhor conhecimento da doença, detectando tendências e padrões, para atualizar ações preventivas a nível nacional, e avaliar o seu impacto na saúde pública. Como não há vacinas atualmente disponíveis, nem tratamentos terapêuticos específicos, a prevenção da infecção por hantavírus envolve, principalmente, práticas de gestão ambiental e campanhas educacionais.
Palavras-Chave: Hantavírus; Síndrome cardiopulmonar; Fatores de risco.

ABSTRACT: Hantaviruses define a zoonotic disease that is acquired when particles are inhaled through aerosols containing urine, saliva or feces contaminated by excreta from wild rodents infected by the different hantavirus genotypes. It is distributed throughout the world and is considered an emerging disease and an important public health issue. The causative agent of this syndrome is hantavirus (orthohantavirus), a spherical, enveloped, single-stranded RNA virus belonging to the Bunyaviridae (Hantaviridae) family, which has about two dozen different subtypes reported to cause this disorder. To determine the main risk factors for the development of hantavirus cardiopulmonary syndrome. A systematic literature review was carried out with the research question: What are the main risk factors for the development of Hantavirus cardiopulmonary syndrome? The descriptors in health sciences used were: "Risk factors" AND "Hantavirus cardiopulmonary syndrome". The most common clinical and laboratory findings were fever above 38.5ºC, gastrointestinal symptoms, headache, myalgia, respiratory stress, pulmonary infiltrates on X-ray

[1] Discente do Curso de Bacharelado em Biomedicina do Centro Universitário de Patos – UNIFIP. E-mail: laizaecit@gmail.com. ORCID: 0009-0003-7789-4399
[2] Discente do Curso de Bacharelado em Biomedicina do Centro Universitário de Patos – UNIFIP. E-mail: istefanythalita13@gmail.com
[3] Discente do Curso de Bacharelado em Biomedicina do Centro Universitário de Patos – UNIFIP. E-mail: iagosantanagouveiadeoliveira@gmail.com
[4] Discente do Curso de Bacharelado em Biomedicina do Centro Universitário de Patos – UNIFIP. E-mail: pamelafagundes239@gmail.com
[5] Orientadora, doutora, professora das Faculdades Integradas do Ceará – UNIFIC e do UNIFIP. E-mail: auceliabelchior@med.fiponline.edu.br - ORCID: 0000-0002-3379-7875- ORCID – 000-0001-8327-9147

examination, atypical lymphocytosis, thrombocytopenia, increased hematocrit and hematological changes, in addition to elevation of urea and creatinine. The incubation period varies from 9 to 33 days, with an average between 14 and 17 days. Clinically, the disease is divided into three stages: the prodromal phase, the cardiopulmonary phase and the convalescent phase. The diagnosis of hantavirus infection is performed by means of the serological and immunological ELISA method, detecting IgM and IgG antibodies and also by the polymerase chain reaction (PCR) method. Patient survival rates depend largely on early diagnosis of the virus, aggressive hospital and pulmonary admission, and intensive care unit hemodynamic support to control complications. Conducting studies at the national level is necessary for a better understanding of the disease, detecting trends and patterns, to update preventive actions at the national level, and to assess its impact on public health. As there are no vaccines currently available, nor specific therapeutic treatments, the prevention of hantavirus infection mainly involves environmental management practices and educational campaigns.
Keywords: Hantavirus; Cardiopulmonary syndrome; Risk factors.

INTRODUÇÃO

Hantaviroses definem uma doença zoonótica que é adquirida quando partículas são inaladas, por meio de aerossóis, contendo urina, saliva ou fezes contaminados por excretas de roedores silvestres, infectados pelos diversos genótipos de hantavírus. Está distribuída ao longo do mundo, sendo considerada uma doença emergente e uma questão importante de saúde pública. O agente causador dessa síndrome é o hantavírus (*orthohantavírus*), um vírus de RNA esférico, envelopado e de fita simples, pertencente à família *Bunyaviridae (Hantaviridae)*, que possui cerca de duas dúzias de subtipos diferentes, relatados como agentes causadores desse distúrbio. Cada subtipo desse vírus possui preferência de contaminação por roedores da família *Sigmodontinae*, que são uma espécie de roedores comum nos países da América do Sul e responsáveis pela transmissão da doença (PINTO JUNIOR et al., 2014; FERNANDES et al., 2019; REYES et al., 2019; MAROLI et al., 2020).

Relatos de casos publicados no Brasil, mostram que a síndrome cardiopulmonar por hantavírus afeta, primariamente, jovens adultos, masculinos, com idade média de 30 anos e a transmissão está relacionada com atividades ocupacionais, tais como agricultura, fazendeiros, veterinários, agronomistas e outras profissões relacionadas. O turismo também tem sido relacionado com a transmissão da doença. De toda forma, alterações ambientais causadas por ações humanas constituem o fator preditivo mais comum para a transmissão das hantaviroses (PINTO JUNIOR et al., 2014).

As primeiras evidências sorológicas dessa doença nas américas, foram registradas ao longo de uma epidemia de leptospirose nos anos 90, na cidade de Recife, no estado de Pernambuco no Brasil. Este país é um dos mais acometidos pela doença na América do Sul e a manifestação clínica

predominante da hantavirose é a síndrome cardiopulmonar provocada por hantavírus e a febre hemorrágica com síndrome renal (FIGUEIREDO et al., 2014; PINTO JUNIOR et al., 2014; DHEERASEKARA; SUMATHIPALA; MUTHUGALA, 2020).

Essas duas desordens estão associadas com febre com trombocitopenia aguda e alterações na permeabilidade vascular, com ambas as formas manifestando sintomas pulmonares e renais. Dados epidemiológicos apontam que a taxa de transmissão no Brasil está aumentando a cada ano, assim como, o número de variantes virais descritas (PINTO JUNIOR et al., 2014; DHEERASEKARA; MUTHUGALA, 2020).

Após a inalação de partículas contaminadas, ocorre entrada do hantavírus nas células, mediada por receptores de integrina β-3, que estão presentes na superfície de plaquetas, células endoteliais e macrófagos. Dentro dessas células, ocorre replicação viral induzindo intensa reação imune, mediada por macrófagos e linfócitos T-CD8. Os macrófagos ativados secretam citocinas pró-inflamatórias como TNF-α, IL-1 e IL-6 que levam a um aumento na permeabilidade vascular, resultando em extravasamento de fluidos dentro das cavidades corporais causando falência circulatória e respiratória. As lesões imunomediadas ao endotélio vascular e nas plaquetas levam a hemorragia, sendo essa a característica principal da infecção por hantavírus em humanos (LÓPEZ et al., 2019; MUYLAERT et al., 2019a; DHEERASEKARA; SUMATHIPALA; MUTHUGALA, 2020).

Está bem estabelecido que, mudanças ambientais bruscas, causadas na natureza por ações humanas, podem modificar todo um ecossistema, tais como desmatamento, intensa e descontrolada urbanização. Tais mudanças afetam diretamente o nicho ecológico e a estrutura das espécies, provocando migração e redução da biodiversidade, criando ambientes favoráveis para a proliferação de hospedeiros específicos, vetores e patógenos de diversas doenças zoonóticas, dentre elas, a hantavirose. O crescimento desordenado promovido pela intensa urbanização e o aumento das áreas periféricas nas cidades com baixa cobertura de saneamento, favoreceram a proliferação de roedores e sua invasão em habitações humanas, o que pode contribuir para a transmissão da doença (PINTO JUNIOR et al., 2014; FERNANDES et al., 2019).

A síndrome cardiopulmonar causada por hantavírus, é a manifestação clínica mais séria provocada por esse vírus nas Américas e é caracterizada por severo acometimento pulmonar e cardíaco que pode levar a falência respiratória e choque cardiogênico. O período de incubação varia de 9 até 33 dias, sendo uma média entre 14 e 17 dias. Clinicamente, a doença é dividida em três estágios: a fase prodrômica, a fase cardiopulmonar e a fase de convalescência (TERÇAS-TRETTEL et al., 2019a; SEREJO et al., 2020).

O diagnóstico da infecção por hantavírus é realizado por meio do método sorológico e imunológico ELISA, detectando anticorpos IgM e IgG e também pelo método de reação em cadeia da polimerase (PCR). O diagnóstico diferencial da síndrome cardiopulmonar causada por hantavírus pode ser desafiador, levando em consideração cenários nos quais epidemias de dengue e leptospirose são comuns (TERÇAS-TRETTEL et al., 2019a; SEREJO et al., 2020).

Atualmente, não há tratamento específico para o quadro clínico provocado pela infecção por hantavírus além da instituição de medidas de suporte para o paciente, como terapia de suporte para os órgãos acometidos, como reposição de fluidos para estabelecer estabilidade hemodinâmica, de preferência em unidades de terapia intensiva, manutenção da hidratação e manejo do edema cardiopulmonar para evitar falência desses órgãos (DHEERASEKARA; SUMATHIPALA & MUTHUGALA, 2020).

Levando em consideração essas informações, o presente estudo tem como objetivo explicar, a partir de uma revisão sistemática da literatura, utilizando a questão de pesquisa: "Quais os principais fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome cardiopulmonar em pacientes infectados por hantavírus?", quais os principais fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome cardiopulmonar em casos de infecções por hantavírus. Para se justificar a realização desse tipo de estudo pontua-se a necessidade de se explicar melhor a patogênese das hantaviroses e seus diagnósticos diferenciais para facilitar a prática clínica e prevenir complicações da doença, além de sua relevância para o cenário brasileiro.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura do tipo etiologia/fator de risco de caráter qualitativo, associando critérios de pesquisa claros e objetivos e relacionando informações para analisar os principais fatores de risco para o desenvolvimento de síndrome cardiopulmonar causada por hantavírus em humanos.

Revisões sistemáticas da literatura disponibilizam uma síntese sobre as principais evidências existentes na literatura relacionadas a um assunto específico, a partir da aplicação de critérios e métodos explícitos e sistematizados de busca, com análise crítica e sintética das informações selecionadas. Esse tipo de estudo é útil para integrar as principais informações de um conjunto de estudos realizados isoladamente sobre determinado assunto, podendo apresentar resultados

conflitantes ou mesmo coincidentes, além de identificar temas que necessitam de evidência, auxiliando na orientação para futuras investigações (DONATO; DONATO, 2019).

Segundo Donato e Donato (2019), os principais passos para a construção de um artigo de revisão sistemática são:

1 – Formulação da questão de pesquisa: é a partir da questão de pesquisa que é possível pontuar quais os próximos passos serão feitos ao longo do estudo, quais informações são necessárias e quais etapas serão realizadas, bem como quais estudos serão selecionados para responder o objetivo do estudo. Aqui delimitou-se a seguinte questão de pesquisa: "Quais os principais fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome cardiopulmonar em pacientes infectados por hantavírus?". Utilizou-se uma adaptação do acrônimo PICO, P: pacientes infectados por hantavírus; E: desenvolvimento de síndrome cardiopulmonar; O: fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome.

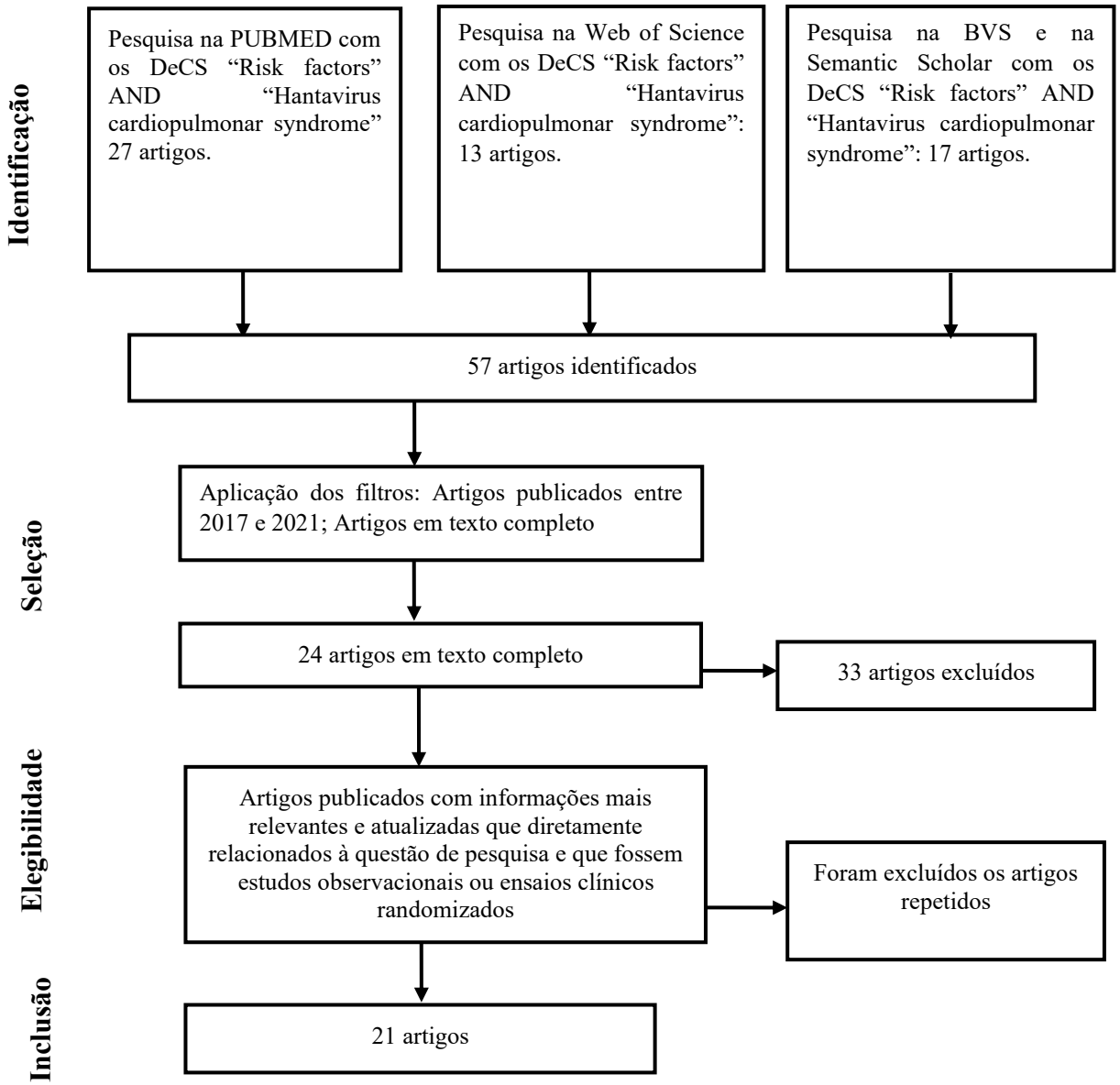
2 – Elaboração da estratégia de pesquisa: aqui deve ser desenvolvido um protocolo de investigação que especifica a questão de pesquisa a ser investigada e quais os métodos que serão empregados para efetuar a pesquisa com os objetivos claramente indicados. Termos de pesquisa e bases de dados devem ser indicados e sistematizados de forma clara e objetiva, quais os critérios de inclusão e de exclusão, como extrair e avaliar a qualidade das informações encontradas, além da estratégia para síntese de dados e quais os tipos de estudos que devem ser incluídos na pesquisa.

3 – Seleção dos critérios de inclusão e exclusão: servem para delimitar quais os estudos mais relevantes publicados e que estão relacionados com o que se deseja responder. Aqui definiu-se os seguintes critérios de inclusão: estudos observacionais (coorte, transversal ou caso-controle) ou ensaios clínicos randomizados (ECR), publicados nos últimos 5 anos e diretamente relacionados com a questão de pesquisa. Os critérios de exclusão foram artigos repetidos, antigos e não relacionados com a questão de pesquisa.

4 – Desenvolvimento da estratégia de pesquisa: aqui selecionaram-se os descritores em ciências da saúde (DECS) que seriam utilizados nas buscas nas bases de dados, os quais foram: "Risk factors" AND "Hantavirus cardiopulmonar syndrome", relacionados entre si pelo operador booleano "AND". Ambos os termos foram pesquisados nas seguintes bases de dados: Medical Publisher (PUBMED), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Web of Science.

5 – Seleção dos estudos que compõem a amostra final: utilizou-se o fluxograma da Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, bastante conhecida como recomendação PRISMA (2015) (Fluxograma 1) para especificar o passo a passo da seleção dos estudos. Ambos estudos estão indicados no Quadro 1.

Fluxograma 1: Etapas seguidas para seleção dos artigos que compõem esse estudo conforme recomendação PRISMA.



Fonte: Autoria própria, 2021

6 – Avaliação da qualidade metodológica e nível de evidência dos estudos: nessa etapa, optou-se pela utilização das Diretrizes Metodológicas do Sistema GRADE (BRASIL, 2014) para analisar o nível de evidência e qualidade metodológica dos estudos selecionados (Quadros 3 e 4).

É importante analisar a qualidade metodológica e nível de evidência dos estudos que compõem uma revisão sistemática devido a esse tipo de estudo utilizar as informações mais atualizadas e relevantes na sua construção, fornecendo um grau de recomendação sobre o tema estudado.

7 – Síntese das principais informações encontradas: realizou-se uma avaliação descritiva de cada estudo selecionado, extraindo-se os principais resultados encontrados em cada um que

estivessem diretamente relacionados com a questão de pesquisa e ambos foram sistematizados no Quadro 2.

8 – Síntese dos dados e avaliação da qualidade de evidência: os principais resultados encontrados foram relacionados, interpretados e apresentados na discussão, na qual buscou-se responder à questão de pesquisa e apresentar os principais achados identificados.

RESULTADOS

De acordo com o quadro 1, todos os estudos, N=21 (100%) são do tipo observacionais, sendo sua maioria estudos de Coorte retrospectivo. Isso pode apontar para o fato de que, uma vez que as hantaviroses fazem parte de um grupo de doenças transmitidas por roedores que foi descoberto recentemente, boa parte dos dados disponíveis para a realização dos estudos foram colhidos de um banco de dados de pacientes que haviam manifestado a doença muito tempo antes, quando ela não era ainda conhecida.

Ainda, a maior parte dos países que realizaram os estudos foram Brasil (N=11), Argentina (N=3), Chile (N=2), ambos fazendo parte da América do Sul que possui um clima mais favorável para instalação dos vetores da doença e com condições favoráveis para a transmissão das hantaviroses, o que pode apontar para o maior número de pesquisas sendo realizadas nesses países.

Quadro 1: Qualificação dos artigos selecionados conforme autores e ano de publicação, título, tipo de estudo, base de dados de publicação e país de origem.

Autores (ano)	Título do artigo	Tipo de estudo	Base de Dados	País
Angulo et al. (2017)	Serum levels of interleukin-6 are linked to the severity of the disease caused by Andes Virus	Estudo de Coorte prospectivo	BVS	Estados Unidos da América
Latronico et al. (2018)	Population-based seroprevalence of Puumala hantavirus in Finland: smoking as a risk factor	Estudo de Coorte retrospectivo	BVS	Finlândia
Muylaert et al. (2019)	Spatiotemporal Dynamics of Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome Transmission Risk in Brazil	Estudo de Coorte retrospectivo	BVS	Brasil
Prist et al. (2016)	Landscape, Environmental and Social Predictors of Hantavirus Risk in São Paulo, Brazil	Estudo de Coorte retrospectivo	BVS	Brasil

Prist, Uriarte, Fernandes & Metzger (2017)	Climate change and sugarcane expansion increase Hantavirus infection risk	Estudo de Coorte retrospectivo	BVS	Brasil
Vadell,Carbajo, Cueto,Villafañe (2019)	Hantavirus Pulmonary Syndrome Risk in Entre Ríos, Argentina	Estudo de Coorte retrospectivo	BVS	Argentina
Vial et al. (2019)	Sociodemographic risk factors of hantavirus cardiopulmonary syndrome	Estudo de Coorte retrospectivo	BVS	Chile
Alonso et al. (2019)	Epidemiological description, casefatality rate, and trends of Hantavirus Pulmonary Syndrome: 9 years of surveillance in Argentina	Estudo de Coorte retrospectivo	Pubmed	Argentina
Escalera-Antezana et al. (2019)	Orthohantavirus pulmonary syndrome in Santa Cruz and Tarija, Bolivia, 2018	Estudo de Coorte transversal retrospectivo	Pubmed	Bolívia
Fernandes et al. (2019)	Seroprevalence of rodent-borne viruses in Afro-descendent communities in Brazil	Estudo de Coorte prospectivo	Pubmed	Brasil
Fernandes et al. (2020)	A Retrospective Survey of Rodent-borne Viruses in Rural Populations of Brazilian Amazon	Estudo de Coorte retrospectivo	Pubmed	Brasil
Maleki et al. (2019)	Serum Markers Associated with Severity and Outcome of Hantavirus Pulmonary Syndrome	Estudo de Coorte retrospectivo	Pubmed	Suécia
Nugent & Alexander (2018)	Hantavirus pulmonary syndrome in Texas: An update covering years 1993 through 2016	Estudo de Coorte retrospectivo	Pubmed	Texas
Oliveira et al. (2015)	Hantavirus pulmonary syndrome in a highly endemic area of Brazil	Estudo de Coorte retrospectivo	Pubmed	Brasil
Terças-Trettel et al. (2019)	Hantavirus pulmonary syndrome in children: case report and case series from an endemic area of Brazil	Estudo transversal	Pubmed	Brasil
Vieira et al. (2016)	Serological evidence of hantavirus infection in na urban area in Mato Grosso State, Brazil	Estudo de Coorte retrospectivo	Pubmed	Brasil
Badra et al. (2012)	A retrospective serologic survey of hantavirus infections in the county of Cássia dos Coqueiros, São Paulo, Brazil	Estudo de Coorte retrospectivo	Web of Science	Brasil
Elkhoury et al. (2012)	Hantavirus pulmonary syndrome: prognostic factors for death in reported cases in Brazil	Estudo de Coorte retrospectivo	Web of Science	Brasil
Ferro et al. (2020)	Hantavirus pulmonary syndrome outbreaks associated with climate variability in Northwestern Argentina, 1997–2017	Estudo de Coorte retrospectivo	Web of Science	Argentina

Palma, Polop, Owen, Mills (2012)	Ecology of rodent-associated hantaviruses in the Southern cone of south america: argentina, chile, Paraguay, and uruguay	Estudo transversal descritivo	Web of Science	Chile
Souza,Machado, Figueiredo & Boft (2011)	Serosurvey of hantavirus infection in humans in the border region between Brazil and Argentina	Estudo de Coorte prospectivo	Web of Science	Brasil

Fonte: Autores, 2021

De acordo com as informações apresentadas no quadro 2, pode-se inferir que os principais fatores preditivos para a mortalidade por infecção por hantavírus são o acometimento pulmonar, com insuficiência respiratória aguda, infiltrado pulmonar bilateralmente e a necessidade de ventilação mecânica.

Além disso, os principais fatores de risco para a transmissão humana de espécies de hantavírus estão diretamente relacionados com a instalação e disseminação dos roedores vetores da doença e tal transmissão é facilitada com a associação de fatores ambientais, com padrão de chuva, presença de rios, lixo, vegetação e umidade propícias para as espécies de ratos transmissores. A população rural mostrou-se com maior risco de infecção da doença.

Quadro 2: Principais achados relacionados com os fatores preditivos para o desenvolvimento da síndrome cardiopulmonar desencadeada pela infecção por hantaviroses.

Autor(ano)	Principais fatores preditivos para o desenvolvimento da síndrome cardiopulmonar por hantavírus
Angulo et al. (2017)	▪ TNF-α, IFN-y, IL-10 e IL-6 estão relacionados com a severidade da doença causada pelo Andes vírus e foram identificados em pacientes que desenvolveram doença mais severa, com síndrome cardiopulmonar. Assim, os níveis séricos dessas citocinas no momento da admissão hospitalar podem ser úteis para identificar a progressão da doença induzida pelo Andes vírus. ▪ Os principais fatores clínicos da doença são febre, sintomas gastrointestinais, dor de cabeça, mialgia, dificuldade respiratória, infiltrações na radiografia de tórax, deslocamento de sangue, linfocitose atípica, trombocitopenia, aumento do hematócrito. Associando os critérios clínicos com os laboratoriais, é possível estabelecer o diagnóstico da doença.
Latronico et al. (2018)	▪ O tabagismo crônico esteve significativamente associado com a positividade para o Puumala hantavírus (PUUV). Em casos de alta carga de tabaco diária, essa relação foi ainda mais proeminente. Além disso, hipertensão crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica estiveram associados com a soropositividade para o PUUV. A infecção entre agricultores foi mais relevante quando comparada ao grupo amostral analisado. ▪ A infecção por esse tipo de hantavírus está associada com o risco de desenvolvimento de linfoma, infarto agudo do miocárdio e derrame, podendo haver interação e modificação da integridade das células endoteliais e epiteliais nos sistemas pulmonar e cardíaco.
Muylaert et al. (2019)	▪ Quantidades excessivas de mata nativa e de cana-de-açúcar, associados com a temperatura, foram os fatores mais importantes que influenciam o aumento do risco de infecção por hantavírus. A população em risco (trabalhadores rurais) e a diversidade de roedores hospedeiros também tiveram um efeito positivo sobre o risco de hantaviroses, com uma maior probabilidade de exposição a patógenos. Regiões com chuvas abundantes também podem favorecer a disseminação de roedores e aumentar as taxas de infecção.
Prist et al. (2016)	▪ A mudança ambiental, climática e da vegetação, com aumento da frequência de chuvas e da temperatura impulsionadas pelo homem pode promover o risco de transmissão por hantavírus, aumentando o número de hábitats para espécies de roedores generalistas que servem como o principal hospedeiro do vírus.

	▪ O clima também pode afetar a dinâmica da população de roedores e a sobrevivência do hantavírus, além de uma série de fatores sociais que também pode influenciar a probabilidade de transmissão da síndrome cardiopulmonar causada por hantavírus (SCPH) para humanos. A análise desses critérios pode favorecer o conhecimento de fatores preditivos para possíveis desfechos clínicos e auxiliar o desenvolvimento de estratégias para políticas de saúde pública para o controle da doença.
Prist, Uriarte, Fernandes & Metzger (2017)	▪ Altas temperaturas e a transformação de vegetação nativa para agricultura, particularmente o cultivo da cana-de-açúcar, podem alterar a quantidade de espécies de roedores que servem como o principal reservatório para a transmissão de hantavírus responsáveis por causar a síndrome cardiopulmonar causada por hantavírus (SCPH). ▪ As mudanças ambientais provocadas por ações humanas podem também favorecer a disseminação de roedores e a transmissão das hantaviroses responsáveis por causar a síndrome cardiopulmonar por hantavírus.
Vadell, Carbajo, Massa, Cueto &Villafañe (2019)	▪ O risco de infecção por hantavírus com o posterior desenvolvimento da síndrome cardiopulmonar por hantavírus (SCPH) está associado com atividades ocupacionais e ocupacionais em ambientes naturais e rurais. ▪ Fatores como clima, vegetação, ambiente, população do reservatório, tipo de hábitat, precipitação de chuvas, temperatura da região e as características dos roedores da comunidade são fortes aspectos relacionados com a cadeia de transmissão e risco da doença. A ocorrência de hantaviroses esteve relacionada com a cobertura vegetal e a presença de rios ao redor da região.
Vial et al. (2019)	▪ A associação positiva esperada entre abundância de reservatório de roedores e risco aumentado de transmissão é explicada pelo aumento da probabilidade resultante da transmissão de vírus entre roedores, o que leva a um aumento no número de roedores infectados e, portanto, a um aumento no risco de infecção para os humanos. ▪ Com isso, aglomerados de pessoas próximos a regiões com fatores propícios para o estabelecimento e disseminação de roedores são importantes fatores de risco para a infecção por hantavírus.
Alonso et al. (2019)	▪ A síndrome cardiopulmonar causada por hantavírus está associada com maiores taxas de mortalidade e é considerada uma das doenças virais mais letais conhecidas. Um dos principais fatores responsáveis pela disseminação da doença são condições climáticas e ambientais favoráveis para a disseminação de seus hospedeiros e da facilidade do contato e da interação dos mesmos com os seres humanos. ▪ Os aspectos clínicos observados nessa doença variam de moderado a severo, normalmente evoluindo com a necessidade de hospitalização da maioria pacientes infectados. A redução dos casos de mortalidade por hantavírus está relacionada com a experiência médica acumulativa no tratamento de suporte para essa patologia e com a melhora da tecnologia para a assistência respiratória.
Escalera-Antezana et al. (2019)	▪ O grupo populacional mais susceptível a adquirir a infecção pelo hantavírus são os agricultores e trabalhadores rurais, devido ao meio de trabalho também fornecer os fatores necessários para a propagação dos roedores responsáveis por transmitir a doença. ▪ Todas as espécies de orthohantavírus conhecidas capazes de causar doença estão associadas com hospedeiros roedores. Os sintomas mais comuns pela infecção por hantavírus são febre, náuseas e vômitos, fadiga, calafrios, dor abdominal, tontura e diarreia. Quando os sintomas evoluem, a probabilidade de desenvolver a síndrome cardiopulmonar aumenta e cuidados em unidade de terapia intensiva e suporte ventilatório são necessários para estabilização do quadro clínico dos pacientes.
Fernandes et al. (2019)	▪ A vulnerabilidade social e as condições precárias dos grupos quilombolas culminam em uma predisposição dessas pessoas em adquirirem a infecção pelo hantavírus, especialmente aqueles que vivem em áreas rurais trabalhando com atividades agrícolas. A falta de acesso ao saneamento básico e a degradação do meio ambiente poderiam contribuir para o surgimento de doenças infecciosas nesta população. ▪ Assim, há necessidade de implementação de medidas para melhorar acesso à saúde por meio de assistência médica, saneamento básico e o uso sustentável dos recursos ambientais, o que pode fornecer melhorias às suas condições de saúde.
Fernandes et al. (2020)	▪ Regiões com uma vasta diversidade de vegetação, chuvas abundantes, umidade e ecossistemas densos fornecem os fatores necessários para a instalação e disseminação de roedores responsáveis por transmitir as hantaviroses.
Maleki et al. (2019)	▪ Pacientes com síndrome cardiopulmonar causada por hantavírus (SCPH) apresentaram aumento dos níveis séricos de marcadores associados com a inflamação, dano intestinal

	e translocação microbiana. Pacientes com desfecho fatal apresentaram níveis mais elevados de interleucina 6 (IL-6), IL-10, interferon-γ, ligante indutor de apoptose relacionado ao fator de necrose tumoral solúvel e proteína de ligação de ácido graxo intestinal (I-FABP) do que os sobreviventes. ▪ Os níveis de fator de complemento 5/5a foram maiores nos sobreviventes em comparação com os casos fatais. A IL-6 e a I-FABP, este último um marcador para danos intestinais, foram por análises multivariadas identificadas como marcadores independentes associados à gravidade da doença e desfechos fatais para os pacientes, respectivamente.
Nugent & Alexander (2018)	▪ Os testes laboratoriais revelaram leucocitose, um aumento da porcentagem de bandas de neutrófilos, hemoconcentração, trombocitopenia, aumento da creatinina com lesão renal aguda variável, febre e imagens de raio-x evidenciando edema intersticial e alveolar nos casos de infecção por hantavírus com evolução para a síndrome cardiopulmonar. ▪ A infecção é facilitada pela interação entre roedores e humanos e condições que favoreçam a exposição de pessoas com excreções de ratos transmissores de hantaviroses, tais como mau saneamento e acúmulo de lixo.
Oliveira et al. (2015)	▪ A síndrome cardiopulmonar por hantavírus é uma doença transmitida por roedores com alto índice de mortalidade mais frequentemente relatada no Brasil, tendo sua maioria dos casos em Santa Catarina. Acomete predominantemente trabalhadores rurais, homens, em seus anos produtivos. ▪ Manifestações do trato gastrointestinal, dispneia, insuficiência respiratória aguda, insuficiência renal, aumento nos níveis séricos de creatinina e de ureia, aumento do hematócrito e a presença de infiltrado intersticial respiratório são os achados mais comumente encontrados em pacientes infectados por hantavírus com desfecho fatal. Caso tais sintomas não sejam controlados, o quadro evolui com acometimento cardiopulmonar, gerando a síndrome.
Terças-Trettel et al. (2019)	▪ No período compreendido entre 1999 a 2018, houve 32 casos confirmados por meio de exame sorológico ELISA de síndrome cardiopulmonar por hantavírus (SCPH) em crianças, com taxa de mortalidade de 34.4%. ▪ A possibilidade de infecção por hantavírus em crianças com a manifestação de doença febril aguda associada a insuficiência respiratória deve ser considerada principalmente em áreas endêmicas reconhecidas. Os sintomas mais prevalentes nas crianças com SCPH foram febre, dispneia, insuficiência respiratória aguda, tosse, cefaleia e dor abdominal. O achado radiológico mais importante foi o de infiltrado pulmonar difuso
Vieira et al. (2016)	▪ No Brasil, o Mato Grosso (MT) possui a maior parte dos casos de síndrome cardiopulmonar causada por hantavírus (SCPH). Associou-se a prevalência dos casos de transmissão da doença com a realização de atividades agrícolas. Os seres humanos são normalmente infectados por meio de secreções (fezes, urina e saliva) dos roedores hospedeiros.
Badra et al. (2012)	▪ A proximidade de residências urbanas a áreas de atividades agrícolas associada com condições climáticas e ambientais favoráveis para a instalação de roedores pode ser um importante fator preditor para a infecção humana por hantaviroses, facilitando o contato dos seres humanos com excretas dos roedores.
Elkhoury et al. (2012)	▪ A síndrome do desconforto respiratório agudo e a necessidade de suporte respiratório mecânico foram associados ao risco de morte de pacientes infectados por hantavírus. Ao se excluir essas duas variáveis do modelo, dispneia, hemoconcentração, insuficiência renal, manifestações hemorrágicas e infiltrado pulmonar bilateral foram associados a um maior risco de morte dos pacientes.
Ferro et al. (2020)	▪ A variabilidade climática característica do ambiente, juntamente com a precipitação de chuvas e a vegetação presente são responsáveis pelo estabelecimento e pela disseminação dos roedores responsáveis por transmitirem o hantavírus. ▪ O desenvolvimento de insuficiência respiratória grave com a necessidade de ventilação mecânica é o principal fator preditivo para a mortalidade dos pacientes infectados por hantavírus que desenvolveram a síndrome cardiopulmonar.
Palma, Polop, Owen & Mills (2012)	▪ A densidade populacional de roedores costuma ser maior próxima a hábitats próximos a regiões de urbanização. Tal fato se intensifica quando as condições climáticas, ambientais e alimentares favorecem a instalação de roedores em locais próximos a zonas urbanas. As modificações humanas causadas ao ambiente também podem favorecer a disseminação de roedores.
Souza, Machado,	▪ A ocupação mais frequentemente identificada com anticorpos contra o hantavírus foi a de lavrador, com agricultores e trabalhadores rurais. A infecção e manifestação dos

Figueiredo & Boft (2011)	sintomas está diretamente relacionada com a quantidade de partículas virais com as quais os seres humanos tenham contato, sendo que, quanto maior essa carga viral, maior a probabilidade de desenvolvimento de sintomas e de evolução para comprometimento cardiopulmonar. ▪ A patogênese da SCPH é mediada por ativação do sistema imune e pela resposta inflamatória por meio das citocinas, aumentando a permeabilidade celular a provocando lesões em órgãos-alvo.

Fonte: Autores, 2021.

De acordo com o quadro 3, todos os estudos selecionados para formar a presente pesquisa eram do tipo observacional, sendo eles N=16 (76%) estudos de Coorte retrospectivo, N=3 (14%) estudos de Coorte prospectivos e apenas N=2 Estudos transversais, não tendo sido identificados ensaios clínicos randomizados relacionados com o tema.

Ambos os estudos podem ter sua qualidade metodológica e nível de evidência classificados pelas diretrizes do sistema Grade, que nesse caso, devem ser analisados quanto aos fatores que aumentam a qualidade de evidência, a citar: elevada magnitude de efeito, fatores de confusão residuais que aumentam a confiança na estimativa e gradiente dose-resposta.

Além disso, não foram identificadas limitações nos estudos observacionais selecionados para o presente estudo. Assim, houve seleção adequada dos participantes para a realização dos estudos (pacientes infectados por hantavírus), assim como ausência de mascaramento (ambos os pacientes observados nos estudos manifestaram sintomas relacionados com infecção por hantavírus) e houve êxito no controle dos fatores de confusão (os fatores preditivos e prognósticos foram corretamente identificados e houve correto seguimento dos dados dos pacientes que fizeram parte da pesquisa).

Quadro 3: Classificação da qualidade de evidência dos estudos observacionais selecionados para formar a amostra final dessa pesquisa conforme diretrizes do sistema GRADE.

Autores(ano)	Elevada magnitude de efeito	Fatores de confusão residuais	Gradiente dose-resposta	Nível de evidência conforme critérios do Sistema GRADE
Angulo et al. (2017)	Presente	Acurado	Presente	Alto
Latronico et al. (2018)	Presente	Acurado	Presente	Alto
Muylaert et al. (2019)	Presente	Acurado	Presente	Alto
Prist et al. (2016)	Presente	Acurado	Presente	Alto
Prist, Uriarte, Fernandes & Metzger (2017)	Presente	Acurado	Presente	Alto
Vadell, Carbajo, Massa, Cueto &Villafañe (2019)	Presente	Acurado	Presente	Alto
Vial et al. (2019)	Presente	Acurado	Presente	Alto
Alonso et al. (2019)	Presente	Acurado	Presente	Alto
Escalera-Antezana et al. (2019)	Presente	Acurado	Presente	Alto
Fernandes et al. (2019)	Presente	Acurado	Presente	Alto
Fernandes et al. (2020)	Presente	Acurado	Presente	Alto

Maleki et al. (2019)	Presente	Acurado	Presente	Alto
Nugent, Alexander (2018)	Presente	Acurado	Presente	Alto
Oliveira et al. (2015)	Presente	Acurado	Presente	Alto
Terças-Trettel et al. (2019)	Presente	Acurado	Presente	Alto
Vieira et al. (2016)	Presente	Acurado	Presente	Alto
Badra et al. (2012)	Presente	Acurado	Presente	Alto
Elkhoury et al. (2012)	Presente	Acurado	Presente	Alto
Ferro et al. (2020)	Presente	Acurado	Presente	Alto
Palma, Polop, Owen & Mills (2012)	Presente	Acurado	Presente	Alto
Souza, Machado, Figueiredo, Boft (2011)	Presente	Acurado	Presente	Alto

Fonte: Autores, 2021.

DISCUSSÃO

Anteriormente conhecido como Hantavirus, o gênero *Orthohantavirus* faz parte de uma das 12 famílias conhecidas da ordem *Bunyavirales (bunyaviridae)* – a família Hantaviridae. A forma como a terra é usada na agricultura e as mudanças provocadas nela podem influenciar na disseminação e propagação de doenças infectocontagiosas, especialmente as zoonóticas emergentes, como a doença por hantavírus, que é causada por um conjunto variado de genótipos de orthohantavirus, da família hantaviridae (bunyaviridae), altamente virulentos para a espécie humana (ESCALERA-ANTEZANA et al., 2019; MALEKI et al., 2019; MUYLAERT et al., 2019; TERÇAS-TRETTEL et al., 2019; VADELL et al., 2019).

O paradigma sobre a especificidade vírus-hospedeiro não se aplica corretamente para as hantaviroses na América do Sul, tendo em vista que existem pelo menos três espécies de orthohantavírus conhecidas que são capazes de causar doenças em humanos no Brasil (ortohantavírus dos Andes – ANDV, andes vírus; Laguna Negra orthohantavírus – LANV; e o orthohantavírus do Rio Mamoré – RIOMV, uma variante da LANV) e ambos esses vírus podem ser encontrados em mais de 20 espécies de roedores na América do Sul, com considerável sobreposição de alcance entre alguns deles. Na região do Brasil, outras duas espécies de hantavírus são responsáveis pela infecção em humanos, o Araraquara vírus (ARAV), é a forma dominante no cerrado brasileiro, e o Juquitiba vírus (JUQV), sendo a forma dominante na mata Atlântica. Ambas as formas possuem uma elevada virulência nos humanos (BADRA et al., 2012; PRIST et al., 2017; ALONSO et al., 2019; ESCALERA-ANTEZANA et al., 2019; FERNANDES et al., 2019; MUYLAERT et al., 2019).

As diferentes espécies de vírus pertencentes a essa família causam duas síndromes nos humanos: a síndrome cardiopulmonar causada por hantavírus e a febre hemorrágica com síndrome renal. Nas américas, principalmente no Brasil, essa doença manifesta-se classicamente em humanos como uma forma de síndrome cardiopulmonar, sendo considerada um grave problema de saúde pública devido às suas altas taxas de mortalidade e custos gastos no sistema público de saúde. As hantaviroses classificam-se como doenças endêmicas emergentes nas américas (PRIST et al., 2017; MALEKI et al., 2019; MUYLAERT et al., 2019; TERÇAS-TRETTEL et al., 2019; VADELL et al., 2019; FERRO et al., 2020).

Altas temperaturas, associadas com a conversão da vegetação nativa para áreas de agricultura, com cultivo de cana de açúcar podem alterar a abundância de espécies de roedores que atuam como o principal hospedeiro para as espécies de hantavírus, aumentando o risco de transmissão da doença para os humanos. A temperatura de um ambiente possui efeitos positivos no risco de doença por afetar a população de roedores presentes e o tempo de permanência de vírus viável para infecção em humanos. Variabilidade climática e eventos climáticos extremos possuem impacto profundo nas doenças infectocontagiosas, provocando desde flutuações na temperatura e precipitação de chuvas influenciando ambos os agentes infecciosos (como protozoários, vírus e bactérias) e seus agentes transmissores (como insetos, mosquitos e roedores), bem como as condições ambientais de um dado local (VIEIRA et al., 2016; PRIST et al., 2017; FERRO et al., 2020).

Deve-se pontuar que a síndrome cardiopulmonar causada por hantavírus está fortemente associada com as condições climáticas de uma região. Fatores ambientais relacionados com a cadeia de transmissão da doença incluem cobertura de vegetação, uso da terra para atividades agrícolas, tais como cultivo de cana de açúcar, podem afetar a incidência da doença alterando as interações dos animais com o ambiente, abundância de roedores, padrão de estabelecimento de hospedeiros, vetores e ocupação humana nas regiões mais susceptíveis. Temperaturas adequadas e agricultura estabelecida fornecem condições propícias para o estabelecimento e desenvolvimento das espécies de roedores responsáveis por transmitir hantaviroses aos humanos (VIEIRA et al., 2016; PRIST et al., 2016; PRIST et al., 2017; FERRO et al., 2020).

Dentre os fatores de risco para infecção por hantavírus humano, destacam-se a exposição direta ao sangue, saliva, excretas de roedores hospedeiros, geralmente da família sigmodonthinae, podendo ser consequência de contato em atividades agrícolas, rotineiras ou de lazer. Plantações de cana-de-açúcar, pastagem e plantações de eucalipto podem predispor à instalação de roedores, tendo em vista que eles se adaptam a diferentes hábitats, que por sua vez propagam a doença caso contaminados, podendo aumentar os casos da doença. Aglomerados urbanos próximos a áreas

agrícolas ou vegetação nativa também representam um grande risco de contaminação. Ambos esses fatores estão diretamente relacionados com o risco de doença e com o número de casos, além do risco de desenvolvimento da síndrome cardiopulmonar (VIEIRA et al., 2016; ALONSO et al., 2019; MUYLAERT et al., 2019; FERRO et al., 2020).

A dinâmica de transmissão do hantavírus para humanos é complexa e envolve diversos fatores. Inicialmente, o roedor hospedeiro precisa estar instalado em um determinado local com um certo limite de abundância desses animais. A partir disso, deve ocorrer o contato dos humanos com partículas virais excretadas pelos roedores em substratos, como por exemplo o solo, vegetação ou mesmo fontes de alimento, que necessitam ser inaladas ou ingeridas sobre condições ambientais específicas, infectando humanos pela inalação dessas partículas virais, que podem estar presentes em saliva, urina ou fezes dos roedores infectados. Com isso, humanos suscetíveis desenvolvem a doença e se apresentam com sinais e sintomas clínicos característicos da doença, que deve ser diagnosticada como doença por hantavírus, devendo-se enviar relatório obrigatório ao Ministério da Saúde (PRIST et al., 2016; PRIST et al., 2017; FERNANDES et al., 2019; MALEKI et al., 2019; MUYLAERT et al., 2019; VADELL et al., 2019).

A cadeia de transmissão de hantaviroses para os humanos requer que os seguintes quatro fatores interajam entre si: a presença de um roedor infectado; uma certa abundância de reservatório populacional de roedores para proliferar a infecção em toda a população de roedores; condições climáticas adequadas para a proliferação de roedores e do vírus, permitindo a presença do vírus no ambiente e sua impregnação no ambiente pela eliminação dos roedores e uma população humana susceptível à infecção por hantavírus. Devido a esses fatores, a transmissão de SCPH em humanos é considerada um evento raro no Brasil, com baixo número de casos notificados a cada ano. Entretanto, é considerada uma doença emergente, com grande potencial de se estabelecer com grave problema de saúde pública no futuro (PRIST et al., 2016; PRIST et al., 2017; FERNANDES et al., 2019; MUYLAERT et al., 2019; VADELL et al., 2019).

Áreas com grandes quantidades de pessoas em situação de risco para adquirir a doença, como trabalhadores rurais, aglomerados urbanos próximos a áreas de vegetação, grandes proporções de trabalhadores rurais, zonas com níveis moderados a elevados de chuva, associado com más condições sanitárias tenham maiores incidências de risco de doença por hantavírus, devido à maior probabilidade de exposição aos patógenos. As populações de roedores e a viabilidade do vírus se beneficiam com situações como essa e ambos possuem preferência por temperaturas moderadas. Partículas de hantavírus podem permanecer viáveis para infecção por semanas, dependendo da temperatura, umidade e a associação com proteínas protetoras, o que

limita o impacto do aumento da diversidade do hospedeiro na transmissão interespécies (MUYLAERT et al., 2019).

Tendo em vista a grande biodiversidade do Brasil, existem diversas espécies que podem atuar como hospedeiras, que possuem diferentes hábitos e requisitos de habitat. A região do país que mais reportou casos dessa doença foram áreas no Norte, especialmente em áreas com alta cobertura de floresta nativa. Nesses locais, a relação entre a quantidade de floresta e o risco de doença por hantavírus foi consistente e relevante (MUYLAERT et al., 2019).

Mapeamento de áreas onde espécies hospedeiras de hantavírus estão distribuídos e podem concentrar diferentes genótipos é uma prioridade de vigilância sanitária, como forma de impedir a disseminação de roedores capazes de contrair e propagar a doença. Foi observado que investigações acerca do risco dessa doença em regiões muito grandes, como é o caso do Brasil, são escassas e necessitam de maior explicação no intuito de promover medidas educacionais, sanitárias e preventivas adequadas (MUYLAERT et al., 2019).

A síndrome cardiopulmonar causada por hantaviroses (SCPH) está associada com fatores ambientais e climáticos específicos e com as características panorâmicas e comunitárias das populações dos roedores responsáveis pela transmissão da doença. Com isso, alguns aspectos se relacionam com o risco de desenvolver a SCP, tais como abundância do reservatório, tipo de hábitat, precipitação de chuvas, temperatura e atividades humanas ocupacionais. A explicação e a relação existente entre a quantidade de roedores em uma população consistem na transmissão interpopulacional entre os mesmos, que contribui para contaminação de severos roedores com o vírus, levando em consideração a rapidez da reprodução nessas espécies, o que aumenta o risco de transmissão para humanos (VADELL et al., 2019).

Associação de precipitação de chuvas, mudanças climáticas e na temperatura de determinado local podem predispor à instalação e reprodução de roedores, fornecendo condições propícias para a continuação da cadeia de transmissão das hantaviroses nas populações de roedores e, como consequência, infecção para os humanos. Entretanto, chuvas excessivas ou temperaturas muito extremas podem desfavorecer tais condições (ESCALERA-ANTEZANA et al., 2019; VADELL et al., 2019).

A transmissão do hantavírus pode ser maior em temperaturas úmidas, hábitats sombreados e com climas amenos, uma vez que essas condições são favoráveis para a permanência e sobrevida de carga viral ativa fora dos hospedeiros, eliminadas pelas fezes, urina, sangue ou saliva dos roedores que, ao entrar em contato com os humanos, perpetuam a cadeia de infecção das hantaviroses (ESCALERA-ANTEZANA et al., 2019; VADELL et al., 2019).

A probabilidade de ocorrência da SCPH está associada com regiões próximas a rios e cobertos por vegetação, relacionados com a habitação e proliferação de roedores. Em estudo de coorte retrospectivo realizada na região de Entre Rios, na argentina, foi constatado que a maioria dos pacientes que desenvolveram a SCPH tinham ocupações envolvidas com trabalho rural, pesca e lenha, com moradia em assentamentos temporários e precários localizados próximos a florestas, perto de rios e riachos, o que propicia um contato próximo com roedores selvagens e outros patógenos transmitidos por roedores. Além disso, condições precárias de vida, pobreza, baixos níveis socioeconômicos podem aumentar a fatalidade dessa doença, levando em consideração a dificuldade aos acessos de saúde, diagnóstico e tratamento precoce da doença (SOUZA et al., 2011; ELKHOURY et al., 2012; VADELL et al., 2019).

A doença causada pelo agente etiológico da espécie orthohantavírus dos Andes (ANDV, andes vírus) é mais comum na região do Chile e sul da Argentina e pode produzir extravasamento de plasma, aumentando a permeabilidade vascular e possui uma alta taxa de letalidade, principalmente devido às manifestações clínicas causadas, tais como insuficiência respiratória, edema pulmonar e disfunção miocárdica, além de hipoperfusão e choque ou mesmo morte. O curso e o resultado da doença podem ser influenciados por fatores sociodemográficos, imunológicos e genéticos do hospedeiro humano (ANGULO et al., 2017; ALONSO et al., 2019; MALEKI et al., 2019; VIAL et al., 2019; FERRO et al., 2020).

Dentre os principais sinais e sintomas causados pelo andes vírus, destacam-se os respiratórios e circulatórios (tosse, dispneia, taquipneia e choque), hepáticos (hepatomegalia, elevação de enzimas hepáticas), renais (elevados níveis de creatinina, oligúria ou anúria e falência renal), manifestações hemorrágicas (hiperemia conjuntival, petéquias, púrpuras, hemoptise, melena, epistaxe), sintomas gastrointestinais (dor abdominal, vômitos, diarreia), manifestações neurológicas (síndrome confusional, convulsões, encefalites, meningite, fotofobia e dor retro ocular (ALONSO et al., 2019).

A infecção pelo ANDV tem um período de incubação variável entre 10 a 40 dias, sendo uma média de 18 dias, seguindo-se por uma fase prodrômica de 2 a 6 dias de duração, caracterizada por febre, mialgias e cefaleia, além de poder incluir sintomas gastrointestinais como dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. Assim, em uma proporção significativa dos casos, ela se apresenta com uma fase cardiopulmonar com insuficiência respiratória de início agudo, associada com dispneia e tosse, que é causada por infiltração de plasma nos pulmões a nível alveolar, gerando edema pulmonar. Além disso, o andes vírus é o único tipo capaz de transmissão pessoa-pessoa dentre todos os registrados (ALONSO et al., 2019; ESCALERA-ANTEZANA et al., 2019; MALEKI et al., 2019; VIAL et al., 2019; FERRO et al., 2020).

O mecanismo fisiopatológico das hantaviroses está relacionado com a ativação da resposta do sistema imune, com as citocinas desempenhando um papel fundamental na evolução da doença, provocando mudanças na permeabilidade vascular, quando em comparação com a replicação viral e lesão celular. Atualmente, não existem vacinas, imunoterápicos ou drogas para o tratamento específico ou preventivo da síndrome cardiopulmonar causada por hantavírus (ANGULO et al., 2017).

Nas infecções pelo andes vírus, foi constado que a presença de marcadores inflamatórios (citocinas pró-inflamatórias), tais como TNF-α, IFN-y, IL-1, IL-10 e IL-6 estiveram significativamente aumentados nos pacientes internados, sendo que níveis elevados de IL-6 e de TNF- α foram identificados nos indivíduos que desenvolveram formas graves da doença, estando relacionados com doença inflamatória sistêmica, com aumento da permeabilidade vascular, resultando em edema pulmonar e em efeito inotrópico negativo. Assim, níveis elevados de IL-6 configuram-se como um forte preditor de severidade de desfechos clínicos na síndrome cardiopulmonar causada pelo andes vírus. Em contrapartida, as células T regulatórias produzem as citocinas imunossupressoras IL-10 e TGF-β que desempenham um papel importante na regulação da resposta imune e limitam a imunopatologia induzida pela infecção pelo hantavírus (ANGULO et al., 2017; ALONSO et al., 2019; MALEKI et al., 2019).

As taxas de sobrevivência dos pacientes dependem fortemente do reconhecimento dos sinais e sintomas da doença, levando em conta a história clínica e epidemiologia do paciente, diagnóstico precoce da doença, admissão hospitalar e suporte hemodinâmico em unidade de terapia intensiva para evitar complicações e manter os pacientes estáveis (ANGULO et al., 2017; FERRO et al., 2020).

A infecção leve pelo andes vírus é caracterizada por doença febril com sintomas inespecíficos, tais como dor de cabeça, mialgias, calafrios, sintomas gastrointestinais e pouco ou nenhum comprometimento respiratório. Nos casos graves, ocorre rápida disfunção pulmonar progressiva, podendo gerar edema pulmonar com necessidade de suprimento externo de oxigênio, ventilação mecânica e intubação e uso de drogas vasoativas. Caso não controlado, pode haver evolução para choque cardiogênico e morte. Os achados clínicos e laboratoriais mais comuns foram febre acima de 38,5ºC, sintomas gastrointestinais, cefaleia, mialgia, estresse respiratório, infiltrados pulmonares no exame de raio-X, linfocitose atípica, trombocitopenia, hematócrito aumentado e alterações hematológicas, além de elevação de ureia e creatinina (OLIVEIRA et al., 2015; ANGULO et al., 2017; NUGENT; ALEXANDER, 2018; ALONSO et al., 2019; MALEKI et al., 2019; FERRO et al., 2020).

Em estudo de coorte retrospectivo realizado no Chile, foi verificado uma associação de desenvolvimento das formas graves da doença cerca de 5 vezes maior em pacientes com ascendência europeia quando comparados com pacientes ameríndios. Os fatores relacionados com o condicionamento da intensidade da filtração de plasma nos alvéolos, edema pulmonar e depressão miocárdica estão associados com fatores genéticos, imunológicos, imunomediadores inflamatórios e carga viral (VIAL et al., 2019).

A forma de hantavírus mais comum nas regiões do norte e central da Europa e na Ásia é o puumala orthohantavírus (PUUV - Puumala vírus) sendo que os seres humanos infectados com o vírus podem desenvolver febre hemorrágica com síndrome renal aguda (FHSR), sendo essa sua apresentação clínica mais comum, podendo variar desde a forma assintomática até formas mais graves. Nas formas mais graves, internação, diálise e cuidados intensivos prolongados são necessários para estabilizar o paciente (LATRONICO et al., 2018; MALEKI et al., 2019; TERÇAS-TRETTEL et al., 2019).

As relações entre a positividade sorológica para PUUV e doenças associadas a essa condição foram mais comuns com a doença pulmonar obstrutiva crônica, cujo principal fator de risco é o tabagismo. Além disso, o tabagismo crônico esteve significativamente associado com a soropositividade. Porém, não foram observadas associação entre a soropositividade para PUVV e outras doenças crônicas, incluindo cardiovascular (hipertensão e condições cardíacas), doença renal, pulmonar e câncer. Entretanto, é essencial esclarecer como as manifestações clínicas desse distúrbio podem influenciar no desenvolvimento de outras doenças, interagindo e modificando a integridade do epitélio e células endoteliais nos sistemas pulmonar e circulatório. O estabelecimento de febre hemorrágica com síndrome renal pode predispor à hipertensão arterial sistêmica (LATRONICO et al., 2018; TERÇAS-TRETTEL et al., 2019).

Medidas de baixo custo, tais como uso de recursos pessoais, uso de equipamentos de proteção individual em qualquer ambiente onde excremento de roedores silvestres possam estar presentes, controle da população de roedores e limpeza adequada de seus excrementos em habitações humanas, medidas para evitar a proliferação de agentes transmissores e aplicar técnicas de proteção contra roedores podem ser boas estratégias para reduzir a incidência de síndrome cardiopulmonar por hantavírus e a mortalidade humana (PRIST et al., 2016).

Em estudo retrospectivo foram analisados 93 pacientes que contraíram o andes vírus (ANDV), dos quais 34 tiveram desfecho fatal. Em todos os pacientes os níveis séricos de citocinas e de marcadores inflamatórios foram analisados nesses pacientes. Pacientes com síndrome cardiopulmonar causada por hantavírus apresentam níveis séricos aumentados de marcadores inflamatórios, lesões intestinais e translocação microbiana. Níveis séricos aumentados de

interleucinas, tais como IL-6, IL-10, interferon-y, ligante indutor de apoptose relacionado ao fator de necrose tumoral solúvel e proteína de ligação de ácido graxo intestinal foram identificados nos pacientes que tiveram desfecho fatal, quando em comparação aos que sobreviveram. Em todos os pacientes analisados, o único marcador inflamatório associado com doença severa e desfecho fatal foi a IL-6 (MALEKI et al., 2019).

Em estudo prospectivo, realizado em duas comunidades quilombolas, tanto de regiões rurais e urbanas, na região do Mato Grosso do Sul, foi constatado que essas populações, devido à vulnerabilidade social, às condições precárias de vida e exposição ambiental estão mais susceptíveis a contrair e desenvolver hantavírus. Falta de acesso ao saneamento básico e a degradação do meio ambiente podem contribuir para o surgimento de doenças infectocontagiosas nessa população (FERNANDES et al., 2019).

Em uma série de casos confirmados de síndrome cardiopulmonar por hantavírus em crianças no Mato Grosso do Sul, foi constatado que os sintomas e manifestações clínicas não diferiram daqueles dos adultos, podendo haver doença febril aguda e falência respiratória. Os sintomas mais comuns foram febre, dispneia, tosse, cefaleia e dor abdominal. Os achados laboratoriais foram trombocitopenia, hemoconcentração, leucocitose, linfocitose atípica e aumento da ureia e creatinina. O principal achado radiológico em exame de raio-X foi infiltração difusa pulmonar bilateral. O Brasil ainda se configura como o país com maior taxa de mortalidade por síndrome cardiopulmonar causada por hantavírus das américas (ELKHOURY et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2015; ESCALERA-ANTEZANA et al., 2019; TERÇAS-TRETTEL et al., 2019).

O melhor exame sorológico que se mostrou capaz de detectar infecção por orthohantavirus foi o imunoensaio enzimático (ELISA) detectando anticorpos IgM e IgG do DNA viral. Todos os pacientes que desenvolvem comprometimento cardiopulmonar com a infecção apresentam desconforto respiratório agudo, necessitando de ventilação mecânica e de internação em unidade de terapia intensiva para os cuidados hemodinâmicos necessários (OLIVEIRA et al., 2015; ALONSO et al., 2019; ESCALERA-ANTEZANA et al., 2019; MALEKI et al., 2019).

Métodos sorológicos, a maioria comumente a detecção de imunoglobulina específica para vírus (IgM) no soro usando um imunoensaio enzimático (ELISA) é a forma mais comum de diagnóstico. A classificação de SCPH confirmada requer sinais e sintomas consistentes com a doença e pelo menos um exame laboratorial confirmatório ou uma ligação epidemiológica com um caso confirmado de SCPH. Métodos de diagnóstico alternativos são raros, como a reação em cadeia da polimerase-transcrição reversa (RT-PCR), disponível para vigilância e, consequentemente, para a identificação molecular do hantavírus não são realizados rotineiramente

no Brasil (SOUZA et al., 2011; BADRA et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2015; MALEKI et al., 2019).

As espécies de *orthohantavirus* representam séria ameaça à saúde pública e pessoal, principalmente para fazendeiros que residem, trabalham ou conduzem atividades agrícolas de rotina em ambientes que tenham infestação de roedores. Esses vírus, transmitidos pela inalação de aerossóis que contenham partículas virais eliminadas pelas excretas de roedores contaminados pelos vírus, representam uma ameaça devido ao seu longo período de incubação, a duração da doença desde o início dos sintomas até a completa recuperação, além de apresentar um quadro clínico severo e uma morbomortalidade em geral alta (SOUZA et al., 2011; ELKHOURY et al., 2012; ESCALERA-ANTEZANA et al., 2019; FERRO et al., 2020).

Elevados índices de pobreza e habitação e no meio rural, com seus consequentes fatores de risco associados, como morar perto de áreas florestadas e em torno de casas ou galpões, bem como exposições ocupacionais, como trabalhadores da construção ou florestais, agricultores e soldados, possuem um risco aumentado de infecção por *orthohantavírus*. A epidemiologia da infecção nos humanos está relacionada às condições climáticas do ambiente e com a distribuição geográfica dos roedores hospedeiros do vírus, além da época de estação de chuvas e temperaturas úmidas. Este último fator pode favorecer a permanência por tempo prolongado de carga viral ativa no ambiente, bem como transmissão entre as populações de roedores (ESCALERA-ANTEZANA et al., 2019; FERRO et al., 2020).

Um importante diagnóstico diferencial a ser levado em consideração em casos de suspeita de infecção por hantavírus com comprometimento cardiopulmonar ou renal é a leptospirose. Ambas as zoonoses, embora de origem totalmente diferente, induzem sintomas notavelmente semelhantes e anomalias laboratoriais, incluindo envolvimento renal e hepático com proteinúria e microhematúria iniciais, transaminases, hiponatremia e hipocalemia, mas transitórias apesar do impedimento da função renal, além de poderem provocar falência múltipla de órgãos (ESCALERA-ANTEZANA et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nas informações encontradas e identificadas com esse estudo, é possível afirmar que as taxas de sobrevivência dos pacientes dependem em grande parte do diagnóstico precoce do

vírus, admissão hospitalar e pulmonar agressiva e suporte hemodinâmico em unidade de terapia intensiva para controlar as complicações. Como não há vacinas atualmente disponíveis, nem tratamentos terapêuticos específicos, a prevenção da infecção por hantavírus envolve principalmente práticas de gestão ambiental e campanhas educacionais.

Necessário abordagens preventivas sobre a doença, medidas educacionais e políticas de enfrentamento dos principais fatores de risco da doença. Além disso, esforço multidisciplinar de saúde pública, associado com políticas de saneamento básico e de controle de roedores são necessários para uma melhor vigilância em saúde. Estudos extensivos de possíveis reservatórios para hantaviroses em todo o país são medidas que podem determinar um mapeamento do risco de infecção no país e facilitar medidas preventivas para o controle da doença.

REFERÊNCIAS

ALONSO, D. O.; IGLESIAS, A.; COELHO, R.; PERIOLO, N.; BRUNO, A.; CÓRDOBA, M. T.; FILOMARINO, N.; QUIPILDOR, M.; BIONDO, E.; FORTUNATO, E. Epidemiological description, case fatality rate, and trends of Hantavirus Pulmonary Syndrome: 9 years of surveillance in argentina. **Journal Of Medical Virology**, v. 91, n. 7, p. 1173-1181, 2019.

ANGULO, J.; MARTÍNEZ-VALDEBENITO, C.; MARCO, C.; GALENO, H.; VILLAGRA, E.; VERA, L.; LAGOS, N.; BECERRA, N.; MORA, J.; BERMÚDEZ, A.; DÍAZ, J.; FERRÉS, M.; LÓPEZ-LASTRA, M. Serum levels of interleukin-6 are linked to the severity of the disease caused by Andes Virus. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 7, 2017.

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. A retrospective serologic survey of hantavirus infections in the county of Cássia dos Coqueiros, State of São Paulo, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 4, p. 468-470, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde: Ministério da Saúde; 2014. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf

DHEERASEKARA, K.; SUMATHIPALA, S.; MUTHUGALA, R. Hantavirus Infections—Treatment and Prevention. **Current Treatment Options In Infectious Diseases**, v. 12, n. 4, p. 410-421, 2020.

DONATO, H.; DONATO, M. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. **Acta Médica Portuguesa**, v. 32, n. 3, p. 227-235, 2019.

ELKHOURY, M. da R.; MENDES, W. S.; WALDMAN, E. A.; DIAS, J. P.; CARMO, E. H.; VASCONCELOS, P. F. C. Hantavirus pulmonary syndrome: prognostic factors for death in reported cases in brazil. **Transactions Of The Royal Society Of Tropical Medicine And Hygiene**, v. 106, n. 5, p. 298-302, 2012.

ESCALERA-ANTEZANA, J. P.; TORREZ-FERNANDEZ, R.; MONTALVAN-PLATA, D.; MONTENEGRO-NARVÁEZ, C. M.; AVILES-SARMIENTO, J. L.; ALVARADO-ARNEZ, L. E.; BONILLA-ALDANA, D. K.; RODRÍGUEZ-MORALES, A. J. Orthohantavirus pulmonary syndrome in Santa Cruz and Tarija, Bolivia, 2018. **International Journal Of Infectious Diseases**, v. 90, p. 145-150, 2020.

FERNANDES, J.; OLIVEIRA, R. C.; COELHO, T. A.; MARTINS, R. M. B.; CAETANO, K. A. A.; HORTA, M. A. P.; LEVIS, S.; CARNEIRO, M. A. S.; TELES, S. A.; LEMOS, E. R. S. Rodent-borne viruses survey in rural settlers from Central Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 114, p. 1-5, 2018.

FERNANDES, J.; COELHO, T. A.; OLIVEIRA, R. C.; GUEDES, L. S. A. L.; TEIXEIRA, B. R.; GUTERRES, A.; NIEL, C.; LEVIS, S. C.; LAGO, B. V.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. Seroprevalence of rodent-borne viruses in Afro-descendent communities in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 61, p. 1-6, 2019.

FERRO, I.; BELLOMO, C. M.; LÓPEZ, W.; COELHO, R.; ALONSO, D.; BRUNO, A.; CÓRDOBA, F. E.; MARTINEZ, V. P. Hantavirus pulmonary syndrome outbreaks associated with climate variability in Northwestern Argentina, 1997-2017. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 14 n. 11, p. 1-18, 2020.

FIGUEIREDO, L. T. M.; SOUZA, W. M.; FERRÉS, M.; ENRIA, D. A. Hantaviruses and cardiopulmonary syndrome in South America. **Virus Research**, v. 187, p. 43-54, 2014.

KUENZLI, A. B.; MARSCHALL, J.; SCHEFOLD, J. C.; SCHAFER, M.; ENGLER, O. B.; ACKERMANN-GÄUMANN, R.; REINEKE, D. C.; SUTER-RINIKER, F.; STAEHELIN, C. Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome Due to Imported Andes Hantavirus Infection in Switzerland: a multidisciplinary challenge, two cases and a literature review. **Clinical Infectious Diseases**, v. 67, n. 11, p. 1788-1795, 2018.

LATRONICO, F.; MÄKI, S.; RISSANEN, H.; OLLGREN, J.; LYYTIKÄINEN, O.; VAPALAHTI, O.; SANE, J. Population-based seroprevalence of Puumala hantavirus in Finland: smoking as a risk factor. **Epidemiology and infection**, v. 146, n. 3, p. 367–371, 2018.

LÓPEZ, R.; PÉREZ-ARAOS, R.; SALAZAR, Á.; ULLOA, A. L.; VIAL, C.; VIAL, P. A.; GRAF, J. Hemodynamic and Pulmonary Permeability Characterization of Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome by Transpulmonary Thermodilution. **Viruses**, v. 11, n. 10, p. 900-912, 2019.

MAGALHÃES, I. M.; MARTINS, R. V. N.; VIANNA, R. O.; OLIVEIRA, S. A. Diagnosis of human herpesvirus 6B primary infection by polymerase chain reaction in young children with

exanthematic disease. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 3, p. 306-308, 2011.

MALEKI, K. T.; GARCÍA, M.; IGLESIAS, A.; ALONSO, D.; CIANCAGLINI, M.; HAMMAR, U.; LJUNGGREN, H.; SCHIERLOH, P.; MARTÍNEZ, V. P.; KLINGSTRÖM, J. Serum Markers Associated with Severity and Outcome of Hantavirus Pulmonary Syndrome. **The Journal Of Infectious Diseases**, v. 219, n. 11, p. 1832-1840, 2019.

MAROLI, M.; CROSIGNANI, B.; PIÑA, C. I.; COELHO, R.; MARTÍNEZ, V. P.; VILLAFAÑE, I. E. G. New data about home range and movements of Oligoryzomys flavescens (Rodentia: cricetidae) help to understand the spread and transmission of andes virus that causes hantavirus pulmonary syndrome. **Zoonoses And Public Health**, v. 67, n. 3, p. 308-317, 2020.

MUYLAERT, R. L.; BOVENDORP, R. S.; SABINO-SANTOS JÚNIOR, G.; PRIST, P.R.; MELO, G. L.; PRIANTE, C. F.; WILKINSON, D. A.; RIBEIRO, M. C.; HAYMAN, D. T. S. Hantavirus host assemblages and human disease in the Atlantic Forest. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 13 n.8, p. 1-19, 2019a.

MUYLAERT, R.; SABINO-SANTOS, G.; PRIST, P.; OSHIMA, J.; NIEBUHR, B.; SOBRAL-SOUZA, T.; OLIVEIRA, S.; BOVENDORP, R.; MARSHALL, J.; HAYMAN, D. Spatiotemporal Dynamics of Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome Transmission Risk in Brazil. **Viruses**, v. 11, n. 11, p. 1008-1023, 2019b.

MIN, K.; SCHNEIDER, M. C.; CHO, S. Association between predator species richness and human hantavirus infection emergence in Brazil. **One Health**, v. 11, p. 1-6, 2020.

NUGENT, K.; ALEXANDER, J. Hantavirus pulmonary syndrome in Texas: an update covering years 1993 through 2016. **The Southwest Respiratory And Critical Care Chronicles**, v. 6, n. 22, p. 16-20, 2018.

OLIVEIRA, R. C.; SANT'ANA, M. M.; GUTERRES, A.; FERNANDES, J.; HILLESHEIM, N. L. F. K.; LUCINI, C.; GOMES, R.; LAMAS, C.; BOCHNER, R.; ZECCER, S. Hantavirus pulmonary syndrome in a highly endemic area of Brazil. **Epidemiology And Infection**, v. 144, n. 5, p. 1096-1106, 2015

PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. University of Ottawa/Oxford University, 2015. Disponível em: http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/. Acesso em: 2 abr. 2021.

PRIST, P. R.; URIARTE, M.; FERNANDES, K.; METZGER, J. P. Climate change and sugarcane expansion increase Hantavirus infection risk. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 7, p. 1-20. 2017.

PRIST, P. R.; URIARTE, M.; TAMBOSI, L. R.; PRADO, A.; PARDINI, R.; D'ANDREA, P. S.; METZGER, J. P. Landscape, Environmental and Social Predictors of Hantavirus Risk in São Paulo, Brazil. **PloS one**, v. 11, n. 10, p. 1-18, 2016.

PINTO JUNIOR, V. L.; HAMIDAD, A. M.; ALBUQUERQUE FILHO, D. O.; SANTOS, V. M. Twenty years of hantavirus pulmonary syndrome in Brazil: a review of epidemiological and clinical aspects. **The Journal Of Infection In Developing Countries**, v. 8, n. 02, p. 137-142, 2014.

REYES, R.; YOHANNESSEN, K.; AYALA, S.; CANALS, M. Estimaciones de la distribución espacial del riesgo relativo de mortalidad por las principales zoonosis en Chile: enfermedad de chagas, hidatidosis, síndrome cardiopulmonar por hantavirus y leptospirosis. **Revista Chilena de Infectología**, v. 36, n. 5, p. 599-606, 2019.

SEREJO, A. M. D.; MENEZES, A. L. S.; FARIA, B. C. L.; LOBÃO, P. N.; COIMBRA, T. P. Hantavírus e síndrome cardiopulmonar. Relato de caso no entorno do distrito federal. **Revista Brasília Médica**, v.57, p. 25-31, 2020.

VADELL, M. V.; CARBAJO, A. E.; MASSA, C.; CUETO, G. R.; VILLAFAÑE, I. E. G. Hantavirus Pulmonary Syndrome Risk in Entre Ríos, Argentina. **Ecohealth**, v. 16, n. 3, p. 558-569, 2019.

VIAL, C. C.; VALDIVIESO, R. F.; CUIZA, V. A.; DELGADO, B. I.; RIBEIRO, E. G.; LLOP, R. E.; FERRÉS, G. M.; REPETTO, L. G. M.; RIQUELME, O. R.; RIOSECO, Z. M. L.; CALVO, A. M.; MERTZ, G.; VIAL, C. P. A. Factores de riesgo socio-demográficos del síndrome cardiopulmonar por hantavírus. **Revista Chilena de Infectologia,** v. 36, n. 4, p; 428-432, 2019.

VIEIRA, C. J. S. P.; SILVA, D. J. F.; BARRETO, E. S.; SIQUEIRA, C. E. H.; COSTA, V. G.; LOURENÇO, F. J.; MORELI, M. L.; BRONZONI, R. V. M. Serological evidence of hantavirus infection in an urban area in Mato Grosso State, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 3, p. 348-350, 2016.

TERÇAS-TRETTEL, A. C. P.; OLIVEIRA, E. C.; FONTES, C. J. F.; MELO, A. V. G.; OLIVEIRA, R. C.; GUTERRES, A.; FERNANDES, J.; SILVA, R. G.; ATANAKA, M.; ESPINOSA, M. M. Malaria and Hantavirus Pulmonary Syndrome in Gold Mining in the Amazon Region, Brazil. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, v. 16, n. 10, p. 1852-1862, 2019a.

TERÇAS-TRETTEL, A. C. P.; MELO, A. V. G.; BONILHA, S. M. F.; MORAES, J. M.; OLIVEIRA, R. C.; GUTERRES, A.; FERNANDES, J.; ATANAKA, M.; ESPINOSA, M. M.; SAMPAIO, L. Hantavirus pulmonary syndrome in children: case report and case series from an endemic area of brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 61, p. 1-9, 2019b.