

Aspectos epidemiológicos da síndrome cardiopulmonar por hantavírus nas Américas *Epidemiological aspects of cardiopulmonary syndrome of hantavirus in the Americas*

Seção de Vírus Transmitidos por Artrópodos do Instituto Adolfo Lutz – IAL, Coordenadoria de Controle de Doenças – CCD, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – SES-SP

Em junho de 1993, um novo hantavírus denominado *Sin Nombre* foi responsabilizado pela epidemia de doença respiratória grave na região Sudoeste dos Estados Unidos, representando o primeiro registro de síndrome cardiopulmonar por hantavírus (SCPH) no mundo³⁸. Sabe-se que esta epidemia foi desencadeada por um desequilíbrio da população do roedor hospedeiro “deer mouse” *Peromyscus maniculatus*⁷. Após um período prolongado de chuvas, causado pelo “El Niño”, a oferta de alimento nessa região desértica aumentou, levando a um incremento da população de roedores silvestres. Com o restabelecimento das condições climáticas, esta oferta diminuiu, levando os roedores a procurar alimentos nas residências rurais, ocasionando, desta forma, o contato do homem com os transmissores do vírus e, conseqüentemente, o aparecimento da doença⁴¹. O pico dos casos de SCPH ocorreu no final da primavera e no início do verão, e em proporções iguais entre homens e mulheres²³ – a doença clínica é rara em crianças.

Após a descoberta do vírus *Sin Nombre* como causador da síndrome cardiopulmonar por hantavírus (SCPH), foram identificados novos hantavírus associados às diversas espécies de roedores reservatórios da subfamília *Sigmodontinae*, exclusiva do Continente Americano. Atualmente, os estudos revelam que os hantavírus do Novo Mundo encontram-se distribuídos do Canadá até o Sul da Argentina⁴⁴.

A partir de 1994, com a ocorrência de casos esporádicos da doença, outros hantavírus foram detectados nos Estados Unidos, como o *Monongahela*, associado à espécie do roedor *Peromyscus maniculatus nubiterrae*, que ocorre nas montanhas Apalaches se estendendo da Geórgia ao Leste do Canadá^{34,55}; o vírus *New York*, associado ao “white footed mouse” *Peromyscus leucopus* (haplotipo oriental), no Nordeste dos EUA^{15,18}; o vírus *Blue River* foi encontrado infectando o roedor *Peromyscus leucopus* (haplotipos ocidentais) na parte central e ocidental dos EUA³⁷; o vírus *Black Creek Canal* associado ao “cotton rat” *Sigmodon hispidus* (tipo oriental), de ocorrência na Flórida⁴⁷; o vírus de *Muleshoe* associado ao roedor *Sigmodon hispidus* (tipo ocidental)⁴⁸ e o vírus *Bayou*, descoberto em 1994, em um caso fatal de SCPH na Louisiana (EUA)³⁶. Subseqüentemente, o vírus foi detectado no “rice rat” *Oryzomys palustris*, estando presente em toda extensão da área de dominância desta espécie²⁶, associado a um caso não fatal de SCPH no Estado do Texas (EUA)^{17,25,23,49}.

No Brasil, em dezembro de 1993, no município de Juitiba (Estado de São Paulo), foi documentada, pela primeira vez, a ocorrência de casos humanos de SCPH causados por um hantavírus posteriormente denominado vírus *Juquitiba*^{19,54,21}. O súbito aparecimento desse surto relaciona-se a dois fatores. O primeiro, à ocorrência do fenômeno natural conhecido como “ratada”, que se caracteriza pelo incremento da população de roedores após aumento da oferta de sementes produzidas durante a floração cíclica de várias espécies de bambus nativos da Mata Atlântica⁴². O segundo está relacionado com o desmatamento de uma área de mata nativa para a formação de uma chácara, coincidentemente no momento em que estava ocorrendo uma “ratada”. Tal procedimento provocou a invasão de roedores silvestres para o interior da casa feita de pau-a-pique, que abrigava uma família de posseiros⁴³.

A partir de 1994, foram notificadas centenas de casos de SCPH, supostamente associados ao vírus *Juquitiba*, em

regiões de Mata Atlântica de São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul. A ocorrência de casos foi observada durante o ano, sendo que a maior incidência aconteceu durante a primavera e verão. A maioria dos acometidos desenvolvia atividades ocupacionais ligadas ao ramo da agricultura ou exploração florestal.

As habitações próximas de áreas das matas e agricultáveis foram o fator que mais contribuiu para a ocorrência dos casos. Posteriormente, os estudos de biologia molecular permitiram relacionar o vírus *Juquitiba* a esses casos ocorridos em áreas da Mata Atlântica, associado ao *Oligoryzomys nigripes*, seu roedor reservatório^{21,56}, com ponto de distribuição nas regiões Sudeste e Sul do Brasil (Figura 1).

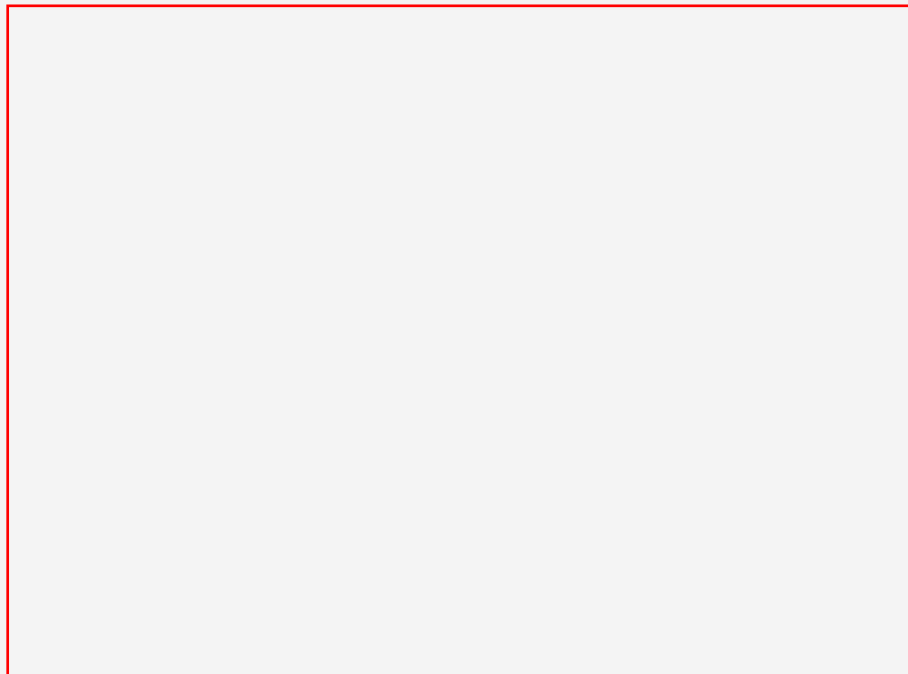


Figura 1. Distribuição geográfica do roedor reservatório do vírus *Juquitiba*.

Também a partir de 1994, foram detectados casos em diversas regiões do Brasil e outros tipos de hantavírus foram identificados, tais como o *Castelo dos Sonhos*, associado a caso de SCPH, detectado na Mata Amazônica (município de Castelo dos Sonhos, Pará)²¹, cujo roedor hospedeiro ainda é desconhecido; e o vírus *Araraquara*, responsável pela ocorrência de centenas de casos de SCPH em regiões de Cerrado de São Paulo, Minas Gerais, Mato Grosso, Goiás e Brasília, posteriormente relacionado ao roedor *Bolomys lasiurus* como seu reservatório^{21,56}, cuja espécie e o vírus distribuem-se por todo o Cerrado (Figura 2).

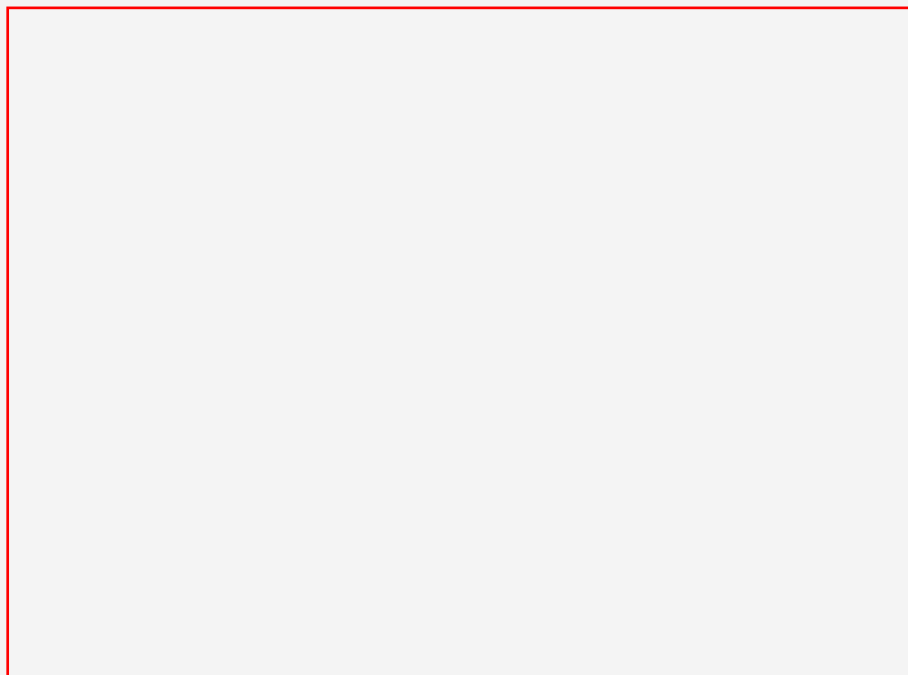


Figura 2. Distribuição geográfica do roedor reservatório do vírus *Araraquara*.

A maior incidência dos casos de SCPH ocorreu no outono e inverno, provavelmente devido ao aumento da população de *Bolomys lasiurus* infectados, o que pode ser explicado pela restrição do ambiente durante os períodos secos, característicos dessas estações do ano. Observou-se que a maioria dos casos ocorreu, principalmente, em habitações humanas localizadas próximas de culturas de capim braquiária, seguido, em menor escala, pelas de milho, cana-de-açúcar, soja, arroz e plantio para reflorestamento^{43, 22}.

Em 2000 foram identificados dois tipos específicos de hantavírus, associados a duas espécies de roedores reservatórios típicos da Mata Amazônica do Maranhão. O primeiro foi o vírus *Anajatuba*, no município de mesmo nome, situado numa área alagada conhecida como Baixada Maranhense, semelhante ao Pantanal mato-grossense, 100 quilômetros ao Sul da Capital São Luís³⁰. O vírus *Anajatuba* foi responsável pela ocorrência de sete casos de SCPH, dos quais cinco morreram. O seu roedor reservatório é o *Oligoryzomys fornesi*, pertencente ao mesmo gênero do roedor reservatório do vírus *Juquitiba*, na Mata Atlântica.

O segundo hantavírus encontrado no Maranhão foi o vírus *Rio Mearim*, nome do principal rio da região, que corta a área central do Estado. O vírus foi encontrado infectando roedores aquáticos da espécie *Holochilus sciureus*⁵⁰.

Em junho de 1993, pela primeira vez, foram notificados no Sul da Argentina casos de SCPH causados por um vírus denominado *Andes*^{29,3}. O hospedeiro identificado foi o *Oligoryzomys longicaudatus*, que ocorre em grande número devido ao perfil agrícola de plantação de grãos em larga escala; deste modo, propiciou a epidemia que durou meses⁴. A Argentina apresenta, também, outras áreas de transmissão da SCPH por hantavírus distintos. Na região Noroeste o vírus *Oran*, que é transmitido pelo roedor *Oligoryzomys longicaudatus*, e o vírus *Bermejo*, pelo roedor *Oligoryzomys chacoensis*⁴⁵. Na região central do país os casos de SCPH estão relacionados com os vírus *Lechiguanas* e *Hu 39694*, ambos transmitidos pelo mesmo roedor *Oligoryzomys flavescens*²⁸. Tal ocorrência evidencia um fato raro: hantavírus diferentes hospedados por roedores da mesma espécie. Nessa região encontram-se, ainda, os vírus *Pergamino* e *Maciel*, mas infectando somente roedores das espécies *Akodon azarae* e *Necromys benefactus*, respectivamente²⁸.

A partir de setembro de 1995 foram detectados no Chile, pela primeira vez, casos de SCPH similares aos causados pelo vírus *Andes*, também associados ao roedor *Oligoryzomys longicaudatus*. A maioria dos casos foi registrada no Sul do país. Nessa região o fenômeno da “ratada” foi determinante para o início da epidemia⁵⁷. Até julho de 2003 haviam sido notificados mais de 300 casos, afetando pessoas do sexo masculino (72%) com atividades em meio agrícola e florestal (50%) e com idade média de 31,5 anos. Cerca de 16% dos casos se apresentaram em menores de 15 anos de idade.

No Paraguai, no início de 1995, pela primeira vez, foram notificados casos de SCPH. O vírus isolado do roedor *Calomys laucha* foi nomeado *Laguna Negra*, nome que deriva do fenômeno causado pela invasão de residências rurais por ratos fugitivos de uma região de várzea inundada, durante um período de chuvas torrenciais, o qual gerou uma epidemia^{20,59}. Até 2002, haviam sido registrados mais de 90 casos de SCPH, com uma taxa de letalidade de 20%-30%. Cerca de 38% dos pacientes eram do sexo masculino e encontravam-se na faixa etária entre 12 e 70 anos, média de idade de 29 anos. A infecção por hantavírus foi bastante freqüente em população indígena, onde se detectou coeficiente de prevalência de até 40%.

No Uruguai, os casos de SCPH foram detectados em 1997, associados a ambiente agrícola, causados pelo vírus *Lechiguanas*, originalmente descrito na Argentina, tendo como reservatório o roedor *Oligoryzomys flavescens*⁹. Neste país, a SCPH comporta-se de uma forma diferenciada em relação aos países vizinhos, pois ocorre de forma esporádica e apresenta uma taxa de letalidade considerada baixa (21%) em relação aos demais vírus. Desde o primeiro diagnóstico em 1997 até 2002 menos de 40 casos haviam sido detectados.

A Bolívia tem registrado casos esporádicos desde 1997, supostamente causados pelo vírus *Rio Mamoré*, associado ao roedor *Oligoryzomys microtis*¹. O vírus também foi isolado na região Nordeste do Peru, em um único roedor, o *Oligoryzomys microtis*, o que evidencia também a circulação do vírus *Rio Mamoré* nesse país⁴⁶. Em 2002, a Venezuela registrou seus dois primeiros casos de SCPH associados ao vírus *Caño Delgadito*³⁵.

Este vírus já tinha sido isolado anteriormente no roedor *Sigmodon alstoni*¹².

A partir de 1994, especialmente no Sul do Canadá, foram detectadas dezenas de casos de SCPH associados ao vírus *Sin Nombre*, que tem como reservatório o roedor *Peromyscus maniculatus*^{58,10}. Entre os anos de 1999 e 2000, no Panamá foi confirmada a presença do vírus *Calabazo* no roedor *Zygodontomys brevicauda*, durante surto epidêmico dessa virose⁵. O vírus *Rio Segundo* foi isolado do roedor *Reithrodontomys mexicanus* na Costa Rica, mas apenas em 2002 foi observado caso humano associado a esse vírus nesse país^{15, 51}.

Transmissão de hantavírus

Entre os roedores a transmissão ocorre, principalmente, por meio de mordidas e depois por aerossóis. Somente os roedores pertencentes às subfamílias *Murinae* e *Sigmodontinae* da família *Muridae* são hospedeiros naturais.

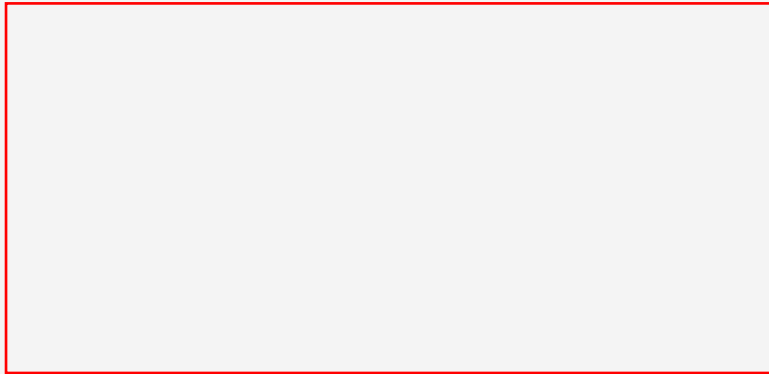


Figura 3. Ciclo de transmissão e manutenção de hantavírus na natureza.

A distribuição viral pode acontecer em toda a área de ocorrência da espécie reservatória ou ser restrita a uma pequena porção geográfica. Cada hantavírus está associado a uma única espécie de hospedeiro, assim, a distribuição de uma espécie de roedor restringe a ocorrência de seu hantavírus específico, dando apoio à teoria da co-evolução entre os vírus e seus reservatórios³³. Com exceção do vírus *Thottapalayan*, que tem como reservatório o animal insetívoro *Suncus murinus*, cada ramo da árvore filogenética dos hantavírus está associado a uma diferente subfamília de roedores. Deste modo, todos os hantavírus associados à SCPH, endêmicos no Continente Americano, têm como reservatórios roedores da subfamília *Sigmodontinae*; todos os hantavírus do Velho Mundo, responsáveis pela febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR), estão associados a roedores da subfamília *Murinae*, incluindo o vírus *Puumala*, relacionado a um roedor da subfamília *Arvicolinae*. Outros vírus não associados à doença humana, encontrados no hemisfério norte, estão associados à subfamília *Arvicolinae*⁵².

A infecção por hantavírus em seu roedor reservatório resulta em infecção crônica, aparentemente assintomática. Apesar da presença de anticorpos neutralizantes, o vírus persiste, sendo liberado na urina, fezes e saliva dos roedores. Porém, ainda são desconhecidos a duração e o período máximo de infectividade das partículas virais no meio ambiente^{27,21,44}. O vírus pode ser isolado, principalmente, a partir de fragmentos de pulmão, baço e rins colhidos dos roedores reservatórios.

A transmissão horizontal, via aerossol, entre roedores mantidos em laboratório foi documentada^{27,39}. Entretanto, no habitat natural dos roedores observa-se que a soroprevalência aumenta com o peso e, portanto, com a idade, destacando o papel predominante da transmissão horizontal na manutenção dos hantavírus na população dos reservatórios^{6,32}. A frequência de cicatrizes devido às mordidas, nos encontros agressivos, também demonstra correlação com a soroprevalência de hantavírus em roedores, sugerindo a transmissão viral¹³. Filhotes de fêmeas infectadas demonstram circulação de anticorpos maternos, mas não existem evidências da transmissão vertical. Desta forma, a manutenção dos hantavírus no roedor reservatório é feita pelas infecções adquiridas durante encontros agressivos intra-específicos pós-idade juvenil⁴⁴.

A infecção humana ocorre, principalmente, por meio da inalação de partículas virais presentes em aerossóis,

formados a partir de urina, fezes e saliva de roedores infectados³¹. A infectividade das partículas virais, que determina a resistência do vírus no meio ambiente, depende do meio em que os vírus estão inseridos. Os hantavírus se mantêm mais ativos quando eliminados em fezes e urina de roedores, aumentando ainda mais a infectividade quando são eliminados em locais fechados ou cobertos, livres da exposição aos raios ultravioletas do sol e efeitos dispersivos de corrente de ar. Outras formas mais raras de transmissão foram descritas, como ingestão de água e alimentos contaminados, por escoriações cutâneas ou mordeduras de roedores, contato do vírus com o tecido conjuntivo da boca, olhos e nariz.

No Brasil, a transmissão da SCPH ao homem está associada a fatores e fenômenos ambientais que forçam deslocamentos de populações de roedores. As inundações, queimadas e desmatamentos são os principais fatores que desalojam as colônias de roedores e as obrigam a procurar novos ambientes, aumentando o risco de exposição do homem pela invasão de roedores nas áreas residenciais. Outro fator importante na transmissão de hantavírus é o fenômeno da "ratada", caracterizado pela invasão das plantações e habitações humanas por superpopulações de roedores silvestres. Tal fenômeno deve-se à floração cíclica de espécies de taquaras nativas (a cada 12 ou 30 anos) que disponibilizam grande quantidade de sementes ao meio ambiente (como alimento), gerando o incremento populacional de roedores silvestres. Ao findar o período de floração esgota-se a oferta de alimento no ambiente, obrigando os roedores a buscarem outros locais para se alimentar.

Além de fatores naturais, as atividades agrícolas, construções inadequadas e o crescimento urbano, de forma desordenada, influenciam na dinâmica de transmissão de hantavírus.

As atividades agrícolas, domésticas ou de lazer, direta ou indiretamente associadas ao encontro com roedores ou suas excretas, constituem os principais fatores de risco para as infecções por hantavírus. As alterações na vegetação natural, em que o homem introduz plantas de interesse comercial, acabam fornecendo aos roedores existentes na natureza uma nova fonte de alimentação, propiciando o rápido aumento da densidade populacional de roedores silvestres nas áreas ocupadas pelo homem. Entre as principais culturas que atuam dessa forma destacamos as de milho, soja, arroz, trigo, sorgo, aveia, capim braquiária, capim-colonião, cana-de-açúcar, batata-doce, mandioca, plantio de pinheiro (*Pinnus sp*) e de eucalipto (*Eucaliptus sp*).

A construção inadequada é o fator que mais tem contribuído para ocorrência de infecção por hantavírus. Está relacionado à construção de casas, silos, paióis, pocilgas, granjas, cocheiras, galpões, garagens e demais anexos domiciliares, inseridos no ambiente silvestre ou agrícola sem obedecer a uma distância mínima de 50 metros. Desta forma, as construções humanas permitem a entrada esporádica de roedores, atraídos por alimentos armazenados ou acidentalmente. A operação de limpeza de locais abandonados, silos e depósitos, que freqüentemente são visitados por roedores, pode ser também uma fonte de transmissão do vírus.

O crescimento urbano, devido à expansão natural das cidades, tem trazido consigo a construção de moradias, conforme as cidades avançam e penetram em regiões rurais, agrícolas e silvestres que circundam os municípios, sendo a transmissão, erroneamente, classificada como transmissão urbana e não periurbana. Observa-se que hoje, no Brasil, existem muitos municípios em fase de crescimento natural da área urbana, levando ao surgimento de pequenas vilas periféricas, pelo loteamento de antigas fazendas. Normalmente, as novas residências das vilas são construídas em locais de plantio abandonados ou em trechos da vegetação silvestre que ainda mantêm populações de roedores silvestres, permitindo um ocasional contato com o homem e expondo-o, assim, à infecção por hantavírus.

Manifestações clínicas

A SCPH apresenta período de incubação de, em média, 14 dias, variando de 4 a 42 dias; em sua forma clássica, evolui em quatro fases distintas: febril ou prodrômica, cardiopulmonar, diurética e convalescença.

A fase prodrômica é caracterizada por febre, tosse seca, mialgia, principalmente na região dorso lombar, dor abdominal e diarreia, náusea, vômito, astenia e cefaléia intensa. Esta fase dura em média de 3 a 5 dias, podendo evoluir para a fase cardiopulmonar.

Na fase cardiopulmonar observa-se, inicialmente, tosse e dificuldade respiratória, seguida de sinais físicos como taquipnéia, taquicardia, hipotensão e edema pulmonar. A hipotensão e o edema pulmonar se manifestam rapidamente entre 4 e 24 horas. A maioria das mortes ocorre durante esta fase. O início do edema se manifesta nas radiografias do tórax com presença de infiltrado intersticial nos campos pulmonares, com ou sem

derramamento pleural, que, quando presente, pode ser uni ou bilateral^{40,2}.

As alterações laboratoriais geralmente observadas no 4º ou 5º dia de doença são: a hipóxia (PO₂ < 70mmHg), a creatininemia elevada (> 1,5mg/100ml), a hemoconcentração (hematócrito aumentado > 45%), a trombocitopenia (plaquetas < 150.000 cel/mm³), a leucocitose (leucócitos > 12.000 cel/mm³), com neutrofilia acentuada e desvio à esquerda e linfopenia relativa com presença de linfócitos atípicos^{2,11}.

A fase diurética inicia-se com a diurese espontânea, pela eliminação rápida de líquido acumulado do edema pulmonar e a resolução da febre e do choque. A fase de convalescença é lenta, podendo durar duas semanas ou mais, com recuperação supostamente completa das alterações hemodinâmicas e a da função respiratória dos pacientes sobreviventes^{40,11,2}.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial de hantavirose pode ser direto e indireto, a partir de sangue ou material de necropsia, de humanos e de roedores. Os testes sorológicos, usualmente empregados para a detecção de anticorpos específicos, são os ensaios imunoenzimáticos (ELISA), a imunofluorescência indireta em células VERO E-6 infectadas e a neutralização por redução de placa (PRNT)⁴⁴. Atualmente, o teste de preferência para a detecção de anticorpos específicos é o ELISA com captura de anticorpos IgM²⁵, que apresenta grande sensibilidade. Cerca de 95% dos pacientes com SCPH já apresentam níveis detectáveis de anticorpos IgM ainda na fase aguda da doença, possibilitando um diagnóstico rápido⁴⁰. O ELISA para detecção de anticorpos IgG pode ser empregado no diagnóstico (utilizando-se duas amostras para verificação de conversão sorológica), em estudos visando determinar a prevalência de indivíduos com cicatriz imunológica para hantavírus e na sorologia de roedores²².

A técnica de reação em cadeia da polimerase após transcrição reversa (RT-PCR) tem se mostrado eficiente na detecção de RNA viral em amostras de soro e de coágulo sanguíneo, colhidas o mais precocemente possível, até o sétimo dia da doença. O seqüenciamento de produto amplificado por RT-PCR possibilita a caracterização genética dos hantavírus^{38,14,60,44}. Os casos de SCPH descritos nas Américas têm apresentado anticorpos que também reagem com o antígeno do vírus *Sin Nombre*, no teste de ELISA, tanto na captura de IgM como IgG. A presença de anticorpos específicos da classe IgM ou a soro conversão para anticorpos IgG, reações positivas por PCR ou imunohistoquímica, associados à clínica e à epidemiologia, permitem estabelecer o diagnóstico para hantavírus.

A reação de imunohistoquímica utilizando anticorpos monoclonais e policlonais tem sido muito útil na confirmação da presença do antígeno viral em tecidos e fragmentos de órgãos. Emprega-se o exame imunohistoquímico para busca do antígeno (Ag) específico. Este pode ser encontrado principalmente em fragmentos de pulmão, coração, baço, fígado e linfonodos. Os materiais devem ser colhidos até 24 horas após o óbito e conservados em formalina tamponada ou blocos parafinados^{60,61}.

O isolamento viral pode ser feito a partir de fragmentos de pulmão, baço e rins colhidos dos roedores e humanos, pela inoculação deste material em culturas de células (VERO E-6, A 549 e pulmão de rato). A infecção não produz efeito citopático, mas pode ser detectada por imunofluorescência indireta. Por se tratar de um agente de alto risco e transmitido por aerossóis, para realizar o seu isolamento é necessário à existência de laboratório com nível de segurança três (quando o isolamento for feito em cultura celular) ou quatro (quando for utilizado modelo animal)⁴⁴.

Vigilância epidemiológica

A vigilância epidemiológica é uma atividade contínua e sistemática de coleta, análise e interpretação de dados com a finalidade de monitorar eventos na saúde das populações de suas respectivas áreas de atuação. Ao se disseminar de forma constante e regular esses resultados permite-se a proposição e a avaliação de medidas de prevenção e controle desses mesmos eventos, bem como apoiar a definição de necessidades e o estabelecimento de prioridades para um sistema de saúde.

A vigilância epidemiológica da hantavirose tem como objetivo:

- detectar precocemente casos e/ou surtos;
- conhecer a história natural da hantavirose no Brasil;
- identificar fatores de risco associados à doença;
- identificar as variantes de hantavírus circulantes no Brasil;
- conhecer a distribuição geográfica dos hantavírus no Brasil;
- recomendar e executar medidas de prevenção e de controle e
- estudar a tendência da doença.

Definições de caso suspeito

- Paciente com doença febril, geralmente acima de 38°C, mialgias, acompanhadas de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: calafrio, astenia, dor abdominal, náusea, vômito e cefaléia intensa, insuficiência respiratória aguda de etiologia não determinada ou edema pulmonar não cardiogênico, na primeira semana da doença, ou
- paciente com enfermidade aguda, apresentando quadro de edema pulmonar não cardiogênico, com evolução para o óbito, ou
- paciente com história de doença febril e com exposição à mesma fonte de infecção de um ou mais casos de hantavirose confirmados laboratorialmente.

Definições de caso confirmado

a. Critério laboratorial

- Sorologia reagente para anticorpos séricos específicos para hantavírus da classe IgM, ou
- soroconversão para anticorpos séricos específicos da classe IgG (aumento de quatro vezes ou mais no título de IgG, entre a primeira e segunda amostra), ou
- imunohistoquímica de tecidos positiva (identificação de antígenos específicos contra hantavírus), ou
- RT-PCR positivo.

b. Critério clínico epidemiológico

Indivíduo com quadro clínico compatível e que tenha freqüentado áreas conhecidas de transmissão de hantavírus ou exposição à mesma situação de risco de pacientes confirmados laboratorialmente, apresentando, obrigatoriamente, as seguintes alterações:

- raios-X de tórax com infiltrado intersticial bilateral nos campos pulmonares, com ou sem a presença de derrame pleural, que pode, quando presente, ser uni ou bilateral;
- hemoconcentração (hematócrito > 45%) e
- trombocitopenia (plaquetas < 130.000 plaquetas/mm³).

Investigação epidemiológica

Iniciar o mais precocemente a investigação do caso suspeito, com vistas a se determinar, dentre outros, o local provável de infecção (LPI) e os fatores determinantes para a ocorrência da doença, como as atividades e situações de risco de exposição do paciente nos últimos 60 dias anteriores ao início dos sintomas.

Roteiro para investigação epidemiológica

A hantavirose é uma doença emergente e ainda desconhecida para muitos profissionais da rede de serviços de saúde. Dado o seu grande potencial de infecção, é imprescindível a adoção de medidas de segurança por parte dos profissionais responsáveis pela investigação, principalmente no que se refere à identificação dos locais prováveis de infecção.

a. Coleta de dados gerais e de antecedentes epidemiológicos

Preencher todos os campos da Ficha de Investigação Epidemiológica do Sistema Nacional de Informações de Doenças de Notificação (Sinan) relativos aos dados gerais, do caso e de residência, além dos referentes às atividades ou situações de risco nos últimos 60 dias anteriores ao início da doença.

Na impossibilidade do paciente fornecer os dados, buscar as informações junto aos familiares, vizinhos, colegas de trabalho e/ou de lazer. Investigar atividade ocupacional, lazer, viagens, acampamentos e outras, neste período.

b. Coleta de dados clínicos, de tratamento e laboratoriais

Como, em geral, quando se notifica a suspeita de SCPH os doentes já estão hospitalizados, as informações devem ser levantadas no prontuário e os profissionais da área médica e de enfermagem entrevistados, para completar as informações clínicas e sobre os achados laboratoriais e de raios-X do paciente.

Sugere-se que seja feita uma cópia da anamnese, exame físico e da evolução do doente, com vistas ao enriquecimento das análises e, também, para que possam servir como instrumento de aprendizagem dos profissionais do nível local.

Anotar informações sobre se o paciente buscou atendimento anteriormente em outro serviço ou no mesmo hospital, porém em outra data. Essa informação é importante para auxiliar na definição da data de início dos sinais/sintomas, bem como avaliar a sensibilidade do sistema de vigilância/assistência em detectar precocemente os casos.

Verificar se as amostras para exames laboratoriais foram coletadas de acordo com as normas e procedimentos indicados. Acompanhar a evolução dos pacientes e os resultados dos exames laboratoriais específicos.

c. Busca ativa de contatos

Define-se como contato de caso de hantavirose toda pessoa que esteve exposta à mesma situação ou exposição de risco do caso investigado. Assim, devemos considerar as pessoas que tenham residido ou residam ou tenham exercido ou exerçam atividades ocupacionais ou de lazer, rotineiras ou esporádicas, no mesmo ambiente que tenha sido definido como de risco para a transmissão do vírus, considerando-se o período 60 dias de incubação.

Realizar busca ativa de contatos do paciente junto à residência e nos locais de trabalho ou de lazer, incluindo na pesquisa todos os indivíduos com processo infeccioso inespecífico e com sintomas respiratórios, nos últimos 60 dias ao aparecimento dos sintomas do caso sob investigação.

Para cada novo caso suspeito encontrado, coletar material para sorologia da pesquisa de IgM e preencher uma nova Ficha de Investigação Epidemiológica.

d. Identificação do LPI

Define-se por local provável de infecção (LPI) aqueles que tenha(m) sido freqüentado(s) pelo caso suspeito ou confirmado, nas últimas oito semanas (60 dias) antes do início dos primeiros sintomas. Esses locais devem apresentar condições favoráveis à presença de roedores silvestres (água, abrigo e alimento), aliadas a fatores como:

- desmatamento, corte de árvores, corte de lenha;
- aragem, plantio ou colheita em campo;
- transporte, armazenagem e moagem de grãos;
- arrumação ou manuseio de fardos de capim, lenha ou outros semelhantes;
- limpeza de celeiros ou outras construções (tulhas, paióis e silos);
- adentrar, dormir e/ou limpar residências ou qualquer habitação, desabitadas ou não ocupadas, por qualquer período;
- presença de capim, principalmente *Brachiaria decumbens*;
- roças abandonadas, faixas de capim não ocupadas;
- mudanças temporárias no perfil agrícola que alterem a disponibilidade de alimentos (grãos) ou outros fenômenos naturais periódicos que aumentem a disponibilidade de alimentos para os roedores silvestres, como a floração das taquaras;
- fatores ambientais que provoquem o deslocamento de roedores para as residências ou arredores de habitações humanas, como desmatamento, queimadas, enchentes, alagamentos, entre outros;
- alterações climáticas com reflexos diretos na população de roedores ou na disponibilidade de alimento;
- exposição em ambiente rural e/ou silvestre em atividades profissionais ou de lazer (caça, pesca, ecoturismo) e
- contato direto e/ou visualização de rato vivo ou morto ou suas excretas/vestígios (fezes, urina e/ou cheiro da urina).

Recomenda-se aos profissionais de saúde que usem máscaras de pressão negativa com filtro P3 sempre que a investigação epidemiológica exigir que freqüentem locais com suspeita de contaminação, sejam ambientes fechados, com sinais de infestação de roedores e suas excretas.

e. Encerramento da investigação epidemiológica

De acordo com as informações levantadas e produzidas, o investigador deve definir o LPI, bem como os fatores determinantes para a transmissão da infecção e a conclusão sobre o caso suspeito, com a confirmação ou o descarte dele.

f. Investigação ecoepidemiológica

Com a definição do LPI de qualquer caso humano há necessidade de se conhecer a fonte de infecção, ou seja, o roedor reservatório. Em áreas onde ele não é conhecido, devem ser realizadas atividades de investigação ecológica, com vistas à identificação da espécie de roedor que atua como reservatório do hantavírus.

A vigilância ambiental tem por objetivos: identificar as espécies prevalentes de roedores silvestres; determinar as espécies de roedores que podem ser os reservatórios e identificar novas variantes virais, bem como as respectivas distribuições geográficas.

Devem ser executadas ações de vigilância ecológica, pois a captura e manipulação de roedores silvestres e a coleta de amostras são atividades consideradas de alto risco, que necessitam do uso de equipamentos de proteção individual em NS-3. Além disso, requer técnicos capacitados para esse tipo de atividade.

Vigilância ecoepidemiológica

A vigilância ecoepidemiológica é realizada no local provável de infecção com o intuito principal de identificar as variantes de hantavírus circulantes e seus respectivos roedores reservatórios. Também objetiva estudar a fauna, o comportamento e a dinâmica populacional dos roedores no ambiente do LPI. Estes estudos visam ao diagnóstico aprofundado da situação epidemiológica humana e animal, favorecendo o conhecimento sobre a história natural da doença, o planejamento e o direcionamento das ações de intervenção.

Nas Américas, as espécies de roedores silvestres envolvidas diretamente na condição de reservatórias dos vírus causadores da SCPH pertencem à subfamília *Sigmodontinae* da família *Muridae*.

Para a identificação da espécie reservatória é necessário realizar capturas de roedores no local provável de infecção e ambientes próximos, os quais foram considerados relevantes para os estudos que estão sendo efetuados. Estes roedores podem ser encontrados nas áreas e ambientes externos, mas deve-se considerar a

possibilidade de invadirem, mesmo que esporadicamente, as residências e anexos peridomiciliares.

Medidas de segurança

Os hantavírus são altamente patogênicos ao homem, e, sendo transmissíveis por aerossóis de partículas virais formados a partir de excretas de roedores contaminados, é obrigatório medidas de segurança nível três NS-3 durante trabalhos que envolvam roedores silvestres. Isto inclui o uso de aventais descartáveis, botas de borracha, luvas cirúrgicas, luvas de borracha, óculos protetores e máscara semifacial com filtro P3 (de pressão negativa) ou, preferencialmente, aparelhos para filtragem de ar com filtros HEPA, associados à máscara de pressão positiva (Figura 4).

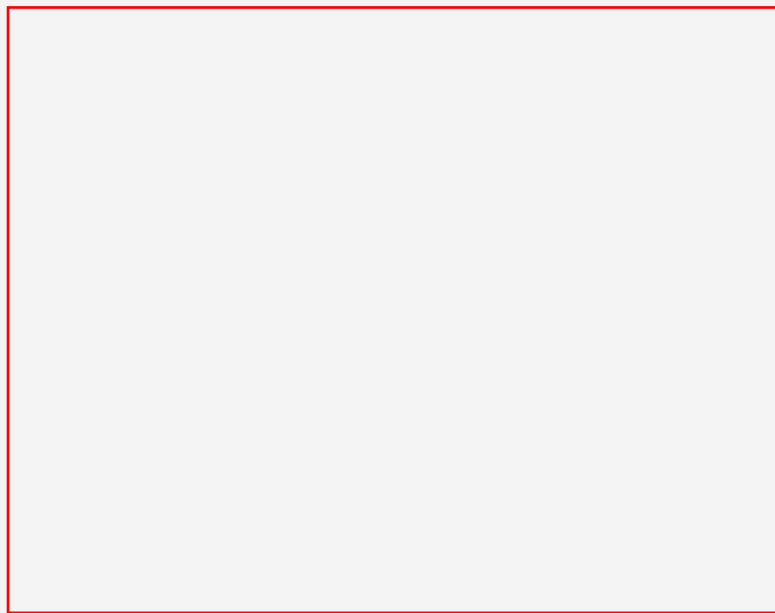


Figura 4. Normas de segurança nível três (NS-3) empregadas em trabalhos de campo.

Sendo assim, é importante que os técnicos envolvidos nos trabalhos de capturas e coletas de amostras de roedores silvestres tenham consciência de que estarão expostos aos agentes infecciosos e aos animais potencialmente transmissores. Deve ser bem esclarecido que para reduzir ao mínimo os riscos de infecção estes profissionais devem seguir disciplinarmente as condutas e procedimentos gerais específicos de segurança biológica.

Medidas de prevenção e controle

Medidas de prevenção em relação aos reservatórios (roedores silvestres)

A anti-ratização ou controle mecânico envolve medidas sistemáticas de saneamento e alterações nos ambientes e residências, que venham a impedir o contato direto ou indireto com os roedores ou suas excretas e secreções. Estas providências básicas são essenciais ao controle populacional de roedores, constituindo-se na forma ideal para evitar sua instalação e proliferação. Assim, destacam-se, entre elas, as seguintes:

- eliminar os resíduos que possam servir para abrigos, construção de tocas e ninhos, assim como reduzir as fontes de água e alimento para o roedor;
- evitar entulhos e objetos inúteis no interior e ao redor do domicílio pela limpeza diária;
- cortar a grama e arbustos ao redor da casa, num raio de pelo menos 50 metros;
- conservar os produtos e os alimentos armazenados no interior dos domicílios em recipientes bem fechados e a 40 cm do solo;
- vedar fendas e outras aberturas com diâmetro superior a 0,5 cm para impedir o ingresso de roedores no interior dos domicílios e anexos;

- não deixar rações de animais expostas e remover diariamente as sobras dos alimentos de animais domésticos, dando-lhes um destino adequado;
- lavar pratos e utensílios de cozinha imediatamente após o seu uso, removendo todos os restos de comida e dando a estes um destino adequado;
- enterrar o lixo orgânico e o inorgânico das áreas urbana e rural separadamente, caso não exista coleta regular, respeitando-se uma distância mínima de 30 metros do domicílio;
- respeitar, no plantio, uma distância mínima de 50 metros do domicílio, delimitando as áreas silvestres;
- não pernoitar no campo os produtos colhidos, assim como os restos de colheita;
- armazenar insumos agrícolas, equipamentos e outros objetos em galpões distantes pelo menos 30 metros dos domicílios, sobre estrados de, no mínimo, 40 cm de altura;
- armazenar produtos agrícolas (grãos e hortifrutigranjeiros) sobre estrados com 40 cm de altura do piso, em depósitos (silos e tulhas) situados a uma distância mínima de 50 metros do domicílio ou de áreas de plantio, pastagem e matas nativas e
- suspender o silo ou tulha a uma altura de 40 cm do solo, com escada removível e “rateiras” dispostas em cada suporte.

O armazenamento em estabelecimentos comerciais deve seguir as mesmas orientações do armazenamento em domicílio e em silos de maior porte.

Um dos fatores determinantes associado às infecções humanas por hantavírus é a inadequação de certos procedimentos nas colheitas agrícolas, uma vez que algumas culturas de alimentos constituem-se em ambientes apropriados para a instalação de colônias de roedores silvestres.

Tem-se verificado práticas de risco nas colheitas mecanizadas ou manuais, como, por exemplo, de sementes e grãos de capim braquiária, de milho, de amendoim e de outras culturas. Nesses casos, podem ser idealizadas novas metodologias de manejo, tais como a técnica de rotação de culturas, a aragem de toda a área de plantio após cada ciclo e soterramento dos restos das lavouras anteriores. Deve-se fazer uso de equipamentos de proteção individual durante a atividade.

Orientações de prevenção em relação aos profissionais de vigilância em saúde

Quando da investigação de um caso de hantavirose, principalmente ao se buscar a determinação do LPI, profissionais das áreas de vigilância epidemiológica, sanitária ou ambiental poderão ser expostos à infecção por hantavírus.

As habitações e outros prédios que tenham permanecidos fechados devem ser ventilados por, pelo menos, meia hora antes que as pessoas adentrem nelas. Os técnicos que ingressarem em ambientes passíveis de contaminação com excretas de roedores devem fazê-lo com proteção respiratória, usando máscaras ou respiradores com filtros de alta eficiência P3 e luvas de borracha.

Orientações de prevenção em relação à população em geral

Informar aos moradores da região sobre a doença, quais são os roedores envolvidos, as vias de transmissão, os sinais e os sintomas. Orientá-los sobre as medidas de prevenção e controle da hantavirose e a importância de procederem às ações anti-reservatórios para manter a área livre da presença desses animais, tais como: roçar o terreno em volta da casa, dar destino adequado aos entulhos existentes, manter alimentos estocados em recipientes fechados e à prova de roedores, além de outras medidas de efeito imediato, necessárias à situação específica.

Medidas de controle (intervenção)

A intervenção ou controle se faz sobre o agente e a fonte de infecção (reservatório), sob a égide do manejo ambiental. Este controle das fontes de infecção (roedores silvestres) é dado pelas práticas corretivas do meio ambiente, principalmente por meio do saneamento básico e da melhoria das condições de moradia.

Estas podem ser seguidas ou associadas às desratizações domiciliares e/ou peridomiciliares, quando em área de ocorrência da doença. A desratização, neste caso, visa interromper a cadeia de transmissão da doença, com a supressão do possível reservatório envolvido naquele domicílio.

Medidas em relação ao vírus

Estas implicam a adoção de providências a fim de atingir diretamente o agente da doença. Os hantavírus possuem um envelope de dupla camada lipoprotéica que é sensível a muitos detergentes e desinfetantes. Os vírus são inativados ao serem submetidos a produtos químicos com pH muito ácido ou alcalino, bem como a elevadas concentrações salinas. Entre estes produtos incluem-se as soluções de hipoclorito de sódio 2,5% a 10%, álcool etílico a 70%, Lisofórmio a 10% e compostos fenólicos como o Lysol (o-phenylphenol a 2,8%; o-benzyl-p-clorophenol a 2,7%). Os hantavírus são, também, sensíveis à luz ultravioleta, sendo facilmente inativados quando exposto aos raios solares no meio ambiente^{38,21,53}.

A descontaminação de residências, paióis, galpões e outros anexos peridomiciliares onde possa haver roedores e/ou suas excretas será necessária, seguindo as normas de segurança NS-3. Esta medida deve ser adotada juntamente com a limpeza de áreas com evidência de atividade dos reservatórios (roedores mortos, vestígios, excretas e secreções), visando à redução da exposição a risco de contaminação com materiais contaminados por hantavírus.

Medidas em relação aos reservatórios (roedores silvestres)

A prevenção da infecção pelos reservatórios é dada pelas práticas corretivas do meio ambiente, principalmente por meio do saneamento, da melhoria das condições de moradia, tornando as habitações e os campos de trabalhos impróprios à instalação e proliferação de roedores (medidas de anti-ratização).

No entanto, caso as mesmas não tenham sido adequadas ou suficientes, podem ser seguidas ou associadas às medidas de controle, como as desratizações focais, quando em área de ocorrência da doença. A desratização, neste caso, visa interromper a cadeia de transmissão da doença, com a supressão do possível reservatório envolvido naquele LPI. Pode-se, ainda, realizar o controle biológico envolvendo predadores naturais, a partir da cadeia alimentar conhecida no próprio ambiente.

Desratização

Uma área é considerada infestada por roedores quando é possível a observação direta desses animais ou por dedução, com a observação de ninhos, presença de fezes, cheiro de urina ou alimentos roídos. Perante qualquer uma dessas evidências, devem ser adotadas medidas imediatas.

A desratização consiste na aplicação de raticidas, por pessoal técnico especializado, visando eliminar os roedores presentes da área tratada. Nos ambientes silvestres não é recomendada rotineiramente, podendo ser utilizada em áreas limitadas onde ocorreram casos humanos de hantavirose ou onde haja alta infestação de roedores reservatórios representando risco à saúde pública, após rigorosa avaliação técnica.

No ambiente residencial e peridoméstico o uso de raticidas é indicado no controle de roedores muríneos e na formação de barreira química permanente contra a invasão de roedores sigmodontíneos silvestres, os quais normalmente não freqüentam o ambiente doméstico.

A desratização deverá ser realizada, permanentemente, no interior de residências e construções anexas, a fim de se formar uma barreira química visando controlar a população de roedores presentes e impedir a invasão dos roedores silvestres nos locais em questão. O controle químico deve ser feito tendo em vista as medidas mecânicas apropriadas para as situações, tais como:

- Após a eliminação de objetos inúteis e entulhos associados ao acondicionamento adequado de alimentos e remoção de quaisquer outras fontes de alimento para o roedor, deve-se aplicar o raticida adequado para cada situação, levando-se também em conta a espécie de roedor infestante.
- Na época de colheita agrícola (principalmente de alimentos atrativos aos roedores, como milho, arroz, sorgo, trigo e braquiária), após seu ensacamento e acondicionamento em estrados no interior de tulhas, silos ou outros tipos de depósitos devidamente ventilados, deve-se reforçar o controle químico em anexos peridomiciliares, a fim de conter o contingente extra de roedores atraídos pelo alimento estocado.

- Durante a ocorrência de queimadas, tanto em área silvestre como agrícola, ocorre a mortalidade de roedores; os sobreviventes, com a perda de seu habitat natural, acabam invadindo as residências e área peridoméstica à procura de alimentos. Neste caso, é conveniente a intensificação de barreira química em locais estratégicos domiciliares e peridomiciliares.
- Em áreas onde ocorreram desmatamentos recentes, a perda do habitat natural de algumas espécies de roedores provoca seu deslocamento para o interior de residências e anexos, sendo também necessário intensificar a aplicação de raticidas.
- Em períodos de enchente os roedores são obrigados a deslocar-se das áreas alagadas para os pontos mais altos do terreno, onde, comumente, situam-se as residências. Desta forma, é comum esses roedores invadirem o interior de residências e anexos peridomiciliares, e outra vez indica-se o reforço da desratização.

Até o momento não existe legislação específica no Brasil normalizando o emprego de raticidas em área agropecuária, pois a legislação existente normaliza a utilização de raticidas apenas para uso domissanitário (conforme Portaria nº10/SNVS, de 8 de março de 1985/Ministério da Saúde). Todavia, em regiões onde a infestação de roedores provocou a ocorrência de casos humanos da doença, e após rigorosa avaliação técnica, constatou-se circulação do vírus; e onde a presença do roedor representa um risco de agravo à saúde pública recomenda-se o uso temporário de raticidas em áreas limitadas, nas seguintes situações:

- Quando plantações infestadas de roedores encontrarem-se a menos de 50 metros de residências e anexos peridomiciliares. Nesta situação, devem ser aplicados, temporariamente, nas áreas limítrofes das plantações, raticidas adequados, formando-se uma barreira química. Neste caso, após a colheita, a fim de solucionar o problema de forma definitiva, a próxima lavoura deverá ser alocada em uma nova área, respeitando-se o mínimo de 50 metros de distância das áreas domiciliares e anexos peridomiciliares.
- Quando ocorrer infestação de roedores em leiras (sulcos em terras aradas), curvas de níveis e valas de irrigação. Assim, aconselha-se o uso temporário de raticidas a fim de se obter o controle de roedores. Cabe enfatizar que, nestes casos, o ideal é o controle mecânico, como manter as leiras, curvas de nível e valas de irrigação roçadas ou, em último caso, queimá-las ou soterrá-las.

Cabe ainda mencionar que de forma alguma podem ser utilizados raticidas em áreas silvestres, como matas nativas, incluindo as residuais e ciliares, e cerrados, dentre outras. Esta medida é importante para a manutenção de predadores naturais dos roedores, uma vez que matas funcionam como barreira natural ao deslocamento dos mesmos para áreas residenciais e agrícolas.

No entanto, é importante salientar que o uso de raticidas em roedores silvestres não é recomendado rotineiramente quando não houver casos humanos de SCPH, uma vez que essas espécies são importantes elos de muitas cadeias ecológicas e sua supressão indiscriminada acarretaria desequilíbrios significativos na biocenose.

Após a eliminação dos roedores, se não forem adotadas as medidas preventivas (anti-ratização), eles serão imediatamente substituídos por outros do meio silvestre.

Controle biológico

O controle biológico pressupõe o uso de um ser vivo para controlar outro ser vivo. No caso dos roedores silvestres, seu controle biológico será exercido por animais que são seus predadores naturais, como as serpentes, as aves de rapina (corujas e gaviões, por exemplo), as raposas e gatos-do-mato, dentre outros. Portanto, qualquer medida que auxilie a livre instalação e a proliferação desses predadores naturais dos roedores é recomendada, como por exemplo:

- reprimir a caça ou a destruição intencional desses predadores;
- manter as matas residuais e ciliares e

- reflorestar áreas desmatadas, empregando espécies nativas.

Medidas em relação aos ambientes contaminados

Considerando-se que os roedores contaminam o ambiente com suas excretas, devem ser tomadas precauções quanto à limpeza de ambientes contaminados. A limpeza e a desinfecção dos locais onde tenham sido diagnosticados casos de hantavirose deverão ser orientadas por técnicos treinados para tal atividade; os que as executarem deverão estar sempre devidamente equipados com EPIs adequados.

Medidas de prevenção deverão ser consideradas quanto às habitações que tenham permanecido fechadas, a ser ventiladas por, pelo menos, 30 minutos antes do ingresso de pessoas no local.

As pessoas que ingressem em locais fechados, potencialmente contaminados com excretas de roedores, devem fazê-lo com proteção respiratória de máscara ou respiradores com filtros P3. Nestas habitações deve-se realizar a limpeza umedecendo piso e paredes com os desinfetantes recomendados como Lysol a 10% ou hipoclorito de sódio (2,5%) ou lisofórmio a 10%, o que evitará a formação de aerossóis. Não varrer ou aspirar tapetes, carpetes ou pisos secos sem antes umedecê-los com um desinfetante.

Os móveis e utensílios no interior devem ser limpos com pano embebido em Lysol a 10% ou outros desinfetantes, conforme as diluições apresentadas nos Quadros 1, 2 e 3.

Quadro 1. Preparo de solução de desinfetante a 10% a base de Lysol* puro.

Volume de água	Lysol puro*		Tempo de contato
	Dosagem	Medida prática	
9 litros	1 litro	1 litro	10 minutos
900 ml	100 ml	2 copinhos de café	10 minutos

*Ingredientes: o-phenylphenol (2,8%); o-benzyl-p-clorophenol (2,7%). Este produto é o mais indicado para descontaminação de armadilhas, roupas, móveis e ambientes no geral, por ter largo espectro viricida e não apresentar propriedades corrosivas ou tóxicas.

Quadro 2. Preparo de solução de desinfetante a 10% a base de hipoclorito de sódio a 2,5%.

Volume de água	Hipoclorito de sódio a 2,5%*		Tempo de contato
	Dosagem	Medida prática	
9 Litros	1 litro	1 litro	60 minutos
900 ml	100 ml	2 copinhos de café	60 minutos

(*) Este produto, nesta diluição, encontra-se no mercado com os nomes de água sanitária, água de lavadeira e outros.

Quadro3. Preparo de solução de desinfetante a 10% a base de Lisofórmio bruto.

Volume de água	Lisofórmio bruto		Tempo de contato
	Dosagem	Medida prática	
9 litros	1 litro	1 litro	60 minutos
900 ml	100 ml	2 copinhos de café	60 minutos

A Secretaria Municipal de Saúde deverá ser consultada sobre recomendações do tipo e concentração de outros produtos a serem utilizados.

As pessoas envolvidas na limpeza devem utilizar luvas de borracha. Ao terminar o trabalho, deve-se lavá-las

antes de retirá-las das mãos em uma solução de Lysol a 10% ou hipoclorito de sódio (2,5%) a 10% ou lisofórmio a 10% e, após a sua retirada, lavar as mãos com abundante água e sabão.

Roupas potencialmente contaminadas deverão ser pulverizadas com qualquer uma das soluções desinfetantes indicadas, encharcando-as e deixando o produto agir por 30 minutos. Posteriormente, devem ser lavadas em água e sabão ou detergente e secadas ao sol. Estas recomendações também são indicadas para limpeza de equipamentos e outros materiais que tenham permanecido no campo e possam ter sido contaminados por roedores.

Referências bibliográficas

1. Bharadwaj M, Botten J, Torrez-Martinez N, Hjelle B. Rio Mamore virus: genetic characterization of a newly recognized hantavirus of the pygmy rice rat, *Oligoryzomys microtis*, from Bolivia. **Am J Trop Med Hyg** 1997; 57(3):368-74.
2. Funasa. Fundação Nacional de Saúde. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília (DF); 2002;385-403.
3. Cantoni G, Lázaro M, Resa A, Arellano O, Amestoy AM, DeBunder S, Herrero E, Perez A, Larrieu E. Hantavirus pulmonary syndrome in the province of Rio Negro, Argentina, 1993-1996. **Rev Inst de Med Trop** 1997; 39:191-196.
4. Cantoni G, Padula P, Calderon G, Mills J, Herrero E, Sandoval P, Martinez V, Pini N, Larrieu E. Seasonal variation in prevalence of antibody to hantavirus in rodents from southern Argentina. **Trop Med Int Health** 2001; 6:811-816.
5. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Hantavirus pulmonary syndrome. Panama 1999 – 2000. **MMWR** 2000; 49(10):205-207.
6. Childs JE, Glass GE, Korch GW, LeDuc JW. Prospective seroepidemiology of hantaviruses and population dynamics of small mammal communities of Baltimore, Maryland. **Am J Trop Med Hyg** 1987; 37(3):648-62.
7. Childs JE, Ksiazek TG, Spiropoulou CF, Krebs JW, Morzunov S, Maupin GO, Gage KL, Rollin PE, Sarisky J, Ensore RE, Frey JK, Peters CJ, Nichol ST. Serologic and genetic identification of *Peromyscus maniculatus* as the primary rodent reservoir for a new hantavirus in the southwestern United States. **J Infect Dis** 1994; 169:1271-1280.
8. Childs JE, Mills JN, Glass FE. Rodent Borne Hemorrhagic Fever Viruses: A special risk for mammalogists? **J of Mammal** 1995; 76(3):664-680.
9. Delfraro A, Clara M, Tomé L, Achaval F, Levis S, Calderon G, Enria D, Lozano M, Russi J, Arbiza J. Yellow pigmy rice rat (*Oligoryzomys flavescens*) and hantavirus pulmonary syndrome in Uruguay. **Emerg Infect Diseases** 2003; 9(7): 846-852.
10. Drebot MA, Artsob H, Werker D. Hantavirus pulmonary syndrome in Canada, 1989-1999. **Can Commun Dis Rep** 2000; 26(8):65-9.
11. Figueiredo LTM, Campos GM, Rodrigues FB. Síndrome pulmonar e cardiovascular por Hantavirus: aspectos epidemiológicos, clínicos, do diagnóstico laboratorial e do tratamento. **Rev Soc Bras Med Trop** 2001;34910:13-23.
12. Fulhorst CF, Monroe MC, Salas RA, Duno G, Utrera A, Ksiazek TG, Nichol ST, de Manzione NM, Tovar D, Tesh RB. Isolation, characterization and geographic distribution of Cano Delgadito virus, a newly discovered South American hantavirus (family Bunyaviridae). **Virus Res** 1997; 51(2):159-71.
13. Glass GE, Childs JE, Korch GW, LeDuc JW. Association of intraspecific wounding with hantaviral

infection in wild rats (*Rattus norvegicus*). **Epidemiol Infect** 1988; 101:459-72.

14. Hjelle B, Jenison S, Torrez-Martinez N, Yamada T, Nolte K, Zumwalt R, MacInnes K, Myers G. A novel hantavirus associated with an outbreak of fatal respiratory disease in southwestern United States: evolutionary relationships to known hantaviruses. **J Virol** 1994; 68(2):592-596.

15. Hjelle B, Anderson B, Torrez-Martinez N, Song W, Gannon WL, Yates TL. Prevalence and geographic genetic variation of hantaviruses of New World harvest mice (*Reithrodontomys*): Identification of a divergent genotype from a Costa Rican *Reithrodontomys mexicanus*. **Virology** 1995; 207(2):452-459.

16. Hjelle B, Lee SW, Song W, Torrez-Martinez N, Song JW, Yanagihara R, Gavrillovskaia I, Mackow ER. Molecular linkage of hantavirus pulmonary syndrome to the white-footed mouse, *Peromyscus leucopus*: Genetic characterization of the M genome of New York virus. **J Virol** 1995; 69(12):8137-8141.

17. Hjelle B, Goade D, Torrez-Martinez N, Lang-Williams M, Kim J, Harris RL, Rawlings JA. Hantavirus pulmonary syndrome, renal insufficiency and myositis associated with infection by Bayou hantavirus. **Clin Infect Dis** 1996; 23(3):495-500.

18. Huang C, Campbell WP, Means R, Ackman DM. Hantavirus S RNA sequence from a fatal case of HPS in New York. **J Med Virol** 1996; 50(1):5-8.

19. Iversson LB, Travassos da Rosa APA, Rosa MDB, Lomar AV, Sasaki MGM, LeDuc JW. Infecção humana por hantavírus no sul e sudeste do Brasil. **The Lancet** 1994; 40(2):85-92.

20. Johnson AM, Bowen MD, Ksiazek TG, Williams RJ, Gryan RT, Mills JN, Peters CJ, Nichol ST. Laguna Negra Virus associated with HPS in western Paraguay and Bolivia. **Virology** 1997; 238(1):115-127.

21. Johnson AM, Souza LTM, Ferreira IB, Pereira LE, Ksiazek TG, Rollin PE, Peters CJ, Nichol ST. Genetic investigation of novel hantaviruses causing fatal HPS in Brazil. **J Med Virol** 1999; 59(4):527-535.

22. Katz G, Williams RJ, Burt MS, de Souza LT, Pereira LE, Mills JN, Suzuki A, Ferreira IB, Souza RP, Alves VA, Bravo JS, Yates TL, Meyer R, Shieh W, Ksiazek TG, Zaki SR, Khan AS, Peters CJ. Hantavirus Pulmonary Syndrome in the State of São Paulo, Brazil, 1993-1998. **Vector Borne Zoonotic Dis** 2001;1(3):181-89.

23. Khan AS, Spiropoulos CF, Morzunov S, Zaki SR, Kohn MA, Nawas SR, McFarland L, Nichol ST. Fatal illness associated with a new hantavirus in Louisiana. **J Med Virol** 1995; 46(3):281-286.

24. Khan AS, Khabbaz RF, Armstrong LR, Holman RC, Bauer SP, Graber J, Strine T, Miller G, Reef S, Tappero J, Rollin PE, Nichol ST, Zaki SR, Bryan RT, Chapman LE, Peters CJ, Ksiazek TG. Hantavirus pulmonary syndrome: The first 100 us cases. **J Infect Dis** 1996; 173(6):1297-1303.

25. Ksiazek TG, Peters CJ, Rollin PE, Zaki PE, Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Feldmann H, Sanchez A, Khan AS, Mahy BWJ, Wachsmuth K, Butler JC. Identification of a new north american hantavirus that causes acute pulmonary insufficiency. **Amer J of Trop Med and Hyg** 1995; 52:117-23.

26. Ksiazek TG, Nichol ST, Mills JN, Groves MG, Wozniak A, McAdams S, Monroe MC, Johnson AM, Martin ML, Peters CJ, Rollin PE. Isolation, genetic diversity, and geographic distribution of Bayou virus (*Bunyaviridae*: hantavirus). **Am J Trop Med Hyg** 1997; 57(4):445-448.

27. Lee HW, French GR, Lee PW, Baek LJ, Tsuchiya K, Foulke RS. Observations on natural and

laboratory infection of rodents with the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. **Am J Trop Med Hyg** 1981; 30(2):477-482.

28. Levis S, Morzunov SP, Rowe JE, Enria d, Pini N, Calderon G, Sabattini M, St.Jeor SC. Genetic diversity and epidemiology of Hantaviruses in Argentina. **J Infect Dis** 1998; 177:529-538.

29. Lopes N, Padula P, Rossi C, Lázaro ME, Franze-Fernandes MT. Genetic identification of a New Hantavirus causing Severe Pulmonary Syndrome in Argentina. **Virology** 1996; 220:223-226.

30. Mendes, WS, Silva AAM, Aragão LFC, Aragão NJL, Raposo ML, Elkhoury MR, Suzuki A, Ferreira IB, Sousa LT, Panutti C. Hantavirus infection in Anajatuba, Maranhão, Brazil. **Rev Inst Med Trop** 2001; 43:237-240.

31. Mills JN, Childs JE, Ksiazek TG, Peters CJ, Velleca WM. Methods for trapping and sampling small mammals for virologic testing. Atlanta: US Department of Health and Human Services 1995.

32. Mills .JN, Ksiazek TG, Ellis BA, Rollin PE, Nichol ST, Yates TL, Gannon WL, Craig EL, Engelthaler DM, Davis T, Tanda DT, Wyatt-Frampton J, Nichols CR, Peters CJ, Childs JE. Patterns of association with host and habitat: Antibody reactive with Sin Nombre virus in small mammals in the major biotic communities of the southwestern United States. **Am J Trop Med Hyg** 1997; 56(3):273-284.

33. Mills JN, Childs, JE. Ecologic studies of rodent reservoirs: their relevance for human health. **Emerg Infect Dis** 1998; 4:529-537.

Monroe MC, Morzunov SP, Johnson AM, Bowen MD, Artsob H, Yates T, Peters CJ, Rollin PE, Ksiazek TG, Nichol ST. Genetic diversity and distribution of Peromyscus-borne hantaviruses in North America. **Emerg Infect Dis** 1999; 5(1):75–86

35. Molina MG. Síndrome Pulmonar por Hantavirus, Una Enfermedad Transmitida por Roedores. **Revista Digital CENIAP HOY**. Número especial 2004. Maracay, Aragua, Venezuela. [acesso em 12 ago 2006]. Disponível em: <http://www.ceniap.gov.ve/ceniaphoy>

36. Morzunov SP, Feldmann H, Spiropoulou CF, Semenova VA, Rollin PE, Ksiazek TG, Peters CJ, Nichol ST. A newly recognized virus associated with a fatal case of hantavirus pulmonary syndrome in Louisiana. **J Virol** 1995; 69(3):1980-1983.

37. Morzunov SP, Rowe JE, Ksiazek TG, Peters CJ, St Jeor SC, Nichol ST. Genetic analysis of the diversity and origin of hantaviruses in Peromyscus leucopus mice in North America. **J Virol** 1998; 72(1):57–64.

38. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldmann H, Sanchez A, Childs JE, Zaki S, Peters CJ. Genetic identification of a novel Hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness in the southwestern Unites States. **Science** 1993; 262:914-917.

39. Nuzum EO, Rossi CA, Stepheson EH, LeDuc JW. Aerosol transmission of Hantaan related virus to laboratory rats. **Amer J Trop Med Hyg** 1988; 38:636-640.

40. Organizacion Panamericana de la Salud. Cuaderno tecnico 47. Hantavirus en las Americas: guia para el diagnóstico, el tratamiento, la prevención y el control. **Rev Esp Salud Publica** 1999; 73:647-70.

41. Parmenter RR, Brunt JW, Moore DI, Ernest S. The hantavirus epidemic in the Southwest Rodent population dynamics and the implications for transmission of hantavirus-associated adult respiratory distresssyndrome (HARDS) in the Four Corners region. Sevilleta LTER publication nº 41. Albuquerque, NM: University of New Mexico; 1993.

42. Pereira C. Sobre as “ratadas” no sul do Brasil e o ciclo vegetativo das taquaras. **Arq Inst Biol** 1941;12:175-200.
43. Pereira, LE, Souza, LTM, Souza, RP, Bisordi, I, Suzuki, A, Katz, G. Histórico da Vigilância Eco-epidemiológica do Hantavírus no Brasil. **Revista da CIP** 1999; 2(3):5-12.
44. Peters CJ. Hantavirus Pulmonary Syndrome in the Americas. En: Scheld WM, Craig WA, Hughes JB, eds. **Emerging Infections 2**. Washington, DC: ASM Press; 1998.
45. Pini N, Levis S, Calderón G, Ramirez J, Bravo D, Lozano E, Ripoll C, Jeor SS, Ksiazek TG, Barquez RM, Enria D. Hantavirus Infection in Humans and Rodents, Northwestern Argentina. **Emerging Infectious Diseases** 2003; 9(9):1070-1076.
46. Powers AM, Mercer DR, Watts DM, Guzman H, Fulhorst CF, Popov VL, Tesh RB. Isolation and genetic characterization of a hantavirus (Bunyaviridae: Hantavirus) from a rodent, *Oligoryzomys microtis* (Muridae), collected in northeastern Peru. **Am J Trop Med Hyg** 1999; 61(1):92-98.
47. Ravkov EV, Rollin PE, Ksiazek TG, Peters CJ, Nichol ST. Genetic and serologic analysis of Black Creek Canal virus and its association with human disease and *Sigmodon hispidus* infection. **Virology** 1995; 210(2):482–489.
48. Rawlings JA, Torrez-Martinez N, Neill SU, Moore GM, Hicks BN, Pichuantes S, Nguyen A, Bharadwaj M, Hjelle B. Cocirculation of multiple hantaviruses in Texas, with characterization of the small (S) genome of a previously undescribed virus of cotton rats (*Sigmodon hispidus*). **Am J Trop Med Hyg** 1996; 55(6):672–679.
49. Rollin PE, Ksiazek TG, Elliott LH, Ravkov EV, Martin ML, Morzunov S, Livingstone W, Monroe M, Glass G, Ruo S. Isolation of black creek canal virus, a new hantavirus from *Sigmodon hispidus* in Florida. **J Med Virol** 1995; 46(1):35-39.
50. Rosa ES, Mills JN, Padula PJ, Elkhoury MR, Ksiazek TG, Mendes WS, Santos ED, Araujo GC, Martinez VP, Rosa JF, Edelstein A, Vasconcelos PF. Newly recognized hantaviruses associated with hantavirus pulmonary syndrome in northern Brazil: partial genetic characterization of viruses and serologic implication of likely reservoirs. **Vector Borne Zoonotic Dis** 2005; 5(1):11-19
51. Salazar-Bravo J, Armien B, Suzan G, Armien A, Ruedas LA, Avila M, Zaldivar Y, Pascale JM, Gracia F, Yates TL. Serosurvey of wild rodents for hantaviruses in Panama, 2000-2002. **J Wildl Dis** 2004; 40(1):103-9
52. Schmaljohn C, Hjelle B. Hantaviruses: A global Disease Problem. **Emerg Infect Dis** 1997; 3 (2):95-104.
53. Schmaljohn C, Huggins J, Calisher CH. 1999. Laboratory and field safety. In: Lee HW, Calisher CH, Schmaljohn C, eds. **Manual of hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome**. Seoul, Korea: WHO Collaborating Center for Virus Reference and Research (Hantaviruses), Asian Institute for Life Sciences; 1999:191-198.
54. Silva MV, Vasconcelos MJ, Hidalgo NTR, Veiga APR, Canzian M, Marotto, PCF, Lima VCP. Hantavirus Pulmonary syndrome. Report of the first three cases in São Paulo, Brazil. **Rev Inst Méd Trop** 1997; 39(4):231-234.
55. Song JW, Baek LJ, Nagle JW, Schlitter D, Yanagihara R. Genetic and phylogenetic analyses of hantaviral sequences amplified from archival tissues of deer mice (*Peromyscus maniculatus nubiterrae*) captured in the eastern United States. **Arch Virol** 1996; 141(5):959–967.
56. Suzuki A, Bisordi I, Levis S, Garcia J, Pereira, LE, Souza RP, Sugahara TKN, Pini N, Enria D.

Souza LTM. Araraquara and Jucitaba hantavirus in southern and southeastern Brazil: genetic identification of their rodent reservoirs. **Emerg Infect Dis** 2004;10(12):2127-2134

57. Toro J, Vega JD, Khan AS, Mills JN, Padula P, Terry W, Yadón Z, Valderrama R, Ellis BA, Pavletic C, Cerda R, Zaki S, Wun-Ju S, Meyer R, Tapia M, Mansilla C, Baro M, Vergara J.A, Concha M, Calderon G, Enria D, Peters C.J, Ksiazek T.G. An outbreak of Hantavirus Pulmonary Syndrome, Chile, 1997. **Emerg Infect Dis** 1998; 4(4):687-694.

58. Werker DH, Artsob H. Of mice and mostly men—hantavirus pulmonary syndrome. **Canadian Medical Association Journal** 1998; 158:912–913.

59. Williams RJ, Bryan RT, Mills JN, Palma RE, Vera I, Velasquez F, Baez E, Schmidt WE, Figueiroa RE, Peters CJ, Zaki SR, Khan AS, Ksiazek TG. An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome in western Paraguay. **Am J Trop Med Hyg** 1997; 57(3):274-82.

60. Zaki SR, Greer PW, Coffield LM, Goldsmith CS, Nolte KB, Foucar K, Feddersen RM, Zumwalt RE, Miller GL, Khan AS. Hantavirus pulmonary syndrome: Pathogenesis of an emerging infectious disease. **American Journal of Pathology** 1995; 146:552-579.

61. Zaki SR, Khan AS, Goodman RA, Armstrong LR, Greer PW, Coffield LM, Ksiazek, TG, Rollin PE, Peters CJ, Khabbaz RF. Retrospective diagnosis of Hantavirus Pulmonary Syndrome, 1978-1993. **Arch Pathol Lab Med** 1996; 120:134-139.

Correspondência/Correspondence to:

Luis Eloy Pereira

Seção de Vírus Transmitidos por Artrópodos, do Instituto Adolfo Lutz

Av. Dr. Arnaldo, 355 – Cerqueira César

CEP: 01246-902 – São Paulo/SP – Brasil

Tel.: 55 (11) 3068-2901

E-mail: lupereira@ial.sp.gov.br



Bepa

Av. Dr. Arnaldo, 351 - 1º andar, s. 135 – CEP: 01246-000

São Paulo - SP - tels.: (11) 3066-8823 / 3066-8825

e-mail: bepa@saude.sp.gov.br

Fale conosco

