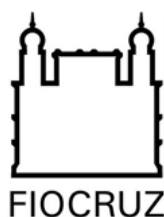


MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Mestrado em Medicina Tropical
Diagnóstico, Epidemiologia e Controle



**SÍNDROME PULMONAR POR HANTAVÍRUS NO ESTADO DE GOIÁS
E DISTRITO FEDERAL: SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E
SOROPREVALÊNCIA EM UMA POPULAÇÃO DE CORTADORES DE
CANA**

RENATA MALACHINI MAIA

Rio de Janeiro
Maio de 2020

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

RENATA MALACHINI MAIA

**SÍNDROME PULMONAR POR HANTAVÍRUS NO ESTADO DE GOIÁS E
DISTRITO FEDERAL: SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E SOROPREVALÊNCIA
EM UMA POPULAÇÃO DE CORTADORES DE CANA**

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo
Cruz como parte dos requisitos para obtenção
do título de Mestre em Ciências.

Orientadoras: Prof. Dra. Renata Carvalho de Oliveira Pires dos Santos

Prof. Dra. Elba Regina Sampaio de Lemos

Rio de Janeiro
Maio de 2020

Maia, Renata Malachini .

Síndrome pulmonar por hantavírus no estado de Goiás e Distrito Federal: situação epidemiológica e soroprevalência em uma população de cortadores de cana / Renata Malachini Maia. - Rio de Janeiro, 2020.

xxii, 120f f.; il.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2020.

Orientadora: Renata Carvalho de Oliveira Pires dos Santos.

Co-orientadora: Elba Regina Sampaio de Lemos.

Bibliografia: f. 79-107

1. Hantavírus. 2. soroprevalência. 3. Goiás. 4. Distrito Federal. 5. cortadores de cana. I. Título.

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

RENATA MALACHINI MAIA

**SÍNDROME PULMONAR POR HANTAVÍRUS NO ESTADO DE GOIÁS E
DISTRITO FEDERAL: SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E SOROPREVALÊNCIA
EM UMA POPULAÇÃO DE CORTADORES DE CANA**

ORIENTADORAS: Prof. Dra. Renata Carvalho de Oliveira Pires dos Santos

Prof. Dra. Elba Regina Sampaio de Lemos

Aprovada em: 26 / 05 / 2020

EXAMINADORES:

Prof. Dra. Martha Cecilia Suárez Mutis – Presidente (IOC/FIOCRUZ)

Prof. Dra. Claudia Lamarca Vitral (UFF)

Prof. Dra. Cristiane da Cruz Lamas (INI/FIOCRUZ)

Prof. Dra. Gina Peres Lima dos Santos (UFF)

Prof. Dr. Marco Aurélio Pereira Horta (IOC/FIOCRUZ)

Rio de Janeiro, 26 de maio de 2020

Dedico esse trabalho a minha família, minhas orientadoras e a todos que contribuíram para sua realização.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente gostaria de agradecer à agência de fomento deste trabalho, Capes, pelo suporte financeiro para a realização deste trabalho. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

À coordenação do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, pela atenção, paciência e colaboração durante esses dois anos de mestrado.

Às minhas orientadoras Dra. Renata Carvalho de Oliveira Pires dos Santos e Dra. Elba Regina Sampaio de Lemos, pelos exemplos de profissionais, por todo o carinho, paciência, atenção, pelos ricos ensinamentos e aprendizados que adquiri durante o mestrado no Laboratório de Hantavíroses e Rickettsioses (LHR) do Instituto Oswaldo Cruz – RJ e que levo para a vida.

A toda a equipe do LHR, por ter me acolhido, por todo o aprendizado, amizade e contribuição para que esse trabalho fosse desenvolvido.

À Dra. Sheila e equipe, da Universidade Federal de Goiás (UFG) pela contribuição para a realização deste trabalho.

Ao Dr. Luiz Camacho, epidemiologista da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP), pela grande ajuda, atenção e dedicação em auxiliar com a parte de análises de dados.

Ao Fernando de Oliveira Santos, por ter cedido gentilmente os mapas de Goiás utilizados.

Aos participantes do estudo que doaram suas amostras de soro para a ciência e a todos que contribuíram de alguma forma para a realização desse trabalho.

Aos professores das disciplinas, pelos ensinamentos adquiridos.

Ao Instituto Oswaldo Cruz, por ter me acolhido e ter sido minha segunda casa nesses dois anos. Por tornar o meu sonho em realidade.

Aos colegas que fiz durante o período de aulas, pelos momentos e conhecimentos compartilhados, por alegrarem o meu dia-a-dia e tornaram esse caminho mais leve.

À banca examinadora por ter aceitado prontamente ao convite.

Em especial aos meus pais Ana Cristina Malachini Maia e Paulo Cesar Rezende Maia, por terem embarcado comigo nesse sonho e terem feito de tudo para que se tornasse possível, me dando apoio e todo o suporte necessário. Por nunca deixarem de acreditar em mim.

Ao meu irmão Felipe Malachini, por sempre me apoiar nas minhas decisões.

Ao meu noivo Guilherme Lechuga, que esteve sempre ao meu lado nesses anos todos, me apoiando, sempre acreditando e incentivando os meus sonhos.

O cientista não é o homem que fornece as verdadeiras respostas; é quem faz as verdadeiras perguntas.

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

SÍNDROME PULMONAR POR HANTAVÍRUS NO ESTADO DE GOIÁS E DISTRITO FEDERAL: SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E SOROPREVALÊNCIA EM UMA POPULAÇÃO DE CORTADORES DE CANA

RESUMO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL

Renata Malachini Maia

A hantavirose é uma zoonose cosmopolita associada a roedores silvestres e a transmissão ocorre geralmente a partir da inalação de partículas virais oriundas de secreções ou excretas de roedores infectados. Os hantavírus, família *Hantaviridae* e gênero *Orthohantavirus*, são os agentes etiológicos das hantavirose, a febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR) restrita à Ásia e à Europa e a síndrome pulmonar por hantavírus (SPH), também reconhecida como síndrome cardiopulmonar por hantavírus (SCPH), descrita nas Américas, incluindo o Brasil, onde a letalidade em média é de 46%. Diversas atividades de risco para infecção por hantavírus têm sido descritas e, no Brasil, os cortadores de cana-de-açúcar compõem um grupo de trabalhadores rurais que, constantemente expostos a roedores silvestres, podem adquirir a hantavirose. O objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento da situação epidemiológica da hantavirose, em Goiás, um estado que possui áreas consideradas endêmicas para a doença, e realizar um inquérito sorológico em uma população de cortadores de cana-de-açúcar. Para o levantamento epidemiológico foi realizada a consulta online dos dados no site do SINAN durante o período de 2007 a 2017. Quanto ao inquérito sorológico foi desenvolvido um estudo epidemiológico descritivo analítico de corte transversal em uma população de 634 cortadores de cana do estado de Goiás, utilizando a técnica ELISA para detecção de anticorpos da classe IgG anti-hantavirus. Com a análise do SINAN foi possível verificar que durante o período de estudo, o estado de Goiás e o Distrito Federal apresentaram, respectivamente, uma média de 8 e 5 casos por ano. As cidades mais acometidas foram Goiânia, Anápolis e Jataí. A maioria dos casos era constituída por homens, adultos jovens, raça parda, com escolaridade entre ensino fundamental incompleto a médio completo e residente em áreas urbanas. A infecção ocorreu predominantemente dentro do domicílio ou no trabalho e a taxa de letalidade foi de 47% e 49% no estado de Goiás e no Distrito Federal, respectivamente. Em relação ao inquérito, todos os trabalhadores eram do sexo masculino, majoritariamente adultos jovens, com média de 35 anos, de baixa escolaridade e naturais da região Nordeste do país. A análise das amostras de soro testadas na titulação 1:400 e posteriormente diluídas 1:400 –1:6.400 mostrou uma soroprevalência de 6,9% (44/634). Dentre as variáveis utilizadas, o destino do lixo foi a única estatisticamente significativa ($p = 0.03$) para a infecção, ($p < 0,05$; OR 2,39; IC 95% 1,10 – 5,23). Curiosamente, embora 79% dos indivíduos sororreativos possuíssem coleta de lixo no domicílio, a proporção de reagentes no grupo sem coleta foi maior se comparada ao grupo com coleta (13,6%/ 6,2%), indicando, assim, uma alta soroprevalência neste grupo em comparação com os que possuíam coleta. Os resultados obtidos sugerem a ocorrência de infecção por hantavírus subclínica e que medidas de vigilância precisam ser mantidas no estado de Goiás, especialmente em relação às populações consideradas vulneráveis como os de cortadores de

cana-de-açúcar.

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

PULMONARY SYNDROME BY HANTAVIRUS IN THE STATE OF GOIÁS AND FEDERAL DISTRICT: EPIDEMIOLOGICAL SITUATION AND SEROPREVALENCE IN A POPULATION OF CANE CUTTERS

ABSTRACT

MASTER DISSERTATION IN MEDICINA TROPICAL

Renata Malachini Maia

Hantavirus is a cosmopolitan zoonosis associated with wild rodents and transmission generally occurs from the inhalation of viral particles from secretions or excreta from infected rodents. The hantaviruses, family Hantaviridae and the genus Orthohantavirus, are the etiologic agents of hantaviruses, hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) restricted to Asia and Europe and hantavirus pulmonary syndrome (SPH), also recognized as hantavirus cardiopulmonary syndrome (HCPS), described in the Americas, including Brazil, where the average lethality is 46%. Several risk activities for hantavirus infection have been described and, in Brazil, sugar cane cutters make up a group of rural workers who, constantly exposed to wild rodents, can acquire hantavirus. The objective of this work was to carry out a survey of the epidemiological situation of hantavirus in Goiás, a state that has areas considered endemic for the disease, and to conduct a serological survey in a population of sugarcane cutters. For the epidemiological survey, online data consultation was carried out on the SINAN website during the period from 2007 to 2017. As for the serological survey, a descriptive analytical cross-sectional epidemiological study was developed in a population of 634 cane cutters in the state of Goiás, using the ELISA technique to detect anti-hantavirus IgG antibodies. With the analysis of SINAN it was possible to verify that during the study period, the state of Goiás and the Federal District presented, respectively, an average of 8 and 5 cases per year. The cities most affected were Goiânia, Anápolis and Jataí. Most of the cases consisted of men, young adults, brown race, with schooling between incomplete elementary to high school and residing in urban areas. The infection occurred predominantly at home or at work and the lethality rate was 47% and 49% in the state of Goiás and the Federal District, respectively. In relation to the survey, all workers were male, mostly young adults, with an average of 35 years, with low education and born in the Northeast of the country. The analysis of the serum samples tested in the titration 1: 400 and later diluted 1: 400 –1: 6,400 showed a seroprevalence of 6.9% (44/634). Among the variables used, the destination of the garbage was the only statistically significant one ($p = 0.03$) for the infection, ($p < 0.05$; OR 2.39; 95% CI 1.10 - 5.23). Interestingly, 79% of seroreactive individuals had garbage collection at home, however the proportion of reagents in the group without collection is higher compared to the group with collection (13.6% / 6.2%). This indicates a high seroprevalence in this group compared to those that had a collection. The results obtained suggest the occurrence of subclinical hantavirus infection and that surveillance measures need to be maintained in the state of Goiás, especially in relation to populations considered vulnerable, such as sugarcane cutters.

ÍNDICE

RESUMO	ix
ABSTRACT	x
LISTA DE FIGURAS	xiii
LISTA DE QUADROS	xvii
LISTA DE TABELAS	xiii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xix
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Histórico das hantaviroses	1
1.2 Agente etiológico	4
1.3 Replicação viral.....	5
1.4 Epidemiologia	8
1.4.1 <i>Transmissão</i>	8
1.4.2 <i>Distribuição Geográfica</i>	11
1.4.3 <i>Reservatórios</i>	16
1.5 Patogenia e Imunopatogenia.....	19
1.6 Síndrome Pulmonar por Hantavírus	22
1.7 Diagnóstico Laboratorial	24
1.8 Tratamento e Prevenção	27
1.9 Estado de Goiás e a Produção de Cana-de-Açúcar	29
1.10 Cana-de-Açúcar e sua Relação com a Síndrome Pulmonar por Hantavírus	33
1.11 Casos de Hantavirose em Goiás	35
2. JUSTIFICATIVA	37
3. OBJETIVOS	39
3.1 Objetivo Geral	39
3.2 Objetivos Específicos	39
4. MATERIAL E MÉTODOS	40

4.1	Estudo Descritivo Retrospectivo de Casos de Hantavirose em Goiás e Distrito Federal	40
4.2	Investigação Soroepidemiológica Retrospectiva, Analítica e de Corte Transversal em uma População Rural do Estado de Goiás	41
4.2.1	<i>Local de Estudo e População Alvo</i>	41
4.2.2	<i>Coleta de Dados</i>	42
4.2.3	<i>Crêterios de Inclusão e Exclusão de Amostras</i>	45
4.2.4	<i>Variáveis de Predi�o</i>	45
4.2.5	<i>Teste Imunoenzimático para Detec�o de Anticorpos Anti-Hantavírus Utilizando o Protocolo ELISA Indireto Andes Humano</i>	46
4.3	Análise de Dados	47
4.4	Aspectos �ticos	48
4.5	Financiamento	49
5.	RESULTADOS	50
5.1	Situa�o Epidemiológica da Hantavirose em Goiás, Segundo Dados Secundários Obtidos do SINAN	50
5.2	Avalia�o da Popula�o de Cortadores de Cana-de-A�ucar de Goiás	55
5.2.1	<i>Características Sociodemográficas da Popula�o</i>	55
5.2.2	<i>Comportamento de Risco para Hantavirose</i>	57
5.2.3	<i>Características dos Indivíduos Sororreativos para Hantavírus</i>	58
5.2.4	<i>Marcador Sorológico de Exposi�o ao Hantavírus</i>	62
5.2.5	<i>Análises das Variáveis � Exposi�o ao Hantavírus</i>	62
5.3	Distribui�o Espacial dos Casos de Hantavirose em Goiás e Distrito Federal Registrados no SINAN e dos Cortadores de Cana-de-A�ucar Sororreativos	65
6.	DISCUSSÃO	67
6.1	Estudo dos Dados Secundários (SINAN)	68
6.2	Inquérito em Cortadores de Cana-de-A�ucar	71
7.	CONCLUSÕES	77
8.	PERSPECTIVAS	79
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80

10. APÊNDICES E/OU ANEXOS	109
ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	109
ANEXO B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	113
ANEXO C - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA PARA LICENÇA DO USO DE AMOSTRAS HUMANAS	118
ANEXO D – COMITÊ DE ÉTICA	119

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1: Linha do tempo da história da hantavirose no mundo. ONU: Organização das Nações Unidas, SPH: síndrome pulmonar por hantavírus, ICTV: Comitê Internacional de Taxonomia Viral, EUA: Estados Unidos da América, JUQV: vírus Juquitiba.	3
Figura 1.2: (A) Representação esquemática da partícula viral do hantavírus, mostrando o RNA trissegmentado de fita simples, constituído pelos segmentos menor (S), médio (M) e maior (L). (B) Microscopia eletrônica de transmissão mostrando a partícula viral do hantavírus. RdRp: polimerase dependente de RNA, vRNA: RNA viral.	5
Figura 1.3: Processo de replicação dos hantavírus. (1) Inicialmente as glicoproteínas de superfície do vírus se ligam a um receptor de integrina na superfície celular da célula hospedeira. (2) Após a ligação ocorre indução da endocitose. (3) O vírus penetra na célula e é englobado por vesículas revestidas pela proteína clatrina (outros tipos de vias de entrada na célula pelo hantavírus já foram observadas anteriormente). (4) Vesícula recoberta por clatrina é desmontada. (5) Ocorre formação do endossoma primário. (6) Evolução para endossoma tardio. (7) Liberação de ribonucleoproteínas virais, devido a alterações na conformação da proteína decorrente da fusão entre o vírus e o endossoma, que são induzidas por ácidos. (8) Para a transcrição, o RdRp pode ser transportado para o compartimento intermediário do complexo de Golgi, acredita-se que a replicação ocorra na porção cis do complexo de Golgi. (9) Ocorre liberação das vesículas contendo o vírus pelo complexo de Golgi. (10) Os novos vírus formados são transportados pelas vesículas até a membrana plasmática, onde serão exocitados da célula. RNPs: ribonucleoproteínas virais.....	7
Figura 1.4: Principais formas de transmissão do hantavírus. A: Roedor infectado transmite a outros roedores próximos. B: Transmissão de anticorpos maternos da mãe para a prole. C: Transmissão entre roedores por comportamento agressivo. D: Formas de transmissão para os seres humanos. E: Transmissão interpessoal.	9
Figura 1.5: Esquema de transmissão do hantavírus. (1) Roedor libera excretas contendo o vírus; (2) Aerolização das partículas virais a partir dos excretas; (3) O ser humano inala os aerossóis; (4) Início dos sintomas inespecíficos; (5) Desenvolvimento de edema pulmonar.	10
Figura 1.6: Distribuição geográfica dos hantavírus patogênicos. SPH: síndrome pulmonar por hantavírus; FHSR: febre hemorrágica com síndrome renal; NE: nefropatia epidêmica.	12

Figura 1.7: Representação geográfica aproximada da incidência de síndrome pulmonar por hantavírus (SPH) e febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR) no mundo por país por ano (dados atualizados para 2016).	12
Figura 1.8: Casos e taxa de letalidade devido à hantavirose no Brasil por região no período de 1993 - 2019. (A) Distribuição de casos de hantavirose. (B) Taxa de letalidade segundo número de óbitos.	14
Figura 1.9: Roedor <i>Oligoryzomys nigripes</i> em seu habitat.	18
Figura 1.10: Diferentes genótipos dos hantavírus que circulam no Brasil, associados aos seus respectivos reservatórios. Os quadros em vermelho representam os genótipos patogênicos e os em azul são os não patogênicos. As setas apontadas para o mapa indicam os estados brasileiros e os respectivos biomas onde cada genótipo é encontrado.	19
Figura 1.11: Alterações no endotélio durante a infecção por hantavírus. Os hantavírus infectam células endoteliais vasculares. A monocamada endotelial tem sua permeabilidade aumentada, devido a indução de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que regula negativamente a proteína de junção aderente VE-caderina. As plaquetas interagem com células endoteliais infectadas e com as glicoproteínas virais, podendo levar a trombocitopenia. A ativação da cascata do complemento se relaciona com a gravidade da FHSR e pode induzir a permeabilidade vascular diretamente ou por mecanismos indiretos. A permeabilidade também pode ser aumentada pela secreção de bradicinina. A infecção pode levar a uma coagulação intravascular sistêmica, que também pode contribuir para a trombocitopenia. A ordem temporal dos fenômenos é desconhecida.	21
Figura 1.12: Curso clínico da síndrome pulmonar por hantavírus.	24
Figura 1.13: Radiografia de tórax de paciente com hantavirose evidenciando o infiltrado intersticial característico da doença.	26
Figura 1.14: Medidas de prevenção a serem adotadas contra a hantavirose.	29
Figura 1.15: Corte da cana-de-açúcar.	31
Figura 1.16: Mapa de distribuição de usinas sucroalcooleiras no estado de Goiás.	32
Figura 1.17: Distribuição das usinas de cana-de-açúcar no Brasil.	32
Figura 1.18: Presença de roedores em canaviais. (A) <i>Necromys lasiurus</i> , reservatório do vírus Araraquara. (B) Cana roída em um ambiente infestado por <i>Necromys lasiurus</i> . (C) Toca do <i>Necromys lasiurus</i> em uma área de cana e braquiária.	34
Figura 4.1: Mapa de localização das usinas segundo as mesorregiões do estado de Goiás, 2016.	43

Figura 4.2: Entrevista com os cortadores de cana-de-açúcar incluídos no estudo no estado de Goiás.	43
Figura 4.3: Coleta de sangue por punção venosa dos cortadores de cana-de-açúcar incluídos no estudo no estado de Goiás.	44
Figura 4.4: Esquema da placa de ELISA IgG Andes com 96 poços. A parte superior da placa é sensibilizada com o antígeno específico do vírus Andes e a inferior com o inespecífico de extrato de <i>E. coli</i> . BR: branco, C+: controle positivo, C-: controle negativo.	47
Figura 5.1: Número de casos de hantavirose segundo ano de 1º sintomas em Goiás e Distrito Federal disponíveis no SINAN.	50
Figura 5.2: Número de casos confirmados de hantavirose em Goiás e Distrito Federal por município de notificação disponíveis no SINAN referente ao período de 2007 – 2017.	51
Figura 5.3: Distribuição dos casos confirmados por município de notificação e sexo para hantavirose em Goiás e Distrito Federal disponíveis no SINAN referente ao período de 2007 – 2017.	51
Figura 5.4: Distribuição dos casos confirmados por microrregião IBGE de residência e zona de residência para hantavirose em Goiás e DF disponíveis no SINAN (2007 – 2017). SO: Sudoeste de Goiás; Ent. Brasília: Entorno de Brasília.	52
Figura 5.5: Distribuição dos casos confirmados por ambiente de infecção para hantavirose em Goiás e Distrito Federal disponíveis no SINAN referente ao período de 2007 – 2017.	52
Figura 5.6: Distribuição dos casos confirmados de hantavirose por faixa etária em Goiás e Distrito Federal disponíveis no SINAN referente ao período de 2007 – 2017.	53
Figura 5.7: Distribuição dos casos confirmados de hantavirose por microrregião IBGE de notificação e escolaridade em Goiás e Distrito Federal disponíveis no SINAN referente ao período de 2007 – 2017.	53
Figura 5.8: Distribuição dos casos confirmados de hantavirose por município de notificação e raça em Goiás e Distrito Federal disponíveis no SINAN referente ao período de 2007 – 2017.	54
Figura 5.9: A: Número de casos confirmados e óbitos de hantavirose registrados no Brasil (2007 - 2017). B: Número de casos e óbitos de hantavirose no Distrito Federal (2007 - 2017). C: Número de casos e óbitos de hantavirose em Goiás	55
Figura 5.10: Análise da faixa etária dos 44 cortadores de cana-de-açúcar reativos para IgG anti-hantavírus, estado de Goiás (2016).	59

Figura 5.11: Avaliação da escolaridade através dos anos de estudo dos 44 cortadores de cana-de-açúcar reativos para IgG anti-hantavírus, estado de Goiás	60
Figura 5.12: Análise de parâmetros sociodemográficos dos 44 cortadores de cana-de-açúcar reativos para IgG anti-hantavírus, no estado de Goiás. Avaliação percentual dos indivíduos, através de questionário, em relação a cidade de trabalho (A), estado civil (B), destino do lixo (C) e região de origem (D).....	60
Figura 5.13: Resultado da densidade óptica das amostras reagentes (ponto de corte = 0,3) analisadas na diluição de 1:400. DO: Densidade óptica. CAG: Cortadores de cana-de-açúcar Goiás.	61
Figura 5.14: Distribuição espacial de casos de hantavirose em Goiás e Distrito Federal (2007 - 2017) segundo dados do SINAN e dos cortadores de cana-de-açúcar sororreativos. GO: estado de Goiás.	65

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.1: Principais estudos de soroprevalência de anticorpos anti-hantavírus em diferentes populações no Brasil em ordem cronológica de publicação (1998 – 2020).	15
Quadro 1.2: Principais hantavírus, distribuição geográfica, reservatórios e patogenia.	17
Quadro 1.3: Fases de evolução e diagnóstico laboratorial da hantavirose.	23
Quadro 1.4: Número de casos confirmados de hantavirose nos estados no período de 1993 – 2019.	35
Quadro 1.5: Número de óbitos registrados de hantavirose nos estados no período de 1993 – 2019.	36
Quadro 4.1: Número de cortadores de cana-de-açúcar recrutados no estado de Goiás, 2016	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1: Características sociodemográficas de 634 cortadores de cana-de-açúcar em Goiás, 2016.	57
Tabela 5.2: Análise descritiva de condições sanitárias, de moradia e histórico vacinal dos cortadores de cana-de-açúcar de Goiás.	58
Tabela 5.3: Características relacionadas à saúde dos cortadores de cana-de-açúcar em Goiás, 2016.	59
Tabela 5.4: Associação entre características sociodemográficas dos cortadores de cana-de-açúcar e reatividade para IgG anti-hantavírus.....	64
Tabela 5.5: Associação das características relacionadas à saúde dos cortadores de cana-de-açúcar com a reatividade para IgG anti-hantavírus.	65

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AEH: área endêmica para hantavírus

A. montensis: *Akodon montensis*

ANAJV: vírus Anajatuba

ANDV: vírus Andes

ANEH: área não endêmica para hantavírus

ANLIS: Administração Nacional de Laboratórios e Institutos de Saúde

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ARAV: vírus Araraquara

BAYV: vírus Bayou

BCCV: vírus Black Creek Canal

CAG: cortadores de cana-de-açúcar Goiás

CASV: vírus Castelo dos Sonhos

CDC: Center of Disease Control and Prevention

DATASUS: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DF: Distrito Federal

DO: densidade óptica

ELISA: ensaio imunoenzimático

Ent. Brasília: entorno de Brasília

EUA: Estados Unidos da América

FHSR: febre hemorrágica com síndrome renal

GO: estado de Goiás

Ha: hectares

HBsAg: antígeno de superfície do vírus da hepatite B

(HL)3: unidade de Clatrina

HTNV: vírus Hantaan

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ICTV: Comitê Internacional de Taxonomia Viral

IFN- γ : interferon gama

IgA: imunoglobulina A

IgG: imunoglobulina G

IgM: imunoglobulina M

IL-1: interleucina-1

JABV: vírus Jaborá

JUQV: vírus Juquitiba

Kb: kilobase

kDa: kilodalton

Kg: kilograma

LACEN: Laboratório Central de Saúde Pública

LANV: vírus Laguna Negra

LHR: Laboratório de Hantavirozes e Rickettsioses

LRRH: Laboratório de Referência Regional para Hantavirozes

MatAbs: anticorpos maternos

MgCl₂: cloreto de magnésio

MGLV: vírus Monongahela

mM: milimol

MT: estado do Mato Grosso

NaCl: cloreto de sódio

N. lasiurus: *Necromys lasiurus*

NB2: nível de biossegurança 2

NB3: nível de biossegurança 3

NE: nefropatia epidêmica

NYV: vírus New York

O. fornesi: *Oligoryzomys fornesi*

O. nigripes: *Oligoryzomys nigripes*

OMS: Organização Mundial de Saúde

PBS: tampão fosfato-salino

PBST: tampão fosfato-salino com tween

PCR: reação em cadeia da polimerase

PHV: vírus Prospect Hill

pRSET: vetor de expressão bacteriana

PUUV: vírus Puumala

QGIS: Quantum Gis®

RdRp: RNA polimerase dependente de RNA

RER: retículoendoplasmático rugoso

RIMEV: vírus Rio Mearim

RIOMV: vírus Rio Mamoré

RJ: estado do Rio de Janeiro

RNA: ácido ribonucléico

RNA_m: RNA mensageiro

RNPs: ribonucleoproteínas virais

RT-PCR: reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa

SARA: síndrome de angústia respiratória do adulto

SC: Santa Catarina

SCPH: síndrome cardiopulmonar por hantavírus

SEOV: vírus Seoul

SES/RJ: Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro

SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SNV: vírus Sin Nombre

SO: Sudoeste

SPH: síndrome pulmonar por hantavírus

SVS: Secretaria de Vigilância em Saúde

TBE: tampão tris/borato/EDTA

TCD8⁺: linfócito TCD8 citotóxico ativado

TNF- α : fator de necrose tumoral alfa

UFG: Universidade Federal de Goiás

VE-caderina: caderina vascular endotelial

VEGF: fator de crescimento endotelial vascular

1. INTRODUÇÃO

1.1 Histórico das Hantaviroses

As infecções causadas por hantavírus apresentam distribuição cosmopolita e constituem um importante problema de saúde pública nos países da Ásia e Europa, denominados de “Velho Mundo” (Ferreira 2003) e nas Américas. Apesar dos esforços em pesquisa e desenvolvimento para combater as doenças infecciosas, nas últimas décadas diversos patógenos desconhecidos ou subestimados levaram ao aparecimento de doenças emergentes e reemergentes (Reperant 2010). Essas doenças colocam em risco a saúde da população humana e podem gerar grandes impactos econômicos (Fonkwo 2008). Mais de 60% dos incidentes causados por estes patógenos emergentes podem ser atribuídos a agentes zoonóticos (Zeier et al. 2005). As zoonoses associadas a roedores, particularmente, têm crescido nas últimas décadas (Han et al. 2015, Schmaljohn, Hjelle 1997, El-Sayed, Kamel 2020). A emergência de um vírus zoonótico desconhecido pode levar a epidemias ou até mesmo pandemias de grandes proporções como a atual, causada pelo vírus SARS-CoV-2 (Contini et al. 2020).

A hantavirose é considerada uma zoonose associada a roedores silvestres e sinantrópicos de diferentes espécies. A doença apresenta duas formas clínicas, a febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR) (Peters et al. 1999, Vapalahti et al. 2003) e a síndrome pulmonar por hantavírus (SPH), também reconhecida como síndrome cardiopulmonar por hantavírus (SCPH), restrita ao continente americano, com uma letalidade que varia entre 40% e 70% (Padula et al. 1998, Castillo et al. 2001).

As infecções por hantavírus acometem a população humana desde tempos remotos, já que existem relatos na literatura chinesa de casos sugestivos de hantavirose a cerca de novecentos anos atrás (Hart, Bennett 1994, Vapalahti et al. 2003). No entanto, a doença só chamou atenção do mundo durante a Guerra da Coreia (1950-1953), quando um total de três mil soldados das Nações Unidas foram acometidos por uma doença febril aguda com insuficiência renal e choque, com uma taxa de mortalidade de 7% (Johnson 2001). A doença permaneceu desconhecida até 1976, quando o pesquisador coreano Ho Wang Lee descobriu a presença de antígenos específicos, presentes em amostras de tecidos dos pulmões de roedor silvestre, que eram reativos com amostras de soro de pacientes que continham anticorpos para a doença (Lee et al. 1976).

Posteriormente foi descoberto que o roedor *Apodemus agrarius* (rato do campo listrado), capturado às margens do rio Han, na Coreia do Sul, era na verdade o reservatório do vírus. O nome FHSR foi designado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para se referir as síndromes febris agudas de origem infecciosa que causam comprometimento renal (Schmaljohn et al. 1985). O período de incubação da doença varia de sete a 42 dias, com curso grave em 10% a 15% dos casos e com uma taxa de letalidade que varia entre 6% e 15%, causando cerca de 150.000 a 200.000 casos por ano na Ásia e Europa (Watson et al. 2014). Os pacientes infectados podem se recuperar espontaneamente a partir da fase inicial, porém outros casos podem evoluir com comprometimento circulatório, manifestações hemorrágicas e quadros de insuficiência renal aguda (Ferreira 2003). O protótipo desta doença é o Hantaan (HTNV) e, em 1987, o Comitê Internacional de Taxonomia Viral (ICTV) permitiu a criação de um novo gênero denominado de *Hantavirus* dentro da família *Bunyaviridae*, incluindo os vírus HTNV, Prospect Hill (PHV), Puumala (PUUV) e Seoul (SEOV) (Gligic et al. 1988) (Figura 1.1).

Apenas em maio de 1993, foram descritos os primeiros casos de hantavirose no território americano. Uma tribo de índios Navajo foi acometida por uma doença respiratória aguda, até então desconhecida, que evoluía ao óbito rapidamente. O surto ocorreu na região denominada de Four Corners, por fazer divisa entre os estados do Arizona, Colorado, Novo México e Utah, localizada no sudoeste dos Estados Unidos da América (EUA) (MacNeil et al. 2011). Em testes sorológicos realizados em pacientes, com a finalidade de se investigar a nova doença, identificou-se a presença de anticorpos específicos para diferentes hantavírus já previamente caracterizados (Ksiazek et al. 1995). A partir daí foi possível identificar uma nova linhagem de hantavírus circulante na América causadora de hantavirose, que passou a ser denominada de Sin Nombre (SNV), um vírus associado com o roedor *Peromyscus maniculatus* (rato-veadeiro) (Nichol et al. 1993) (Figura 1.1).

Estudos anteriores, como de Wyatt Frampton e colaboradores (1995), apontaram que casos de hantavirose ocorriam desde 1959 nos EUA. Com a caracterização do vírus SNV foi possível confirmar a identificação de uma nova doença circulante. Desde então, foram identificados hantavírus circulando em roedores dos países latino-americanos, como Argentina, Brasil, Chile, Paraguai e Uruguai (Castillo et al. 2001, Pini 2004).

Atualmente, alguns dos genótipos que circulam nos EUA associados com casos de hantavirose, são os vírus Bayou (BAYV), Black Creek Canal (BCCV), Monongahela (MGLV), e o New York (NYV). Cada genótipo está associado, de uma forma geral, a uma área

geográfica, sendo denominado de acordo com a região que foi descrito pela primeira vez, e se associa a um reservatório de roedor específico (Ferreira 2003, Jonsson et al. 2010).

No Brasil, o primeiro surto de hantavirose ocorreu em 1993, entre os meses de novembro e dezembro, no município de Juquitiba, São Paulo. Na ocasião, foram acometidos três jovens residentes da zona rural, dentre os quais dois apresentaram insuficiência respiratória aguda e foram a óbito. Posteriormente, foram detectados diversos casos de hantavirose, com a identificação de seis diferentes genótipos virais associados com a doença, os hantavírus Anajatuba (ANAJV), Castelo dos Sonhos (CASV), Araraquara (ARAV), Juquitiba (JUQV), Laguna Negra (LANV) e Rio Mamoré (RIOMV), além dos genótipos Jaborá (JABV), Rio Mearim (RIMEV) e Seoul, identificados apenas em roedores (Silva et al. 1997, Oliveira et al. 2014a). O vírus Seoul, associado com *Rattus norvegicus* (ratazana) e conhecido no “Velho Mundo” como causador da hantavirose, foi identificado até o momento no Brasil apenas em roedores, o que pode levar a uma possível transmissão ao seres humanos, uma vez que o vírus está circulando no país (Costa et al. 2014) (Figura 1.1).

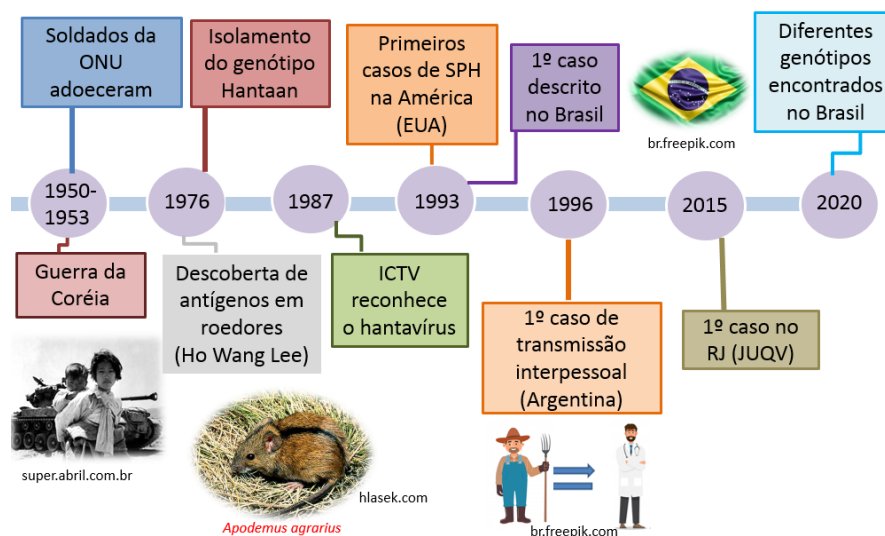


Figura 1.1: Linha do tempo da história da hantavirose no mundo. ONU: Organização das Nações Unidas, SPH: síndrome pulmonar por hantavírus, ICTV: Comitê Internacional de Taxonomia Viral, EUA: Estados Unidos da América, JUQV: vírus Juquitiba. Fonte: Esquema criado pela própria autora, imagens retiradas de: Hlasek 2020; Redação Mundo Estranho 2011; Freepik 2020.

1.2 Agente Etiológico

Os hantavírus são classificados no gênero *Orthohantavirus*, constituído atualmente por 36 hantavírus reconhecidos como espécie viral, formalmente classificado mais recentemente pelo ICTV, em 2017, na família *Hantaviridae* (Adams et al. 2017) subfamília *Mammantavirinae* que inclui os gêneros *Loanvirus*, *Mobatvirus*, *Orthohantavirus* e *Thottimvirus* (ICTV 2020).

Os hantavirus apresentam um genoma de ácido ribonucléico (RNA) de fita simples e polaridade negativa, sendo a partícula constituída por 2% de RNA, 58% de proteínas, 33% de lipídeos e 7% de carboidratos (Clement 2003). São vírus esféricos, envelopados, medindo de 80 a 120 nm de diâmetro, que possuem projeções glicoprotéicas em sua superfície, com um RNA trissegmentado; segmento pequeno (*small* ou S), que varia de 1,7 a 2,1 kb, o segmento médio (*medium* ou M), que varia de 3,7 a 5,6 kb e o grande, (*large* ou L), varia entre 6,5 e 6,6 kb (Figueiredo et al. 2001, Pincelli et al. 2003). O segmento pequeno codifica a proteína N de nucleocapsídeo, o médio codifica uma poliproteína, que gera as duas glicoproteínas Gn e Gc (anteriormente denominadas de G1 e G2, respectivamente) de superfície, quando clivada. O segmento maior codifica a proteína L, que tem função de RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) atuando na replicação e tradução do RNA viral (Figura 1.2) (Ferreira 2003). A nucleoproteína N, codificada pelo segmento S, forma o capsídeo viral, dentro do qual se encontram os três segmentos de RNA. Esta proteína é altamente imunogênica em seres humanos, o que a torna a principal escolha como reagente, em testes diagnósticos para detecção desta infecção viral. O envelope é constituído de quatro unidades de cada glicoproteína Gn e Gc, em formato de “espículas” (Schmaljohn et al. 1985, Vaheri et al. 2013).

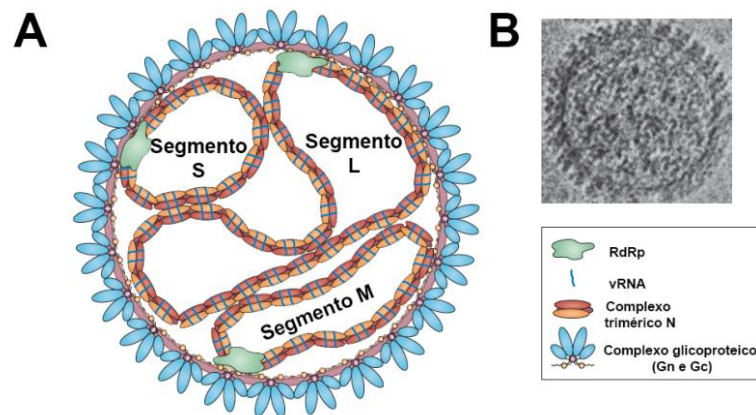


Figura 1.2: (A) Representação esquemática da partícula viral do hantavírus, mostrando o RNA trissegmentado de fita simples, constituído pelos segmentos menor (S), médio (M) e maior (L). (B) Microscopia eletrônica de transmissão mostrando a partícula viral do hantavírus. RdRp: polimerase dependente de RNA, vRNA: RNA viral. Fonte: Adaptado de Vaheri et al. 2013.

O hantavírus pode permanecer viável no ambiente por alguns dias a várias semanas à temperatura ambiente, dependendo da umidade, presença de matéria orgânica e exposição à luz solar. Os vírus desidratados parecem perder a viabilidade dentro de 24 horas à temperatura ambiente. Os hantavírus são suscetíveis a muitos desinfetantes incluindo hipoclorito de sódio a 1%, etanol a 70%, ácido peracético 1 a 5% e Virkon®. Uma solução de hipoclorito de sódio a 10% é recomendada para áreas muito sujas. Os vírus em solução podem ser inativados por aquecimento a 56° C por pelo menos 15 minutos. Vírus secos foram relatados como inativados por 2 horas a 56° C (Spickler & Anna Rovid 2018).

1.3 Replicação Viral

Os hantavírus replicam-se principalmente no citoplasma das células endoteliais, mas também em macrófagos/monócitos, linfócitos e plaquetas. Segundo estudos realizados *in vitro*, a adesão dos hantavírus à célula hospedeira ocorre pela ligação das glicoproteínas virais de superfície (Gn e Gc) a receptores de integrinas (Cifuentes-Muñoz et al. 2014). Estes estudos indicam que hantavírus patogênicos e não patogênicos utilizam receptores diferentes para a penetração na célula-alvo, de tal forma que os patogênicos ligam-se ao receptor $\beta 3$ e os não patogênicos interagem com receptores $\beta 1$ (Song et al. 2005, Mou et al. 2006). Integrinas são proteínas pertencentes a uma família de proteínas transmembranares heterodiméricas,

compostas por subunidades alfa e beta. Após a ligação do vírus ao receptor, ocorre indução de endocitose pela célula, forma-se uma invaginação na membrana plasmática da célula, formando uma vesícula revestida de clatrina que engloba o vírus para dentro da célula (Cifuentes-Muñoz et al. 2014). Outros tipos de penetração do vírus na célula-alvo diferentes deste descrito já foram relatados (Ramanathan & Jonsson 2008).

A clatrina é uma proteína constituída de três cadeias pesadas (180 kilodalton (kDa)) e três cadeias leves (35kDa); a unidade clatrina (HL)₃ é formada por um triqueto que se polimeriza e interage com proteínas adaptadoras que irão selecionar a carga a ser transportada pela proteína. Após a penetração, a vesícula revestida de clatrina é desmontada, são formados endossomas primários e, posteriormente, endossomas secundários. Os endossomas acabam se separando dos receptores celulares devido a uma redução de pH no meio, o que causa uma mudança conformacional na glicoproteína Gc, que permite a ligação com a membrana do endossoma, levando a fusão de membrana celular com a viral (o endossoma primário possui um pH 6,0 – 6,5, os secundários pH 5,0 – 6,0) (Vaheiri et al. 2013).

Em seguida o material genético do vírus é liberado no citoplasma e transportado ao sítio de replicação celular via interação com a maquinaria celular de transporte da célula (Figura 1.3). É possível que os ciclos iniciais de transcrição e replicação ocorram logo após a fusão com a membrana endossômica ou as ribonucleoproteínas virais (RNPs) podem ser transportadas para a porção intermediária do complexo de Golgi para a transcrição. Outra possibilidade é que o vírus seja transportado direto ao complexo de Golgi através do endossoma secundário, antes ou após a fusão. Acredita-se que após a replicação que ocorre na porção intermediária ou na cis do complexo de Golgi, as novas partículas virais formadas e sejam transportadas através de vesículas à membrana celular onde serão exocitadas (Vaheiri et al. 2013).

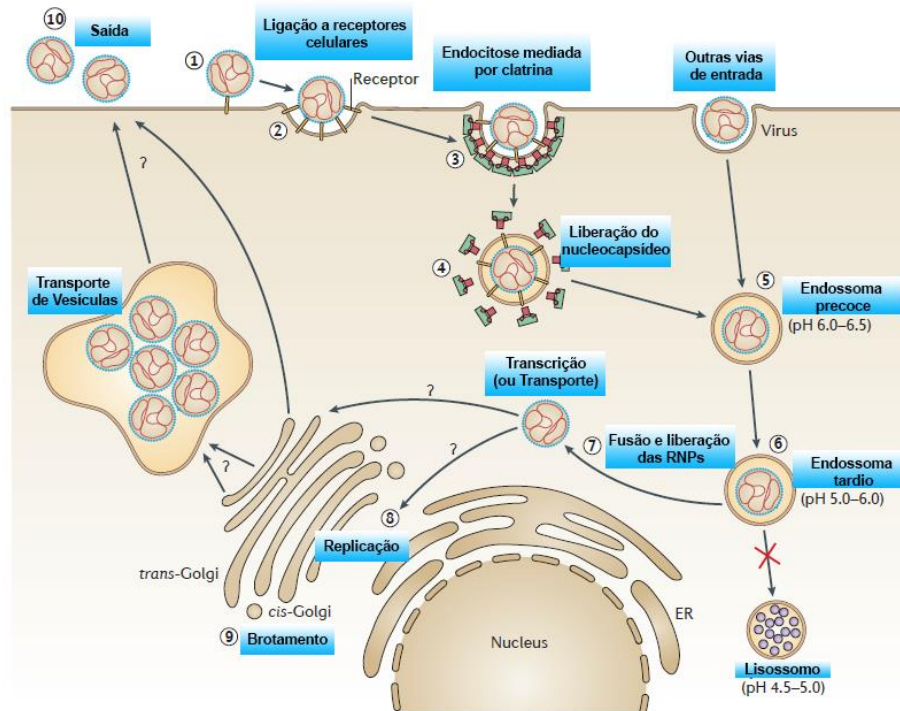


Figura 1.3: Processo de replicação dos hantavírus. (1) Inicialmente as glicoproteínas de superfície do vírus se ligam a um receptor de integrina na superfície celular da célula hospedeira. (2) Após a ligação ocorre indução da endocitose. (3) O vírus penetra na célula e é englobado por vesículas revestidas pela proteína clatrina (outros tipos de vias de entrada na célula pelo hantavírus já foram observadas anteriormente). (4) Vesícula recoberta por clatrina é desmontada. (5) Ocorre formação do endossoma primário. (6) Evolução para endossoma tardio. (7) Liberação de ribonucleoproteínas virais, devido a alterações na conformação da proteína decorrente da fusão entre o vírus e o endossoma, que são induzidas por ácidos. (8) Para a transcrição, o RdRp pode ser transportado para o compartimento intermediário do complexo de Golgi, acredita-se que a replicação ocorra na porção cis do complexo de Golgi. (9) Ocorre liberação das vesículas contendo o vírus pelo complexo de Golgi. (10) Os novos vírus formados são transportados pelas vesículas até a membrana plasmática, onde serão exocitados da célula. RNPs: ribonucleoproteínas virais. Fonte: Adaptado de Vaheri et al. 2013.

Os RNAs genômicos são transcritos em RNA mensageiro (RNAm) por uma RNA polimerase associada ao vírion e posteriormente, após a tradução dos transcritos primários, ocorre a geração de proteínas que farão parte dos novos vírions. Subseqüentemente ocorrem a replicação do genoma e a transcrição secundária, com a amplificação da síntese dos RNAm L, M e S viral. As glicoproteínas Gn e Gc, sintetizadas a partir do segmento M, são traduzidas

como uma poliproteína precursora, que será clivada no lúmen do retículo rugoso posteriormente. A maturação dessas proteínas do envelope ocorre no aparelho de Golgi onde se dá a glicosilação. Assim no complexo de Golgi a estrutura viral será montada e posteriormente levada até a membrana plasmática pelas vesículas transportadoras para saída por exocitose e/ou brotamento (Plyusnin et al. 1996, Vaheri et al. 2013).

A nucleoproteína N codificada pelo segmento, S, inicialmente sintetizada no começo da infecção, é a mais abundante. Estudo publicado em 2010 indica que, além de desempenhar importantes funções no ciclo de vida do vírus, esta proteína possa modular o sistema imune do hospedeiro em resposta à infecção (Jonsson et al. 2010).

1.4 Epidemiologia

1.4.1 Transmissão

Todos os tipos de hantavírus conhecidos são transmitidos de forma semelhante ao homem. A transmissão dos hantavírus depende do contato próximo entre seres humanos e roedores. Ocorre geralmente em áreas rurais ou periurbanas, onde existem infestações de roedores silvestres, geralmente em associação com condições sanitárias precárias. O vírus é eliminado através da urina, fezes e saliva dos roedores infectados. O indivíduo inala as partículas virais oriundas de aerossóis que são formados a partir do ressecamento das secreções e excretas. Outras formas de transmissão possíveis ocorrem a partir do contato com alimentos contaminados por dejetos desses animais, por mordeduras e, mais raramente, por contato das mãos contaminadas com a boca ou o nariz (Ruo et al. 1994, Simpson 1998). A infecção entre os roedores é transmitida de forma horizontal (Figueiredo et al. 2010, Oliveira et al. 2014b), a partir de encontros agressivos, muitas vezes por disputas territoriais, competição por alimento e procriação (Figura 1.4) (Glass et al. 1988). A transmissão pela inalação de aerossóis pode ocorrer também (Nuzum et al. 1988). A transmissão vertical ainda não foi confirmada, porém anticorpos maternos (MatAbs) passados à prole, ainda no útero e durante o aleitamento materno, parecem proteger o filhote da infecção durante alguns meses. A imunidade temporária conferida ao filhote faz com que haja um atraso na transmissão do hantavírus (Dohmae et al. 1993, Innes & Millar 1994, Kallio et al. 2006, Hasselquist & Nilsson 2009).

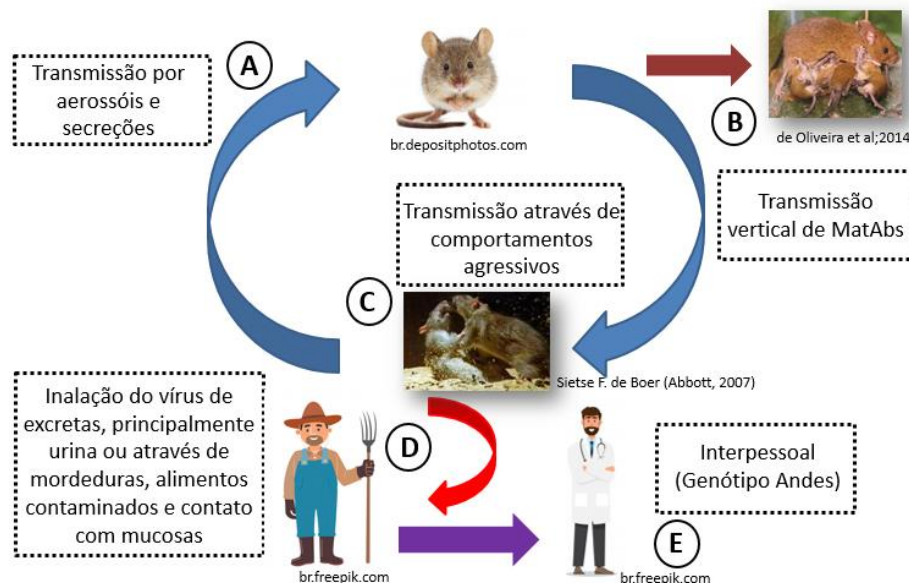


Figura 1.4: Principais formas de transmissão do hantavírus. A: Roedor infectado transmite a outros roedores próximos. B: Transmissão de anticorpos maternos da mãe para a prole. C: Transmissão entre roedores por comportamento agressivo. D: Formas de transmissão para os seres humanos. E: Transmissão interpessoal. Esquema criado pela própria autora. Figuras retiradas de: Depositphotos 2020, Abbott A. 2007, Freepik 2020.

Celeiros, paióis ou galpões onde ficam armazenados os grãos e que permanecem fechados por um bom tempo, atraindo os roedores para o peridomicílio ou intradomicílio, são locais frequentemente associados com a transmissão de hantavírus para o homem. Em procedimentos como limpezas, demolições ou mesmo retirada de grãos nestes locais pode haver aerolização das partículas virais levando à infecção (Figura 1.5). Habitações construídas próximas às áreas rurais também são facilmente acometidas por estes roedores, pois adentram as residências em busca de alimentos durante a seca nas matas e ou também em casos de queimadas. Além disso, muitos indivíduos vivem em moradias rudimentares, desprovidos de água encanada, eletricidade e coleta seletiva de lixo, condições que favorecem a proliferação e contato com os roedores. Muitas das áreas urbanas habitadas atualmente, eram anteriormente áreas exclusivamente rurais, evento que tem contribuído para o aumento do contato do hantavírus com os seres humanos. Habitações fechadas por longo período infestadas de roedores aumentam o risco de contaminação, considerando o acúmulo de excretas e a inalação partículas virais aerolizadas (Butler & Peters 1994).

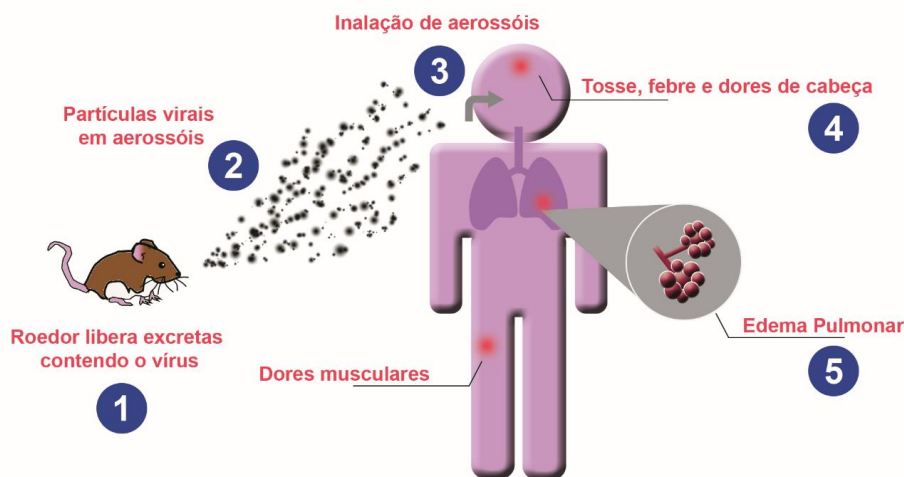


Figura 1.5: Esquema de transmissão do hantavírus e posterior evolução para síndrome pulmonar (SPH). (1) Roedor libera excretas contendo o vírus; (2) Aerolização das partículas virais a partir dos excretas; (3) O ser humano inala os aerossóis; (4) Início dos sintomas inespecíficos; (5) Desenvolvimento de edema pulmonar. Esquema criado pela própria autora.

Os animais domésticos não são capazes de transmitir o hantavírus, o único risco relacionado é de que animais, como cães e gatos possam levar roedores provenientes de suas caças para dentro do domicílio, gerando uma possível fonte de infecção (Ruo et al. 1994, Simpson 1998).

A maioria dos indivíduos acometidos pela hantavirose é ligada a atividades agropecuárias, tais como trabalhadores rurais, engenheiros agrônomos, biólogos, geólogos e veterinários, pois são profissionais que estão presentes no meio rural, muitas vezes pesquisando estes pequenos mamíferos. Muitos destes profissionais apresentam anticorpos contra o hantavírus, mesmo não tendo apresentado a doença, confirmando o caráter desta zoonose como doença ocupacional (Ferreira 2003).

A transmissão pessoa a pessoa foi considerada improvável até 1996, quando na região de Bariloche, no sul da Argentina, ocorreram casos de transmissão interpessoal entre pacientes com diagnóstico confirmado de hantavirose, causada pelo genótipo Andes (ANDV) com uma letalidade de 50% (Wells et al. 1997a). A transmissão ocorreu entre profissionais de saúde e acredita-se que tenha sido por contato direto, fômites contaminados e/ou pela inalação de aerossóis (Wells et al. 1997b, Peters 1998). Os profissionais não utilizaram nenhum tipo de equipamento de proteção individual. Como esta questão ainda permanece incerta, a OMS

recomenda o uso de precauções universais no tratamento de doentes com hantavirose (Padula et al. 2004). Posteriormente, foi possível confirmar a transmissão do ANDV de pessoa para pessoa por evidência genética direta (Padula et al. 1998) e a partir da ocorrência de um novo surto ocorrido no Chile (Toro et al. 1998). Para que ocorra a transmissão pessoa a pessoa é necessário um contato próximo e as evidências indicam que a transmissão ocorre durante a fase prodrômica (Martinez et al. 2005), através de secreções respiratórias e/ou salivares (Pizarro et al. 2020).

Mas recentemente, um surto de hantavirose com 29 casos e 11 óbitos foi detectado em uma pequena vila no sul da Argentina, fato que reforça a hipótese da transmissão pessoa a pessoa e demonstra que essa forma de transmissão do vírus é uma emergência de saúde pública. Evidências demonstraram que o ANDV se replica nas células secretoras da glândula salivar submandibular e atinge o lúmen da via excretora da glândula em roedores do tipo *Oligoryzomys longicaudatus* (infectados pelo ANDV (Pizarro et al. 2020).

O vírus é geralmente isolado das vísceras dos roedores, principalmente pulmão e rim. Embora o vírus seja eliminado a partir das fezes, urina e saliva destes roedores por um longo período, a principal forma de eliminação por aerossóis é a partir da urina (Lyubsky et al. 1996, Peters et al. 1999, Chapman et al. 2002). O tempo de eliminação vai variar de acordo com o tipo de vírus e a espécie do hospedeiro. A transmissão ocorre de maneira mais eficaz durante os primeiros meses de vida do roedor (Hart & Bennett 1999, Escutenaire et al. 2002). A fase inicial da infecção é aguda com uma alta viremia e baixa duração, cerca de duas a três semanas. Posteriormente, ocorre uma fase crônica prolongada, na qual a viremia encontra-se mais baixa, porém a infecção é mais significativa (Lyubsky et al. 1996, Hutchinson et al. 1998).

1.4.2 Distribuição Geográfica

Os hantavírus estão amplamente distribuídos em diversos continentes do mundo, porém o genótipo e conseqüentemente a forma clínica da doença estão ligadas ao reservatório de roedor específico e, portanto, restritos geograficamente ao local onde tais roedores habitam (LeDuc et al. 1984, 1985, 1986). A FHSR é restrita aos continentes africano, asiático e europeu. Está associada principalmente ao vírus Hantaan na Ásia, os vírus Dobrava-Belgrade e Puumala na Europa e ao vírus Seoul que apresenta distribuição mundial devido ao seu reservatório cosmopolita, o roedor *Rattus norvegicus* (Figura 1.6) (Plyusnin et al. 1997, 1999, Meisel et al. 1998, Chapman et al. 2002).

A descrição inicial da hantavirose na América ocorreu nos EUA, porém desde então a América do Sul já ultrapassou em números os casos ocorridos na América do Norte (Figura 1.7) (Figueiredo et al. 2001). No Brasil, desde a ocorrência do primeiro surto de hantavirose em 1993 até janeiro de 2019, foram confirmados 2.117 casos em 16 unidades federativas, predominantemente nos estados do Sul, Centro-Oeste e Sudeste com uma letalidade de aproximadamente 40% (Guterres et al. 2013, Oliveira et al. 2014a, Ministério da Saúde 2020b).



Figura 1.6: Distribuição geográfica dos hantavírus patogênicos. SPH: Síndrome pulmonar por hantavírus; FHSR: Febre hemorrágica com síndrome renal; NE: Nefropatia epidêmica. Fonte: Adaptado de Manigold & Vial 2014.

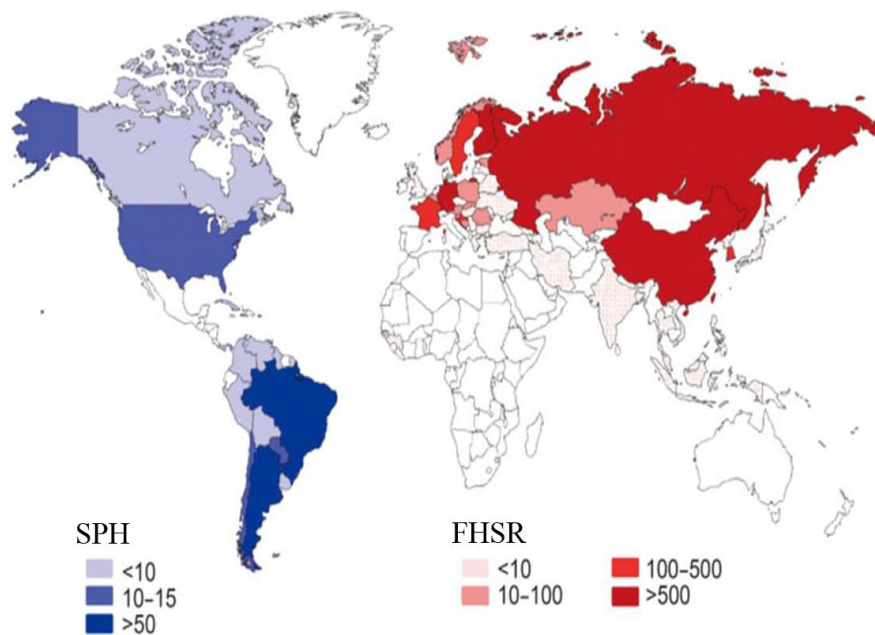


Figura 1.7: Representação geográfica aproximada da incidência de casos de síndrome pulmonar por hantavírus (SPH) e febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR) no mundo por país por ano (dados atualizados para 2016). Fonte: Adaptado de Jiang et al. 2017.

Segundo o número de casos e óbitos disponível no site da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde (2020), o Brasil possui aproximadamente 2.134 casos confirmados e 853 óbitos pela doença desde 1993 até o momento (Figura 1.8), com cerca de 38% na região Sul, 29% no Sudeste, 26% no Centro-Oeste, 6,2% no Norte e 0,8% no Nordeste. O ano com o maior número de casos e óbitos foi 2006, com 190 casos, e uma taxa de letalidade de 33%. Em 1994 e 1997 não foram registrados casos da doença. A média anual geral foi de 79 casos. Goiás registrou 104 casos, com uma média anual de quatro casos, enquanto o Distrito Federal teve 95, com média de 3 casos/ano (Ministério da Saúde 2020a).

O maior número de óbitos, desde 1993 até o momento, foi observado na região Sudeste (34%), seguido do Sul (32%), Centro-Oeste (27%), Norte (6%) e Nordeste (1%). A taxa de letalidade em todo o período foi de 40%, com uma média geral de 31 óbitos por ano. Goiás apresentou 51 óbitos, com média de 1 óbito/ano e letalidade de 49%, enquanto que o Distrito Federal apresentou 39, com média de 1 óbito/ano e letalidade de 41% (Ministério da Saúde 2020b). A letalidade da hantavirose é alta e está relacionada a diversos fatores como idade, sexo, genótipo viral circulante, assim como características genéticas e de imunidade dos indivíduos. Influenciam também, os resultados laboratoriais como a carga viral, e principalmente à disponibilidade e acesso ao tratamento intensivo com ventilação mecânica

além de outras medidas terapêuticas que irão influenciar fortemente no prognóstico e no desfecho do caso (Ministério da Saúde 2020a, Ministério da Saúde 2020b, Menezes et al. 2016b, Fonseca et al. 2018, Willeman & Oliveira 2014).

Sem casos de hantavirose até maio de 2015, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ) notificou ao Ministério da Saúde a ocorrência de um primeiro caso de hantavirose no estado do fluminense, no município de Rio Claro, localizado na mesorregião sul do estado. O paciente era do sexo masculino, 34 anos, residente de área periurbana, trabalhador da área rural, que ao procurar atendimento médico com doença febril aguda foi, após o diagnóstico inicial de dengue, tratado com sintomáticos e reposição hidroeletrólítica, procedimento que piorou o quadro clínico culminando com o óbito do paciente em menos de uma semana após o aparecimento das manifestações clínicas. Um estudo de soroprevalência entre os contactantes foi realizado e 22% da população estudada apresentava anticorpos anti-hantavírus (Oliveira et al. 2017).

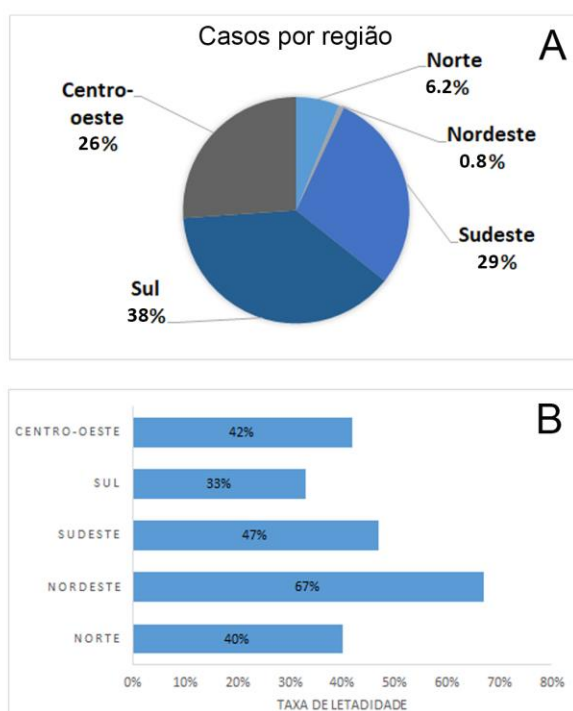


Figura 1.8: Casos e taxa de letalidade devido à hantavirose no Brasil por região no período de 1993 - 2019. (A) Distribuição de casos de hantavirose. (B) Taxa de letalidade segundo número de óbitos. Fonte: Gráfico gerado a partir de dados do Ministério da Saúde 2020a, Ministério da Saúde 2020b.

Quanto aos estudos de soroprevalência, no Quadro 1.1 são apresentados os principais estudos desenvolvidos no Brasil, tanto em áreas consideradas endêmicas para hantavírus quanto para áreas, mais precisamente, unidades federativas, sem registro de casos da hantavirose no momento do estudo.

Quadro 1.1: Principais estudos de soroprevalência de anticorpos anti-hantavírus em diferentes populações no Brasil em ordem cronológica de publicação (1998 a 2019).

Local	Prevalência	Observação	Referência
Bahia	50/379 (13,2%)	ANEH ¹ , escolares de baixo nível socioeconômico, maior prevalência nas maiores faixas etárias	Mascarenhas et al. 1998
São Paulo	7/567 (1,23%)	AEH ² , pacientes hospitalizados	Holmes et al. 2000
São Paulo	117/818 (14%)	AEH, população geral	Campos et al. 2003
Maranhão	53/398 (13,3%)	AEH, população geral	Mendes et al. 2004
Minha Gerais	12/400 (3%)	AEH, população geral, maior prevalência em agricultores	Limongi et al. 2009
Maranhão	32/293 (10%)	AEH, população geral	Travassos 2010
Maranhão	65/1.386 (4,7%)	AEH, população rural	Mendes et al. 2010
Distrito Federal	0/144 (0%)	AEH, pacientes com suspeita de dengue	Silva et al. 2010
São Paulo	11/52 (21,2%)	AEH, casos suspeitos	Figueiredo et al. 2010
Santa Catarina	12/340 (3,5%)	AEH, população geral, 91,7% reativos eram trabalhadores rurais	Souza et al. 2011
Ceará	2/72 (2,8%)	ANEH, pacientes com febre, maior prevalência em área urbana	Lima et al. 2011
Santa Catarina	8/405 (1,9%)	AEH, população geral, a maioria reativa agricultores	Souza et al. 2012
São Paulo	89/1.876 (4,7%)	AEH, população geral	Badra et al. 2012
Santa Catarina	6/257 (2,3%)	AEH, população rural	Pereira et al. 2012
Amazonas	11/1.731 (0,6%)	ANEH, população geral, prevalência 3,5 vezes maior em áreas rurais/ambiente silvestre	Gimaque et al. 2012
Paraná	25/1.038 (2,4%)	AEH, população geral	Raboni et al. 2012
Rio de Janeiro	2/125 (1,6%)	ANEH, HIV positivos	Lamas et al. 2013
Pernambuco, Ceará e Rio Grande do Norte	2/63 (3,2%)	ANEH, profissionais em trabalho de campo/laboratório	Costa et al. 2013
Mato Grosso	7/54 (13%)	AEH, população rural	Santos et al. 2013
Mato Grosso	5/58 (8,6%)	AEH, indígena	Lopes et al. 2014
Minas Gerais	0/53 (0%)	AEH, pacientes e ordenhadores	Trindade et al. 2014

ANEH¹ : Área não endêmica para hantavírus, AEH² : Área endêmica para hantavírus.

Quadro 1.1: Principais estudos de soroprevalência de anticorpos anti-hantavírus em diferentes populações no Brasil em ordem cronológica de publicação (1998 a 2019) (Continuação).

Santa Catarina	14/317 (4,4%)	AEH, doadores de sangue	Cordova et al. 2014
Rondônia e São Paulo	82/1.310 (6,2%)	ANEH/AEH, população geral	Alves Morais et al. 2016
Mato Grosso	27/198 (13,6%)	AEH, população urbana, maior prevalência em mulheres	Vieira et al. 2016
Goiás	17/429 (3,9%)	AEH, população geral	Moreli et al. 2017
Rio de Janeiro	10/45 (22%)	ANEH, família e contactantes	Oliveira et al. 2017
Alagoas	9/476 (1,9%)	ANEH, pacientes e trabalhadores rurais	Júnior et al. 2017
Minas Gerais	17/240 (7,1%)	AEH, população geral de áreas rurais	Amaral et al. 2018
Rio de Janeiro	12/300 (4%)	ANEH, pessoas que injetam drogas	Rozental et al. 2018
Goiás	12/466 (2,57%)	AEH, trabalhadores rurais	Fernandes et al. 2019a
Mato Grosso do Sul	9/319 (2,82%)	ANEH, comunidades quilombolas	Fernandes et al. 2019b
Mato Grosso	4/112 (3,6%)	AEH, garimpeiros	Terças et al. 2019

ANEH¹ : Área não endêmica para hantavírus, AEH² : Área endêmica para hantavírus.

1.4.3 Reservatórios

No mundo existem cerca de 2.200 espécies de roedores com grande capacidade de adaptação a diferentes ambientes e climas da terra. Em áreas rurais com atividade econômica, predominam os roedores denominados sinantrópicos comensais, pois apresentam capacidade de conviver próximo ao ser humano. Estas espécies beneficiam-se das condições ecológicas criadas pela atividade humana (Wilson & Reeder 2005).

As espécies que atuam como reservatórios dos hantavírus estão classificadas em duas famílias distintas: (i) a família *Muridae* subfamília *Murinae*, predominantemente no Velho Mundo e (ii) a família *Cricetidae* dividida em três subfamílias, *Arvicolinae*, *Neotominae* e *Sigmodontinae* no Novo Mundo (Wilson & Reeder 2005). Os hantavírus associados a casos de hantavirose nas Américas estão ligados aos roedores das subfamílias *Neotominae* e *Sigmodontinae* (Nowak 1999). Cada espécie de roedor está associada a uma determinada localidade e a um tipo de hantavírus específico (Quadro 1.2), porém outras espécies podem ser infectadas pelo mesmo vírus por transmissão interespecífica. Mudanças ambientais resultam

em maior sobreposição de habitats, ocasionando esse tipo de transmissão e levando a colonização viral de um novo hospedeiro. Porém, geralmente a relação entre hospedeiro e vírus permanece estável (Vapalahti et al. 1999, Allen et al. 2009).

Quadro 1.2: Principais hantavírus, distribuição geográfica, reservatórios e patogenia.

Linhagem	Vírus	Distribuição	Reservatório	Enfermidade humana
Velho Mundo	Hantaan	Ásia e Europa	<i>Apodemus agrarius</i>	FHSR grave
	Seoul	Cosmopolita	<i>Rattus norvegicus</i>	FHSR leve ou moderada
	Dobrava/Belgrado	Europa	<i>Apodemus flavicollis</i>	FHSR grave
	Puumala	Europa Escandinava, Rússia, Eslovênia	<i>Clethrionomys glareolus</i>	FHSR leve
Novo Mundo	Prospect Hill	América do Norte	<i>Microtus pennsylvanicus</i>	Desconhecida
	Sin nombre	América do Norte	<i>Peromyscus maniculatus</i>	SPH
	Black Creek Canal	Estados Unidos	<i>Sigmodon hispidus</i>	SPH
	New York	Estados Unidos	<i>Peromyscus leucopus</i>	SPH
	El Moro Canyon	Estados Unidos	<i>Reithrodontomys megalotis</i>	Desconhecida
	Bayou	Sudoeste dos Estados Unidos	<i>Oryzomys palustris</i>	SPH
	Bloodland Lake	América do Norte	<i>Microtus ochrogaster</i>	Desconhecida
	Isla Vista	Oeste dos Estados Unidos	<i>Microtus californicus</i>	Desconhecida
	Rio Segundo	Costa Rica e Panamá	<i>Reithrodontomys mexicanus</i>	Desconhecida
	Caño Delgadito	Venezuela	<i>Sigmodon alstoni</i>	Desconhecida
	Choclo	Panamá	<i>Oligoryzomys fulvescens</i>	SPH
	Pergamino	Argentina	<i>Akodon azarae</i>	Desconhecida
	Maciel	Argentina	<i>Bolomys obscurus</i>	Desconhecida
	Rio Mamoré	Bolívia	<i>Oligoryzomys microtis</i>	Desconhecida
	Lechiguanas	Argentina	<i>Oligoryzomys flavescens</i>	SPH
	Bermejo	Argentina	<i>Oligoryzomys chacoensis</i>	SPH
	Laguna Negra simil	Argentina	<i>Calomys callosus</i>	SPH
	Laguna Negra	Paraguai	<i>Calomys laucha</i>	SPH
	Andes	Argentina e Chile	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	SPH
	Oran	Argentina	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	SPH
	Araraquara	Brasil	<i>Necromys lasiurus</i>	SPH
	Castelo dos Sonhos	Brasil	<i>Oligoryzomys utaritensis</i>	SPH
	Juquitiba	Brasil	<i>Oligoryzomys nigripes</i>	SPH
	Anajatuba	Brasil	<i>Oligoryzomys fornesi</i>	SPH
Rio Mearim	Brasil	<i>Holochilus sciurus</i>	Desconhecida	
Laguna Negra	Brasil	<i>Callomys callidus</i>	SPH	
Jaborá	Brasil	<i>Akodon montensis</i>	Desconhecida	
Rio Mamoré	Brasil	<i>Oligoryzomys microtis</i>	SPH	

FHSR: febre hemorrágica com síndrome renal. SPH: síndrome pulmonar por hantavírus. Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde 2013.

Uma grande porcentagem dos roedores da subfamília *Sigmodontinae* possui hábitos generalistas, com capacidade de se adaptar em diversos tipos de habitats, fato que contribui para que estes animais facilmente se adaptem ao peridomicílio de propriedades rurais chegando a invadi-las em busca de alimento, e assim tornando o contato próximo com os seres humanos (Childs et al. 1998, Mills et al. 2002). A infecção por hantavírus no roedor é assintomática e o mesmo pode atuar como reservatório ao longo de toda a sua vida, que dura geralmente menos de dois anos (Lee et al. 1981, Meyer & Schmaljohn 2000).

No Brasil os roedores da subfamília *Sigmodontinae* estão distribuídos em diversos ecossistemas, como no Cerrado, Mata Atlântica, Caatinga, nos Pampas e Pantanal (Morris 1996). Atualmente, nas Américas foram descritos mais de 40 genótipos de hantavírus, muitos deles associados a casos de hantavirose (Guterres et al. 2015). Nove genótipos distintos já foram

identificados no Brasil, seis deles considerados patogênicos, ou seja, já foram associados a casos de doença: (i) Anajatuba associado a *Oligoryzomys fornesi*, (ii) Araraquara associado *Necromys lasiurus* (rato do cerrado), (iii) Castelo dos Sonhos associado a *Oligoryzomys utiaritensis*, (iv) Juquitiba/Araucaria associado a *Oligoryzomys nigripes* (rato-do-arroz)(Figura 1.9), (v) Laguna Negra, a *Calomys callidus* e (vi) Rio Mamoré, a *Oligoryzomys microtis* (Johnson et al. 1999, Suzuki et al. 2004, Raboni et al. 2009, Travassos da Rosa et al. 2010, da Rosa et al. 2011, 2012, de Barros Lopes et al. 2014, Oliveira et al. 2014a). Os vírus Rio Mearim encontrado no roedor *Holochilus sciureus*, Jaborá em *Akodon montensis* e Seoul em *Rattus norvegicus* são genótipos identificados, mas não estão associados a casos de hantavirose (Figura 1.10). A presença destes genótipos circulando nos roedores indica a possibilidade de vir a infectar um indivíduo (LeDuc et al. 1985, Rosa et al. 2005, Oliveira et al. 2011).



Figura 1.9: Roedor *Oligoryzomys nigripes* em seu habitat. Fonte: Oliveira et al. 2014b.



Figura 1.10: Diferentes genótipos dos hantavírus que circulam no Brasil, associados aos seus respectivos reservatórios. Os quadros em vermelho representam os genótipos patogênicos e os em azul são os não patogênicos. As setas apontadas para o mapa indicam os estados e os respectivos biomas onde cada genótipo é encontrado. *Associado a FHSR. Esquema montado pela própria autora. Figuras retiradas de: Bonvicino et al. 2008, Oliveira et al. 2014b, Cultura mix 2020, Ecto Trade Brazil 2020.

1.5 Patogenia e Imunopatologia

As células alvo primárias da infecção pelo hantavírus são as células endoteliais capilares de diversos órgãos, principalmente pulmões e rins. Após um período de incubação de 3 a 60 dias, com uma média de 2-3 semanas (Ministério da Saúde 2014), os hantavírus se replicam sem causar ou causando pouco efeito citopático no endotélio infectado, a partir da ligação viral com os receptores da membrana alveolo-capilar do tipo β integrinas, iniciando, assim, o processo infeccioso. Este evento aponta para a hipótese de que células TCD8⁺ citotóxicas sejam responsáveis pela patogênese no homem (Manigold & Vial 2014).

Em continuidade ao processo infeccioso, ocorre indução de quimiocinas pró-inflamatórias, atraindo monócitos, macrófagos e células T ativadas para a barreira do endotélio infectado, com a geração de uma cascata de citocinas que irá induzir a liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias e fatores de permeabilidade vascular (Mackow et al. 2014). Com o aumento do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) ocorre redução da VE-caderina, proteína de adesão que atua na manutenção da barreira vascular, levando à alteração da função da barreira endotelial, ocasionando, conseqüentemente, o aumento da permeabilidade vascular com extravassamento de líquido, edema e choque (Vaheri et al. 2013) (Figura 1.11).

Como os hantavirus não apresentam um ciclo lítico, a gravidade da doença é determinada principalmente pela resposta imune exacerbada do hospedeiro às partículas virais (Cosgriff 1991, Zaki et al. 1995, Linderholm et al. 1996). Assim, como consequência desta resposta imune, ocorre extravasamento de líquidos do compartimento intravascular para o interstício pulmonar, levando à formação de um edema com aumento da barreira alveolocapilar gerando um quadro grave de insuficiência respiratória (Hallin et al. 1996). Entre o segundo e o vigésimo quinto dia o paciente pode desenvolver um quadro de hipotensão e edema pulmonar não cardiogênico, durante a fase cardiopulmonar. Nesta fase costuma ocorrer uma progressiva

infiltração de líquidos e proteínas no interstício e nas cavidades dos alvéolos pulmonares, o que leva a um quadro de hipoxemia grave, sendo necessário o auxílio de ventilação mecânica (Ferreira 2003, Muranyi et al. 2005).

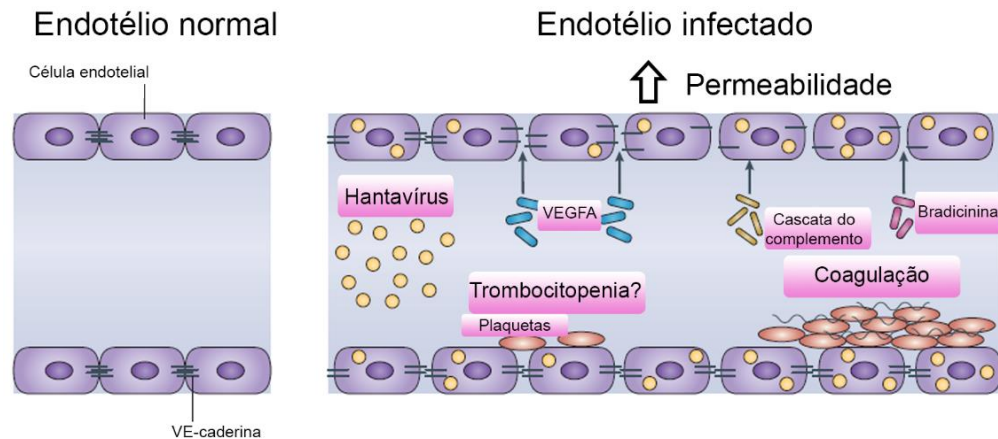


Figura 1.11: Alterações no endotélio durante a infecção por hantavírus. Os hantavírus infectam células endoteliais vasculares. A monocamada endotelial tem sua permeabilidade aumentada, devido à indução de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que regula negativamente a proteína de junção aderente VE-caderina. As plaquetas interagem com células endoteliais infectadas e com as glicoproteínas virais, podendo levar a trombocitopenia. A ativação da cascata do complemento se relaciona com a gravidade da doença e pode induzir a permeabilidade vascular diretamente ou por mecanismos indiretos. A permeabilidade também pode ser aumentada pela secreção de bradicinina. A infecção pode levar a uma coagulação intravascular sistêmica, que também pode contribuir para a trombocitopenia. A ordem temporal dos fenômenos é desconhecida. Fonte: Adaptado de Vaheri et al. 2013.

Uma das características da doença é a ocorrência de trombocitopenia, que pode contribuir para quadros de sangramentos, como petéquias, epistaxe, sangramento gastrointestinal e, em casos graves, hemorragia intracraniana. O mecanismo exato que leva à trombocitopenia é desconhecido, mas a interação de plaquetas com o endotélio é um fator importante. Acredita-se que plaquetas inativas se aderem à superfície de células endoteliais infectadas através de ligação entre glicoproteínas do vírus e a integrina plaquetária $\alpha IIb\beta 3$. Sendo assim, o uso e a regulação da integrina $\beta 3$ podem contribuir para a patogênese da doença (Vaheri et al. 2013).

Importante ressaltar que, após a infecção, anticorpos da classe IgM e IgA contra hantavirus são produzidos rapidamente, enquanto que os da classe IgG são produzidos mais lentamente, porém gerando uma resposta imune duradoura que persiste por vários anos e até décadas. Após o começo da fase aguda, anticorpos das classes IgM e IgG são detectados por reagir contra a nucleoproteína viral N, principal alvo antigênico. Ainda não se sabe o porquê da proteína N ser o alvo principal, mas acredita-se que contribua para a evasão viral, distraindo a resposta humoral das glicoproteínas no envelope. Os anticorpos contra as glicoproteínas Gn e Gc aparecem mais tardiamente (Krüger et al. 2011). Não foram detectadas reinfeção em indivíduos com história de hantavirose, indicando assim que a proteção conferida é de longo prazo. No entanto, é preciso registrar que não se sabe se a proteção abrange todas as espécies virais ou apenas o vírus causador da doença (Krüger et al. 2011, Manigold & Vial 2014).

No tecido pulmonar de um paciente com hantavirose, é possível identificar a presença de extensa distribuição de antígenos em células endoteliais, sem evidência de áreas de necrose, assim como em outros tecidos, como cardíaco e tecido linfóide. Linfócitos TCD8⁺ são encontrados em grande quantidade no parênquima pulmonar e podem ser vistos no sangue periférico como linfócitos atípicos. Estas células irão estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias como o interferon gama (INF- γ), fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina-1 (IL-1), fator ativador de plaquetas e leucotrienos que vão levar a um aumento da permeabilidade vascular, ocasionando uma intensa transudação de líquido para a cavidade alveolar, causando edema e insuficiência respiratória aguda. Em estudos imuno-histoquímicos foi identificada a presença de maior extensão de antígenos no tecido pulmonar de pacientes acometidos pelo genótipo Andes, o que leva a crer que esse possa ser um dos motivos da ocorrência de transmissão interpessoal deste vírus. Na maioria dos casos de hantavirose, entre os achados clínicos, está a trombocitopenia, isto porque o vírus apresenta capacidade de se aderir as plaquetas através de receptores de integrina β_3 , retirando-as da circulação (Zaki et al. 1995, Hutchinson et al. 1998, Peters 1998).

O pulmão, o principal órgão acometido na hantavirose, se encontra congesto, avermelhado e com um peso duas vezes maior do que o normal. As lesões encontradas são de origem vascular, consequente ao edema endotelial, com a presença de infiltrados mononucleares semelhantes aos imunoblastos (Nolte et al. 1995). Dentre os achados anátomo-patológicos observa-se o dano alveolar difuso, semelhante ao que ocorre na síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) e a formação de membranas hialinas (Peters 1998).

1.6 Síndrome Pulmonar por Hantavírus

A hantavirose é a uma doença emergente febril aguda inespecífica, de amplo espectro clínico, associada a comprometimento grave tanto pulmonar quanto cardiovascular, com elevada letalidade. A doença se caracteriza por um extenso comprometimento pulmonar, o que determinou a denominação de síndrome pulmonar por hantavírus, mas que, posteriormente, passou a ser também denominada síndrome cardiopulmonar por hantavírus em decorrência do comprometimento cardíaco considerável nos primeiros casos ocorridos na América do Sul (Hjelle et al. 1995).

A hantavirose apresenta quatro fases clínicas: (i) fase prodrômica ou inespecífica, (ii) fase cardiopulmonar, (iii) diurética e (iv) fase de convalescência (Quadro 1.3). A fase inespecífica, que dura em torno de três a seis dias, se caracteriza por febre, mialgia, dor abdominal, cefaléia, vômito, diarreia e dor dorso-lombar. O diagnóstico diferencial é difícil nessa fase por apresentar manifestações clínicas semelhantes a diversas outras doenças. No início desta fase, anticorpos do tipo IgM e IgG podem ser detectados no soro, facilitando o diagnóstico na fase inicial da doença (Bharadwaj et al. 2000, Jonsson et al. 2008). O diagnóstico deve considerar, além de manifestações clínicas e evidências no exame físico, características epidemiológicas da região e histórico de atividades do paciente.

Quadro 1.3: Fases de evolução e diagnóstico laboratorial da hantavirose.

Fase	Duração	Sinais e sintomas mais frequentes	Diagnóstico laboratorial e exames complementares (sangue, urina, e por imagem)
Prodrômica	1 a 6 dias (excepcionalmente até 15 dias)	Febre, mialgias, dor lombar, dor abdominal, cefaleia e sintomas gastrointestinais.	Linfócitos atípicos >10%; Plaquetopenia (<150.000 até 20.000 plaquetas/mm ³); leucócitos normais ou elevados com desvio à esquerda (>5.600 células/mm ³); hemoconcentração (>45%); VHS normal ou elevada; raios X normal ou com infiltrados intersticiais difusos, uni ou bilaterais.
Cardiopulmonar	4 a 5 dias	Febre, dispneia, taquipneia, taquicardia, tosse seca, hipotensão, edema pulmonar não cardiogênico e choque circulatório.	Leucocitose, neutrofilia com desvio à esquerda com formas jovens, granulócitos imaturos; linfopenia relativa com linfócitos atípicos; hemoconcentração; plaquetopenia; redução da atividade protrombínica e aumento no tempo parcial de tromboplastina; fibrinogênio normal; acidose metabólica; elevação nos níveis séricos de TGO e TGP, e DHL; hipoproteinemia, albuminemia, proteinúria; hipoxemia arterial; raios X com infiltrado pulmonar bilateral, podendo ocorrer derrame pleural, uni ou bilateral.
Diurética	5 dias, podendo prolongar-se bem menos intensa, até a convalescência	Aumento da diurese espontânea, sendo mais intensa nos primeiros 5 dias.	Eliminação rápida do líquido acumulado no espaço extravascular; resolução da febre e do choque.
Convalescência	Prolongada (2 semanas até 2 meses)	Melhora gradativa dos sinais e sintomas; lenta recuperação das anormalidades hemodinâmicas e da função respiratória.	Normalização gradual das alterações descritas na fase anterior.

Fonte: Ministério da Saúde 2013.

Na fase cardiopulmonar, que pode se iniciar após o terceiro dia, ocorre o início de uma tosse seca, concomitantemente a uma infiltração de líquidos e proteínas no interstício e para as cavidades alveolares, levando a quadros de taquicardia, taquidispnéia e hipoxemia. Ocorre uma insuficiência respiratória aguda com edema pulmonar não cardiogênico, hipotensão arterial e colapso circulatório. O óbito pode ocorrer rapidamente nessa fase. Os pacientes que sobrevivem evoluem para uma fase diurética, na qual ocorre absorção do líquido retido no interstício, com duração em torno de cinco dias. A última fase, de convalescência, pode durar semanas e até meses, ocorre melhora gradativa dos sinais e sintomas, com recuperação lenta das alterações hemodinâmicas e da função respiratória (Figura 1.12) (Figueiredo et al. 2001, Ferreira 2003, Krüger et al. 2011).

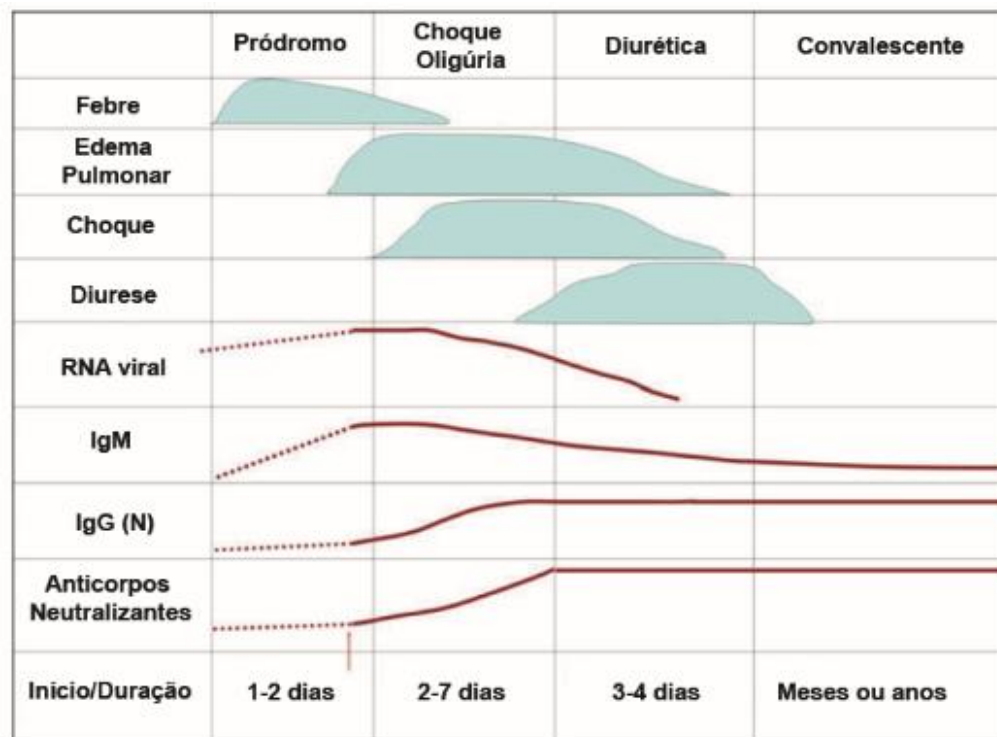


Figura 1.12: Curso clínico da síndrome pulmonar por hantavírus. Fonte: Adaptado de Jonsson et al. 2008.

1.7 Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico da hantavirose baseia-se na observação dos sinais e sintomas apresentados, associados com os dados epidemiológicos, podendo ser facilmente confundido com outras doenças mais prevalentes em determinada região (Peters 1998). As manifestações clínicas da fase inicial da hantavirose são inespecíficas, semelhantes a doenças como dengue, influenza e febre amarela, o que dificulta o diagnóstico. O diagnóstico diferencial mais importante é com a dengue, pois o tratamento preconizado de hidratação para esta arbovirose agrava o quadro do paciente com hantavirose (ver item 1.8). O diagnóstico diferencial é o principal desafio enfrentado pelos médicos (Oliveira et al. 2017). As principais técnicas utilizadas para confirmação do diagnóstico da hantavirose são o ensaio imunoenzimático (ELISA) IgM e IgG e a reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) (Guterres et al. 2015, Oliveira et al. 2017). Teste sorológico (IgG) e RT-PCR também são utilizados na investigação de roedores capturados nos diferentes biomas tanto nas atividades de vigilância quanto de pesquisa.

A vigilância da hantavirose no Brasil tem sido realizada com o apoio de alguns Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACENS) e de laboratórios de referência, entre eles o Laboratório de Referência Regional para Hantavírus (LRRH) alocado no Laboratório de Hantavírus e Rickettsioses (LHR) do Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz), onde o presente projeto foi desenvolvido.

A análise sorológica é realizada mais frequentemente utilizando o ensaio imunoenzimático (ELISA). Este teste, gerado a partir de proteínas recombinantes de hantavírus (proteína N, altamente imunogênica), apresenta sensibilidade e especificidade de 100 % tanto nos ensaios de IgM quanto IgG em amostras de soro coletadas precocemente e da fase convalescente (Padula et al 2000, Raboni et al. 2007). Na última década, o LHR tem utilizado o kit HANTEC, disponibilizado pelo Ministério da Saúde para a rede de vigilância, para a detecção de anticorpos na fase inicial da doença.

De uma forma geral, o diagnóstico de hantavirose no Brasil se baseia na apresentação clínica e na história epidemiológica de contato prévio, direto ou indireto, com roedores e na detecção de anticorpos IgM para o hantavírus. No Brasil, até poucos anos atrás, o ELISA para diagnóstico de hantavírus era realizado apenas por laboratórios de saúde pública, utilizando proteínas recombinantes do vírus Sin Nombre (SNV) e Andes (ANDV), do *Centers for Disease Control*, Atlanta, GA (CDC-EUA) e do Instituto Carlos Malbran, Buenos Aires, Argentina (ANLIS), respectivamente, como antígenos. Posteriormente, uma proteína recombinante do vírus Araraquara foi produzida e utilizada como antígeno em testes ELISA para a detecção de anticorpos IgM e IgG contra hantavírus em estudos soropidemiológicos (Figueiredo et al. 2009). Os antígenos são produzidos por purificação direta do material viral após inativação ou clonagem e expressão de genes virais que passam a reproduzir a proteína antigênica em bactérias. O ELISA padronizado pelo Instituto ANLIS da Argentina, gerado a partir da sequência de aminoácidos da nucleoproteína do vírus Andes, apresenta elevada porcentagem de identidade com outros genótipos de hantavírus da América do Sul (Padula et al. 2000). Métodos sorológicos menos utilizados incluem imunofluorescência indireta e “Westernblot” (Hjelle et al. 1995).

Quanto ao diagnóstico laboratorial inespecífico é possível identificar no hemograma a presença de linfócitos atípicos na circulação que costuma marcar o começo do edema pulmonar, hemoconcentração devido ao grande fluxo de fluidos intravasculares para o parênquima pulmonar, leucocitose com desvio a esquerda, com a presença de promielócitos, mielócitos e metamielócitos e trombocitopenia, marcando na maioria dos casos a transição entre o início da

doença e o começo da fase cardiopulmonar. O aumento dos níveis séricos das enzimas hepáticas, alanina transaminase, aspartado transaminase e desidrogenase láctica, tem sido observado assim como o infiltrado intersticial com edema pulmonar e derrame pleural durante a fase cardiorrespiratória (Figura 1.13).



Figura 1.13: Radiografia de tórax de paciente com hantavirose evidenciando o infiltrado intersticial característico da doença. Fonte: Pincelli et al. 2003.

Em geral o prognóstico dos casos graves é ruim e a taxa de letalidade registrada é elevada, em torno de 40%. Em casos nos quais a síndrome foi diagnosticada rapidamente e obteve o suporte adequado, a taxa de sobrevivência aumenta expressivamente, entre 70% a 80% (Jenison et al. 1995, Hallin et al. 1996, Peters 1998, Simpson 1998, Chapman et al. 2002).

1.8 Tratamento e Prevenção

Como não existe um tratamento específico para a hantavirose, é importante que o diagnóstico seja feito de forma correta, baseado em manifestações clínicas, para que o paciente seja encaminhado o mais breve possível para a unidade de tratamento intensivo para que receba o suporte adequado, o que aumentará o índice de sobrevivência (Butler & Peters 1994, Ferreira et al. 2000).

Em casos mais graves da doença, é necessária a utilização de suporte mecânico ventilatório com intubação traqueal e assistência hemodinâmica, bastante importante no auxílio

a casos de colapso circulatório que ocorrem concomitantemente ao quadro de insuficiência respiratória (Hallin et al. 1996, Figueiredo et al. 2001). Na grande maioria dos casos, enquanto o diagnóstico de hantavirose não é confirmado, serão tratadas as manifestações clínicas referentes à infecção pulmonar estabelecida.

Quando houver suspeita de infecção por hantavírus a partir de dados epidemiológicos e hematológicos, deve-se tomar um cuidado muito grande com a administração intravenosa de fluidos no paciente. Pois se em excesso, pode agravar o quadro de edema pulmonar. Este cuidado deve ser intensificado em áreas endêmicas da dengue, pois o tratamento preconizado para esta arbovirose é deletéria para a hantavirose (Oliveira et al. 2017). Em muitos casos ocorrem quadros de hipotensão e choque, sendo necessária a administração de drogas vasoativas por via venosa (Butler & Peters 1994, Ferreira et al. 2000).

Durante a fase cardiopulmonar da doença, ocorre o desenvolvimento de insuficiência respiratória, com hipoxemia grave, o que leva necessariamente à suplementação de oxigênio com o devido acompanhamento da gasometria arterial. A maioria dos casos vai a óbito devido ao edema pulmonar e choque, durando em média em sete a dez dias da apresentação do quadro clínico (Glass et al. 1994, Peters 1998).

Alguns autores testaram o uso de corticosteróides para o tratamento, porém seu uso não se mostrou eficaz quando o quadro de edema já estava instalado no paciente. Em um trabalho realizado por Ferreira e colaboradores (2000), observou-se que em pacientes com quadro inicial de pneumonite, antes da ocorrência de extravasamento de líquidos para as cavidades alveolares, que foram tratados com altas doses de corticosteróides ao dia, foi possível observar uma rápida melhora da hipoxemia, da dispnéia e da taquipnéia (Peters 1998, Ferreira 2003).

Uma droga análoga de nucleocapsídeo com uma ampla atividade antiviral, denominada ribavirina, vem sendo testada *in-vitro* e tem se mostrado ativa contra os hantavírus. A droga vem sendo testada em pacientes com suspeita de hantavirose por via venosa desde 1985 na China. Em pacientes com FHSR na fase inicial da doença, aproximadamente até o quarto dia, a ribavirina tem se mostrado útil para o tratamento (Huggins et al. 1991, Chapman et al. 1999). No entanto, a ribavirina ainda não teve sua real eficácia totalmente comprovada. Acredita-se que não haja tempo suficiente da droga agir quando administrada durante a fase cardiopulmonar, quando ocorrem os mecanismos imunológicos da doença (Chapman et al. 2002).

As estratégias para prevenção da hantavirose baseiam-se em evitar ao máximo o contato humano com roedores infectados, pois a eliminação de roedores seria inviável devido ao impacto que causaria no ecossistema (Glass et al. 1997). Deve-se evitar locais fechados com possível infestação de roedores. É importante estar atento a possível presença desses roedores, como observar o aparecimento de fezes ou marca de roeduras em alimentos ou objetos. É recomendado manter o peridomicílio sempre limpo e vedar frestas em portas para evitar o aparecimento desses roedores (Figura 1.14) (Childs et al. 1998, Ferreira 2003).

Em áreas onde há relatos de casos, é necessário conscientizar a população sobre a doença e os seus riscos, assim como orientar sobre as medidas necessárias de prevenção dentro das residências. Para a limpeza de paióis e celeiros é necessário que o ambiente seja previamente arejado por algumas horas. Não se deve aspirar ou varrer os dejetos, pois há risco de aerolização das partículas virais. Todas as possíveis fontes de alimento devem ser removidas, incluindo restos de alimentos em cima da pia ou lixo expostos por longos períodos de tempo, assim como o lixo que deve estar sempre bem vedado, para evitar atrair a presença dos roedores. Em adição deve-se evitar deixar rações de animais, água, pneus, pedras e tijolos expostos durante a noite, pois os roedores se aproximam da residência em busca de alimentos e abrigo, com geração, assim, de ninhos (Vincent et al. 2000).

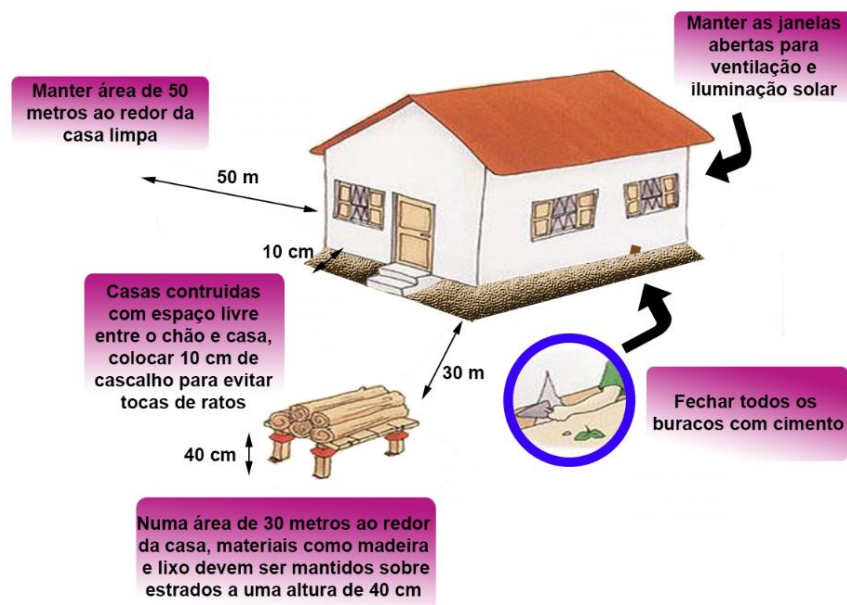


Figura 1.14: Medidas de prevenção a serem adotadas contra a hantavirose. Fonte: Adaptado de Luiza Marques 2015.

Pode-se utilizar de ratoeiras e raticidas para o controle desses animais nas residências, porém o uso de luvas de látex ou vinil é recomendado para a retirada das armadilhas, assim como embeber o material e os roedores com hipoclorito de sódio, para inativar as partículas virais. O material deve ser descartado em saco plástico duplo vedado, devendo ser enterrado a 90 cm de profundidade ou queimado (Mills et al. 2002).

Pesquisas vêm sendo realizadas para a obtenção de uma possível vacina, existindo apenas uma vacina inativada para proteção contra os vírus Hantaan e Seoul, não conferindo proteção cruzada contra outros hantavírus (Schmaljohn & Hjelle 1997, Peters 1998). A vacina inativada é licenciada apenas em países do leste asiático, mas sua eficácia não tem sido demonstrada estatisticamente significativa (Yi et al. 2018). Algumas ainda estão em desenvolvimento nos estágios pré-clínicos (Szabó 2017).

1.9 Estado de Goiás e a Produção de Cana-de-Açúcar

Goiás, situado na região Centro-Oeste, é o sétimo maior estado do Brasil. Constituído por 246 municípios e o Distrito Federal (DF), é considerado o estado mais populoso da região com 18 microrregiões em uma área territorial de 340 mil km² ocupada por uma população estimada de 7 milhões de habitantes e uma densidade demográfica de 17,65 pessoas por km². Devido à crescente oferta de oportunidades, a população de Goiás é heterogênea, composta por indígenas, calungas e migrantes de diversas partes do Brasil e, desta forma, aproximadamente 28% da população são oriundas de outros estados (IBGE 2020).

O Cerrado cobre 70% do território goiano e é o segundo maior bioma brasileiro, atrás apenas da Amazônia. A vegetação é coberta por árvores e arbustos tortuosos, cascas grossas e raízes profundas. O clima é tropical, se resume em verões chuvosos e invernos secos. O período de maior pluviosidade é entre outubro e abril, já o de menor índice pluviométrico ocorre de maio a setembro.

Quanto ao relevo, as terras são relativamente planas, condição esta que favorece a agricultura e a pecuária, os precursores da economia goiana (Governo de Goiás 2019a).

A economia de Goiás é composta por uma diversidade de segmentos e as áreas que mais têm impulsionado a indústria são as produções sucroalcooleira e automotiva. O estado está entre os maiores produtores em nível nacional de soja, milho, sorgo, feijão, cana-de-açúcar e algodão (Governo de Goiás 2019b).

Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2018, Goiás produziu 73 milhões de toneladas de cana-de-açúcar com uma área plantada de 948 mil hectares (ha) com um rendimento médio de 77 mil kg/ha (IBGE 2018). O Brasil é considerado o maior produtor de cana-de-açúcar do mundo (Conab 2019) e o estado de Goiás ocupa o segundo lugar na produção nacional, estando apenas atrás do estado de São Paulo. Entre as condições que favorecem o plantio estão: (i) o clima tropical, (ii) o surgimento de cultivares de cana-de-açúcar mais produtivas, (iii) maior adaptação às condições da região, (iv) auxílio da mecanização, (v) condições topográficas e (vi) de melhorias em manejo.

Estima-se que o estado de Goiás seja responsável por 17% da produção de etanol, 12% de cana, e 6% de açúcar (Faeg 2019), sendo 60% da colheita destinada à produção de álcool e o restante para a produção de açúcar. É preciso registrar que embora a mecanização da cana-de-açúcar tenha ocorrido na última década em grande parte a região Sul (Neves & Conejero 2007), nas regiões Centro-Oeste e Nordeste, o corte de cana-de-açúcar ainda é o principal método de colheita (Figura 1.15), fato que aumenta as chances de contato de seres humanos com roedores infectados presentes nos canaviais em busca de alimento. Assim, considerando que perfis agrícolas são fatores determinantes para a transmissão da hantavirose, esta forma de manejo merece atenção especial na epidemiologia desta zoonose no Brasil.

A expansão canavieira no estado de Goiás teve início durante a década de 1970, com os incentivos do Proálcool, quando algumas destilarias foram implantadas na região, o que deu início a territorialização da cana-de-açúcar em solo goiano. Porém, apenas no ano 2000, fruto do Plano Nacional de Agroenergia e do contexto nacional e internacional de bioenergia, a produção da cana-de-açúcar teve o seu ápice. O estado de Goiás possui posição estratégica, uma infraestrutura razoável e terras mais baratas comparadas às do estado de São Paulo, além de possuir solo e clima favorável ao plantio da cana-de-açúcar, já que grande parte do território está em áreas de chapadas que facilitam a colheita. Até o ano de 2018 existiam cerca de 37 usinas sucroenergéticas implantadas e em funcionamento em Goiás, com a maioria instalada no eixo Norte-Sul-Sudoeste do estado (Figura 1.16) (Gomes, Sobrinho 2018). Atualmente, o estado possui 39 usinas sucroalcooleiras em funcionamento (Figura 1.17) ocupando o terceiro lugar no Brasil em número de usinas.



Figura 1.15: Corte da cana-de-açúcar. Fonte: RD News 2017.

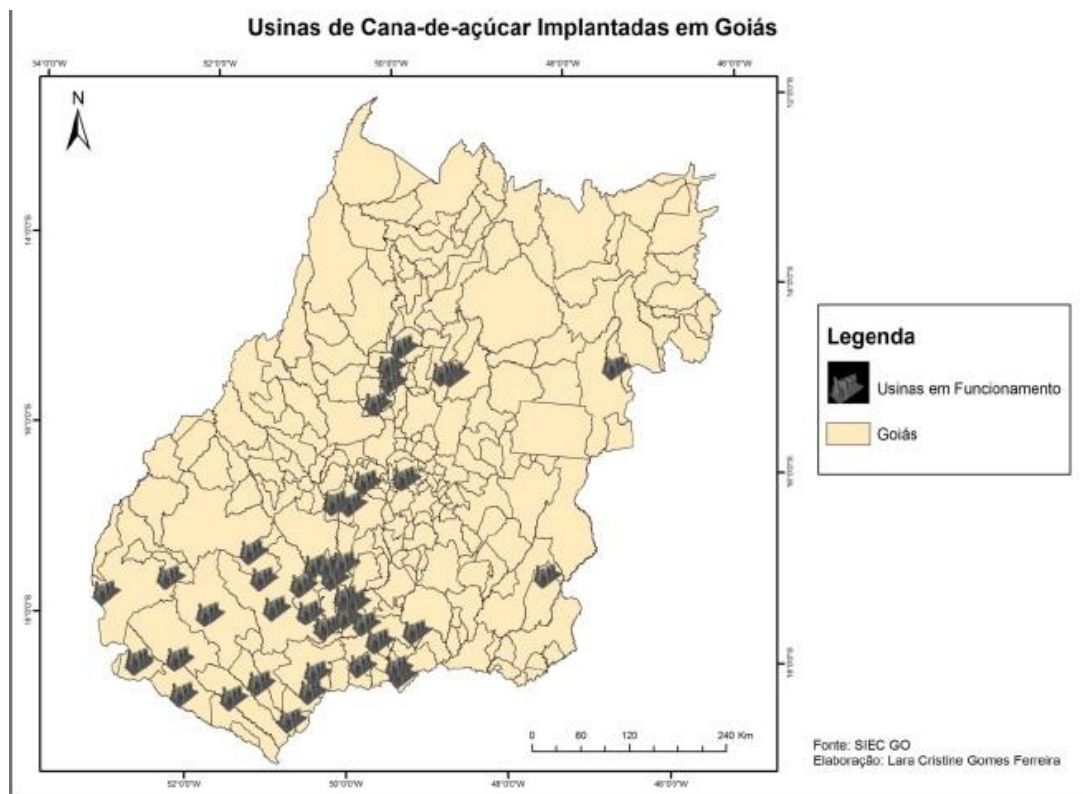


Figura 1.16: Mapa de distribuição de usinas sucroalcooleiras no estado de Goiás. Fonte: Gomes, Sobrinho 2018.



Figura 1.17: Distribuição das usinas de cana-de-açúcar no Brasil. Fonte: Nova Cana 2020.

1.10 Cana-de-Açúcar e sua Relação com a Síndrome Pulmonar por Hantavírus

Na literatura brasileira merecem destaque dados do estado de São Paulo, durante o período de 1993 a 2007, no qual foram confirmados 110 casos da hantavirose, com 18 (16,36%) dos pacientes relatando alguma atividade relacionada ao cultivo de cana-de-açúcar. Estes dados são concordantes com os observados no estudo de soroprevalência realizado na população rural de Ribeirão Preto/SP, uma região com as maiores plantações de cana-de-açúcar e onde 16% dos indivíduos sororreativos atuavam na lavoura canavieira (Figueiredo et al. 2009).

Neste contexto e considerando os casos de hantavirose que têm sido confirmados não somente em São Paulo, mas também nos estados de Minas Gerais, Mato Grosso e Goiás, onde a ocupação profissional dos pacientes está relacionada frequentemente com o cultivo da cana-de-açúcar, além da presença do roedor da espécie *Necromys (Bolomys) lasiurus* (rato-do-cerrado), principal reservatório do genótipo Araraquara, o risco para a ocorrência da hantavirose torna-se relevante (Figueiredo et al. 2009).

De fato, o roedor *N. lasiurus*, roedor do bioma de Cerrado, onde se encontram as maiores plantações de cana-de-açúcar e usinas canavieiras do país, é uma espécie reconhecida como um dos mais importantes reservatórios de hantavírus, por albergar o genótipo viral

Araraquara, associado com o maior percentual de casos fatais de hantavirose no Brasil (Figura 1.18) (Figueiredo et al. 2009).

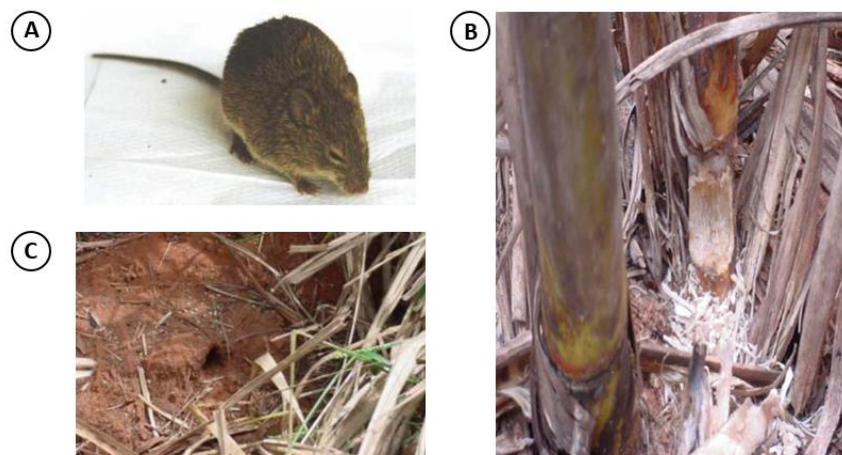


Figura 1.18: Presença de roedores em canaviais. (A) *Necromys lasiurus*, reservatório do vírus Araraquara. (B) Cana-de-açúcar roída em um ambiente infestado por *Necromys lasiurus*. (C) Toca do *Necromys lasiurus* em uma área de cana-de-açúcar e braquiária. Fonte: Adaptado de Boletim epidemiológico paulista 2007.

No estado de Goiás, os períodos de estiagem entre abril e agosto fazem com que a massa vegetativa do capim braquiária diminua, o que leva os roedores a se abrigarem no interior dos canaviais para obtenção de água e alimento ao roerem os caules de cana-de-açúcar. Assim, é possível que a transmissão ocorra no período de colheita e transporte da cana-de-açúcar, quando muitos trabalhadores acabam por deitar no chão em momentos de descanso, levando à transmissão a partir da inalação de aerossóis em locais próximo às tocas. A possibilidade de transmissão por penetração direta do vírus através de escoriações principalmente nas mãos em locais contaminados por excretas dos roedores também precisa ser considerada. Por fim, um outro fator importante é a presença de restos alimentares de marmita nas áreas de descanso atraindo a presença dos roedores para próximo do homem, o que leva inclusive ao aumento da população de roedores infectados devido a possíveis brigas pela oferta de alimento (Boletim Epidemiológico Paulista 2007).

Por fim, sabe-se que o corte de cana-de-açúcar é uma atividade desgastante, um trabalho pesado, executado por homens jovens que, em busca de melhores oportunidades e de renda, geralmente sofrem exploração e acabam se submetendo a condições perigosas na rotina diária.

A maioria habita moradias insalubres compartilhadas nas próprias fazendas de cana-de-açúcar, partilhando inclusive itens pessoais, sem grandes condições sanitárias, fato que favorece à transmissão de uma série de agentes infecciosos, entre eles, os hantavírus (De Castro Rocha et al. 2018).

1.11 Casos de Hantavirose em Goiás

Embora o primeiro caso da hantavirose no bioma do Cerrado já tivesse sido identificado em 1996, somente em 2000 esta zoonose foi detectada no estado de Goiás (Menezes et al. 2016a). Considerado um bioma com áreas endêmicas para hantavirose, até 2019 foram registrados 104 casos de hantavirose nesta unidade federativa e deste total, 95 apenas no Distrito Federal, número que coloca o estado goiano e o Distrito Federal no 8º e 9º lugar no ranking de casos no país, respectivamente (Quadro 1.4). A maioria dos casos foi identificado nos municípios de Goiânia, Anápolis e Jataí (Menezes 2015). Quanto ao número de óbitos por hantavirose notificados, o estado de Goiás ficou em 7º lugar com 51 óbitos e o Distrito Federal em 9º com 39 mortes (Quadro 1.5), em relação ao resto do país.

Quadro 1.4: Número de casos confirmados de hantavirose nas unidades federativas no período de 1993 – 2019.

Unidade Federativa	Nº casos total (1993 -2019)	Ranking
Santa Catarina	339	1º
Minas Gerais	325	2º
Mato Grosso	311	3º
Paraná	285	4º
São Paulo	243	5º
Rio Grande do Sul	132	6º
Pará	110	7º
Goiás	104	8º
Distrito Federal	95	9º
Maranhão	11	10º
Amazonas	7	11º
Mato Grosso do Sul	7	12º
Rondônia	6	13º
Rio Grande do Norte	3	14º
Bahia	1	15º
Rio de Janeiro	1	16º

Fonte: Ministério da Saúde 2020a.

Quadro 1.5: Número de óbitos registrados de hantavirose nas unidades federativas no período de 1993 – 2019.

Unidade Federativa	Nº óbitos total (1993 -2019)	Ranking
São Paulo	136	1º
Minas Gerais	133	2º
Mato Grosso	125	3º
Paraná	104	4º
Santa Catarina	93	5º
Rio Grande do Sul	55	6º
Goiás	51	7º
Pará	45	8º
Distrito Federal	39	9º
Maranhão	6	10º
Rio Grande do Norte	3	11º
Amazonas	2	12º
Mato Grosso do Sul	2	13º
Rondônia	2	14º
Bahia	1	15º

Fonte: Ministério da Saúde 2020b.

2. JUSTIFICATIVA

A vigilância epidemiológica é uma atividade que visa monitorar os eventos de saúde em uma população. A partir dos resultados obtidos é possível detectar situações de risco e, através de medidas de prevenção e controle, evitar a ocorrência de novos surtos de doenças. Além disso, permite (i) estabelecer prioridades ao sistema de saúde, (ii) conhecer o comportamento clínico e epidemiológico da doença, (iii) detectar casos precocemente, o que é fundamental na sobrevivência do paciente com hantavirose e (iv) identificar possíveis variantes do vírus e sua distribuição geográfica (Ministério da Saúde 2013).

Desde a identificação dos primeiros casos de hantavirose no continente americano, diversos hantavírus foram identificados em amostras humanas e de roedores. No Brasil, o número de notificações de casos suspeitos vem aumentando progressivamente ao longo dos anos, sem contudo, aumentar a proporção de casos confirmados, mostrando-se evidente a dificuldade da realização do diagnóstico diferencial da hantavirose com outras doenças infecciosas.

A hantavirose é uma doença que progride rapidamente e que tem uma alta letalidade, e desta forma passa a ser essencial um diagnóstico rápido para que o paciente possa ser tratado imediatamente de maneira adequada, evitando o agravamento da doença e o subsequente óbito que pode atingir taxa de 40% de letalidade (Oliveira et al. 2017).

De maneira geral, atividades agrícolas, domésticas e o ecoturismo que levem direta ou indiretamente à exposição a roedores silvestres, constituem os principais fatores de risco para a transmissão da hantavirose. Homens em idades produtivas são os mais acometidos. O homem ao introduzir na natureza plantas de interesse comercial acaba por fornecer novas fontes de alimentos aos roedores. Entre as principais vegetações que atraem esses animais estão as culturas de milho, o plantio de soja, de arroz, capins braquiárias, colônias e a cana-de-açúcar. Além do plantio, é preciso considerar também que a colheita, transporte, armazenamento e moagem de grãos passam a ser outras atividades de risco (Ministério da Saúde 2013).

Embora as taxas de letalidade da hantavirose sejam altas e se observe um elevado número de trabalhos sobre esta zoonose nas últimas duas décadas, ainda são poucos os estudos que analisam a soroprevalência da doença no Brasil, especialmente na região do bioma de Cerrado (Guterres et al. 2014, Menezes, 2015, Menezes et al. 2016b). Neste contexto, com a realização de inquéritos soropidemiológicos, torna-se possível o monitoramento da circulação do vírus em uma determinada região, onde, diante de uma evidência sorológica, decisões de

saúde pública possam ser tomadas em conjunto com os setores responsáveis pelo ambiente e agricultura.

Diante do exposto e considerando a importância de avaliar o perfil epidemiológico dos casos de hantavirose confirmados no estado de Goiás e de determinar a prevalência sorológica em uma população considerada de risco, os resultados do presente estudo contribuirão para aumentar o nosso conhecimento sobre esta zoonose em uma área endêmica, além de auxiliar na implementação de ações de controle e de prevenção direcionadas mais especialmente para as populações vulneráveis, como a população de cortadores de cana-de-açúcar.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Verificar a situação epidemiológica da hantavirose no estado de Goiás e Distrito Federal e investigar a circulação de hantavírus em populações de cortadores de cana-de-açúcar no estado.

3.2 Objetivos Específicos

3.2.1 Verificar, através do levantamento de banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), a situação epidemiológica da hantavirose no estado de Goiás e Distrito Federal.

3.2.2 Avaliar a prevalência de anticorpos da classe IgG anti-Andes (*Orthohantavirus*) em cortadores de cana-de-açúcar do estado de Goiás.

3.2.3 Correlacionar os resultados sorológicos obtidos com os dados sociodemográficos e condições de saúde das populações do estudo.

3.2.4 Avaliar e comparar a distribuição espacial dos casos de hantavirose no estado de Goiás e Distrito Federal segundo dados do SINAN (2007- 2017) e dos cortadores de cana-de-açúcar sororreativos.

4. MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi dividido em dois eixos principais: (i) Estudo retrospectivo e descritivo de casos da hantavirose no estado de Goiás e Distrito Federal e (ii) Investigação soropidemiológica retrospectiva, analítica e de corte transversal em uma população rural do estado de Goiás.

4.1 Estudo Descritivo Retrospectivo de Casos de Hantavirose em Goiás e Distrito Federal

Esta etapa foi realizada a partir da análise dos dados secundários obtidos a partir da consulta online do banco de dados disponibilizados publicamente no site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS/SINAN).

De acordo com os dados disponíveis no SINAN foram selecionadas as variáveis listadas abaixo para realização de uma análise descritiva referente à ocorrência de casos de hantavirose no estado de Goiás e no Distrito Federal, no período compreendido entre 2007 e 2017 (DATASUS 2020):

- (i) ambiente de infecção,
- (ii) área de infecção,
- (iii) casos confirmados por ano,
- (iv) casos confirmados por microrregião,
- (v) escolaridade,
- (vi) faixa etária,
- (vii) município de notificação,
- (viii) raça,
- (ix) sexo,
- (x) zona de residência.

Considerando que nos dados disponibilizados pelo SINAN constavam apenas o número total de óbitos por hantavirose, ocorrido durante o período de 2007 a 2017 (dados não apresentados), optou-se por utilizar os dados da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) quanto ao número de casos e óbitos por ano para demonstrar a letalidade do período analisado.

4.2 Investigação Soroepidemiológica Retrospectiva, Analítica e de Corte Transversal em uma População Rural do Estado de Goiás

Nesta etapa foi desenvolvido um estudo transversal e retrospectivo, a partir do banco de dados, bem estruturado e detalhado, sem identificação pessoal, originalmente formulado para o projeto intitulado “*Epidemiologia das hepatites virais B e C, HIV/aids e sífilis em cortadores de cana-de-açúcar: bases para ações de promoção da saúde*”, sob a coordenação do Dr^a Sheila Araujo Teles, em 2016. No presente estudo foram incluídas todas as variáveis disponíveis, considerando a sua correlação com perfil epidemiológico da hantavirose.

Como no projeto original a amostragem mínima exigida foi com base na prevalência global de anti-HIV de 0,39 % para a população geral, no presente estudo foram utilizadas todas as amostras por ser a hantavirose uma doença zoonótica de baixa prevalência, considerando os critérios de inclusão e exclusão descritos abaixo. A maioria dos inquéritos sorológicos em populações saudáveis apresenta uma soroprevalência entre 0,4 a 3,5%, embora alguns estudos em populações gerais saudáveis possam apresentar prevalências maiores do que 13% (Bolaños et al. 2019, Limongi et al. 2009, Fernandes et al. 2019b, Lledó et al. 2004, Van et al. 2015, Mendes et al. 2004).

4.2.1 Local de Estudo e População Alvo

A população de estudo selecionada foi composta de indivíduos que realizavam o corte da cana-de-açúcar em áreas canavieiras no estado de Goiás. Segundo dados do IBGE, Goiás tem uma população estimada em cerca de 7.018.354 milhões de pessoas (IBGE 2020), possui 121 sindicatos afiliados de trabalhadores rurais com 41 unidades produtoras de cana-de-açúcar e etanol distribuídas em diferentes localidades (Fetaeg 2019).

Foram selecionadas as usinas que praticavam o corte de cana-de-açúcar e que realizaram o cultivo na época da coleta de dados. Quatorze usinas informaram ter produção manual, mas apenas cinco integraram o estudo por estarem em período de colheita. No Quadro 4.1 é apresentado o número total de cortadores de cana-de-açúcar incluídos no estudo, segundo a usina e o município (Quadro 4.1).

Quadro 4.1: Número de cortadores de cana-de-açúcar recrutados no estado de Goiás, 2016.

Local da usina	Nº de trabalhadores recrutados
Americano do Brasil	7
Anicuns	122
Carmo do Rio Verde	128
Rubiataba	194
Serranópolis	183
Total	634

4.2.2 Coleta de Dados

Como o período de colheita no Brasil ocorre em função de diversos fatores como o sistema de cultivo adotado, a região e as condições climáticas (Carvalho; Fonseca 2017), na região Centro-Sul, a colheita precisa ocorrer entre maio e novembro, fora do período chuvoso. Duas usinas estão localizadas na região do Vale de São Patrício, zona rural dos municípios de Rubiataba e Carmo do Rio Verde, outra está situada na zona rural do município de Anicuns, todas pertencentes ao Centro Goiano. No interior do estado uma usina fica na cidade de Americano do Brasil, e já no Sul de Goiás, está localizada na zona rural do município de Serranópolis (Figura 4.1). A coleta foi realizada durante o período de agosto a setembro de 2016.

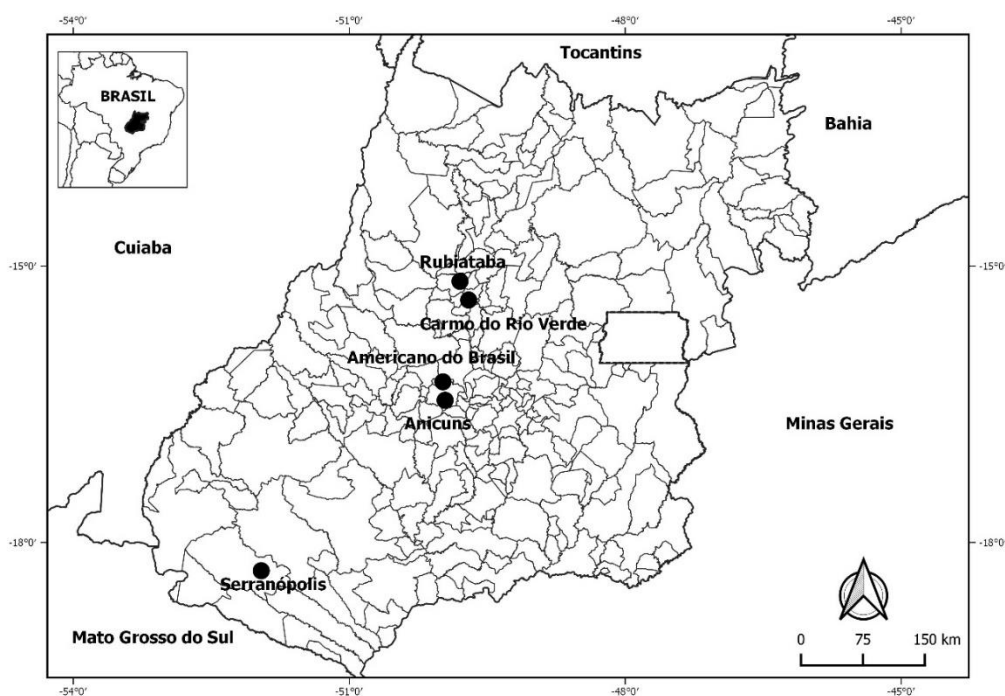


Figura 4.1: Mapa de localização das usinas segundo as mesorregiões do estado de Goiás, 2016.

Fonte: Cedido por Fernando de Oliveira Santos.

Durante a coleta de dados dos participantes a estrutura era montada próxima às frentes de trabalho. A coleta dos dados foi realizada no canavial no momento de descanso dos trabalhadores com o objetivo de não prejudicar a rotina de trabalho e garantir maior adesão ao estudo (Figuras 4.2 e 4.3).



Figura 4.2: Entrevista com os cortadores de cana-de-açúcar incluídos no estudo no estado de Goiás (2016). Fonte: Rosa 2018.



Figura 4.3: Coleta de sangue por punção venosa dos cortadores de cana-de-açúcar incluídos no estudo no estado de Goiás (2016). Fonte: Rosa 2018.

O convite à participação no estudo foi feito pelos pesquisadores responsáveis pelo projeto original, os quais apresentaram e esclareceram os objetivos da investigação. Os trabalhadores que se interessaram em participar e que preencheram os critérios de inclusão, descritos a seguir no item 4.2.3, receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A). Para os analfabetos o termo foi lido e a assinatura colhida através de dactiloscopia. Os participantes foram entrevistados por auxiliares de pesquisa capacitados utilizando-se de um roteiro estruturado (Anexo B), adaptado do instrumento utilizado na *Pesquisa de Conhecimentos, Atitudes e Práticas na População Brasileira* (Ministério da Saúde 2011), contendo dados sociodemográficos e possíveis fatores de risco para a hepatite B, como objetivo principal do estudo. As entrevistas foram realizadas no próprio canal de forma individual, mantendo uma distância confortável a fim de preservar a privacidade do participante. Após a entrevista, foram coletados 10 mL de sangue por punção venosa para triagem sorológica de marcadores de hepatite B (*VIKIA-HBsAg*), C (*Alere S/A*), sífilis (*Alere S/A*) e HIV (*ABON* para triagem e *Alere S/A* para confirmação). A amostra obtida foi conservada em tubo de ensaio identificado com as iniciais do nome e numerado de acordo com a numeração do questionário. Os tubos foram acondicionados em caixas térmicas e transportadas a laboratórios próximos de acordo com pactuação prévia. No laboratório, os tubos foram centrifugados e os soros armazenados a -20°C , em cada respectiva cidade. Em seguida, os soros foram transferidos para o Laboratório Multiusuário da Faculdade de Enfermagem/UFG para a realização dos testes sorológicos para hepatite B. Todo o transporte foi realizado de acordo com as normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa 2015). Após coleta dos dados,

alíquotas destas amostras foram encaminhadas para o Laboratório de Hantavírus e Rickettsioses (LHR) do Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz para investigação de hantavírus, objeto do presente estudo.

4.2.3 Critérios de Inclusão e Exclusão de Amostras

Os critérios de inclusão do estudo principal sobre hepatites virais foram mantidos e são os seguintes:

- i) ser cortador de cana-de-açúcar.
- ii) possuir idade igual ou superior a 18 anos.
- iii) aceitar a participação do estudo.

Os critérios de exclusão para o presente estudo foram considerados os seguintes:

- i) ausência de informação no banco de dados.
- ii) volume de amostra insuficiente.
- iii) ausência de amostra de soro.

A partir destes critérios, foram selecionadas 634 das 660 amostras de soro da população rural de cortadores de cana-de-açúcar do estado de Goiás do projeto original para o desenvolvimento do presente estudo.

4.2.4 Variáveis de predição

Todas as informações obtidas dos cortadores de cana-de-açúcar que compõem o estudo foram coletadas a partir da aplicação do questionário durante as entrevistas que ocorreram nos canaviais, considerando a variável de desfecho, isto é, a presença de anticorpos IgG anti-hantavírus ($DO \geq 0,03$ na titulação de 1:400) e as variáveis de predição.

As variáveis de predição relacionadas às características sociodemográficas foram: (i) a escolaridade, (ii) o estado civil, (iii) o destino do lixo, (iv) a idade (anos), (v) o local da residência (área da usina) e a (vi) região de origem.

Quanto ao comportamento de risco e condições de saúde foram consideradas as seguintes variáveis: (i) ser fumante, (ii) ter história de internação hospitalar e (iii) se procurou serviço de saúde nos últimos 12 meses.

Considerando que algumas informações no banco de dados não foram caracterizadas como variáveis de predição, foi realizada uma descrição sucinta sobre as condições sanitárias, de moradia e histórico de vacinas dos cortadores de cana-de-açúcar que compõem o estudo e que foram sororreativos para hantavírus.

4.2.5 Teste Imunoenzimático para Detecção de Anticorpos Anti-Hantavírus Utilizando o Protocolo ELISA Indireto IgG Andes Humano

Considerando o total de 634 amostras selecionadas do projeto original, foi realizada uma triagem do soro dos cortadores de cana-de-açúcar, utilizando o teste *in house* imunoenzimático ELISA IgG Andes, segundo protocolo estabelecido pela Dr^a. Paula Padula, do *Departamento de Virologia do Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud Dr. Carlos G. Malbrán (ANLIS)*, Buenos Aires, Argentina, – Referência Latino-Americana para hantavirose (Padula et al. 2000).

Placas de ELISA com 96 poços de fundo oval (*Polysorp, Nunc*) foram sensibilizadas com os respectivos antígenos na concentração de 2µg/mL por poço (Figura 4.4). Todos os componentes da reação após preparados foram adicionados na placa no volume de 100 µL/poço. O antígeno específico do vírus Andes (proteína N recombinante expressa em *Escherichia coli*) foi adicionado e diluído em tampão carbonato/bicarbonato pH 9.6, nas fileiras A até D e o antígeno inespecífico de extrato de *E. coli* BL21DE3 nas fileiras E até H. Após incubação em câmara úmida a 4°C *overnight*, as placas foram lavadas com tampão *PBST* (Tampão de fosfato-salino 0,1 M pH 7.4 (NaCl 137 mM, Fosfato 10 mM, KCl 2.7 mM), acrescido de *Tween 20* a 0,1%) e bloqueadas com tampão de bloqueio adicionado no volume de 150 µL/poço durante 1 hora à 37°C (*PBST* acrescido de leite (*Skim milkDifco*) a 5%). Após lavagem 3X com *PBST*, as amostras foram diluídas na placa na concentração de 1:100 (5 µL de amostras + 495 µL de *PBST*) e novamente diluídas na concentração de 1:400 (100 µL de tampão de bloqueio + 33 µL da diluição 1:100 passados de um poço ao outro), restando um volume final de 100 µL/poço (Padula et al. 2000). A diluição das amostras foi realizada em cabine de biossegurança classe II B-2. Após incubação durante 1 hora à 37°C, as placas foram

lavadas 6X com PBST, para adição do anti-IgG humano conjugado com a enzima peroxidase (KPL) (diluído 1:2000 em tampão de bloqueio), e em seguida incubadas durante 1 hora à 37°C. Em seguida, após lavagem 6X com PBST, a reação foi revelada pela adição da solução de substrato (KPL ABST Solution A e KPL ABST Solution B). As placas foram incubadas durante 30 minutos à 37°C e, em seguida, foi realizada a leitura da reação no comprimento de onda de 405 nanômetros. Em cada ensaio utilizamos um painel de 3 controles negativos e 2 controles positivos. O cálculo dos valores ajustados à densidade óptica (DO), é feito pela subtração da DO do antígeno específico (ANDES) do inespecífico correspondente para cada diluição. A média dos valores ajustados da DO dos controles negativos mais 3 desvios padrão constitui o valor de corte da reação (*cutoff*). (Padula et al. 2000).

Subsequentemente as amostras reativas a uma titulação de 1:400 foram testadas nas diluições de 1:400 a 1:6.400 para a verificação da diluição máxima com anticorpos anti-hantavírus detectáveis (*Endpoint*). Esses valores de diluição estabelecidos com o ELISA IgG utilizando antígeno Andes já são preconizados em outros testes de ELISA para hantavírus, como no kit de diagnóstico HANTEC (Raboni et al. 2007).

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Antígeno Específico	1:400 A	BR	C+	C+	C-	C-	C-						
	1:400 B												
	1:400 C												
	1:400 D												
Antígeno Inespecífico	1:400 E	BR	C+	C+	C-	C-	C-						
	1:400 F												
	1:400 G												
	1:400 H												

Figura 4.4: Esquema da placa de ELISA IgG Andes com 96 poços. A parte superior da placa é sensibilizada com o antígeno específico do vírus Andes e a inferior com o inespecífico de extrato de *Escherichia coli*. BR: branco, C+: controle positivo, C-: controle negativo.

4.3 Análise dos Dados

No estudo com base nos dados secundários do SINAN foi realizada uma análise descritiva a partir dos dados e informações disponíveis sobre hantavirose no estado de Goiás e Distrito Federal no site do DATASUS (DATASUS 2020).

Para a elaboração dos gráficos e tabelas foram utilizados os programas *Microsoft Office Excel* (2013), *Graphpad Prism* (versão 5.0) e o *RStudio* (versão 1.2.5033). Para a construção de algumas figuras foi utilizado o programa *Microsoft PowerPoint* (2013) e *PhotoShop* (CS6 versão 13).

Quanto ao mapeamento, foi utilizado o programa *Quantum Gis®* (QGIS) para a geração do mapa. Para todas as coordenadas foi utilizado o sistema geodésico *Datum WGS-84*. As coordenadas dos casos notificados de hantavirose foram obtidas com base no centroide do município devido à escassez de informação de coordenadas geográficas dos dados retirados do SINAN. O mesmo procedimento foi realizado com as coordenadas sobre os casos de hantavirose analisados em cortadores de cana-de-açúcar.

As coordenadas geográficas das usinas de cana-de-açúcar foram obtidas de acordo com a listagem de usinas associadas ao SIFAEG (Sindicato da Indústria de Fabricação de Etanol do Estado de Goiás) e ao SIFAÇUCAR (Sindicato da Indústria de Fabricação de Açúcar do Estado de Goiás).

Os arquivos vetorizados utilizados foram obtidos através do IBGE que utiliza o *Datum WGS-84* nas suas bases cartográficas. A camada raster sobre o uso do solo no estado de Goiás foi obtido pelo MAPBIOMAS na coleção 2.0 (MAPBIOMAS 2020).

A prevalência de infecção por hantavírus foi estimada e a associação entre a variável de desfecho (reatividade IgG anti-hantavírus) e as variáveis preditoras foram analisadas em modelo de regressão logística, que gerou as estimativas da razão de chance (*Prevalence Odds Ratios*) e respectivos intervalos de 95% de confiança (IC 95%). As variáveis: (i) cidade de trabalho (Americano do Brasil), (ii) histórico de vacina para febre amarela, tétano e rubéola (não sabe) e (iii) região de nascimento (Norte; Sudeste) foram excluídas da modelagem em função da baixa representatividade. Inicialmente, foi feito modelo simples para cada variável, através do teste do qui-quadrado (χ^2), no qual valores de p menores 0,05 foram considerados de significância estatística ($p < 0,05$). Posteriormente, por meio de regressão logística univariada, gerou-se as estimativas da razão de chance e respectivos intervalos de 95% de confiança. A análise dos dados foi realizada utilizando o programa estatístico IBM SPSS (versão 20.0).

4.4 Aspectos Éticos

Este projeto recebeu aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa pela coleta de amostras de soro humanas sob número de registro 45109115.3.0000.5083 para o estudo

intitulado “*Epidemiologia das hepatites virais B e C, HIV/aids e sífilis em cortadores de cana-de-açúcar: bases para ações de promoção da saúde*” (Anexo C) e para utilização de pesquisa para hantavírus em populações rurais sob o número de registro 61629416.2.1001.5248, intitulado “*Síndrome pulmonar por hantavírus no estado de Goiás e Distrito Federal: situação epidemiológica e soroprevalência em uma população de cortadores de cana*”. O estudo faz parte de um projeto âncora e possui aprovação pelos Comitês de Ética em Pesquisa das Universidades Federais de Goiás, conforme a resolução CNS n° 466/12, sob o protocolo 042796/2015 (Anexo D).

4.5 Financiamento

A etapa de atividade de campo recebeu o apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, edital/chamada: CNPq Universal/2014-número do processo: 442404/2014-0 e do Programa de Extensão Universitária (PROEXT 2016/2017).

O orçamento para a realização da análise sorológica foi disponibilizado pelo Laboratório de Hantavíroses e Rickettsioses do IOC, com auxílio financeiro da FAPERJ, número de processo E-26/202.980/2016 e do CNPq, número do processo 404762/2016-6.

5. RESULTADOS

5.1 Situação Epidemiológica da Hantavirose em Goiás e Distrito Federal, Segundo Dados Secundário Obtidos do SINAN

Em Goiás, no período de 2007 a 2017, foram notificados 95 casos com uma média de oito casos por ano e no Distrito Federal, 61 casos, com uma média de 5,5 casos por ano. O número de casos em Goiás aumentou nos anos de 2009, 2013 e 2015 em relação aos anos anteriores. Já no Distrito Federal os maiores números de casos ocorreram entre 2009 e 2010 (Figura 5.1).

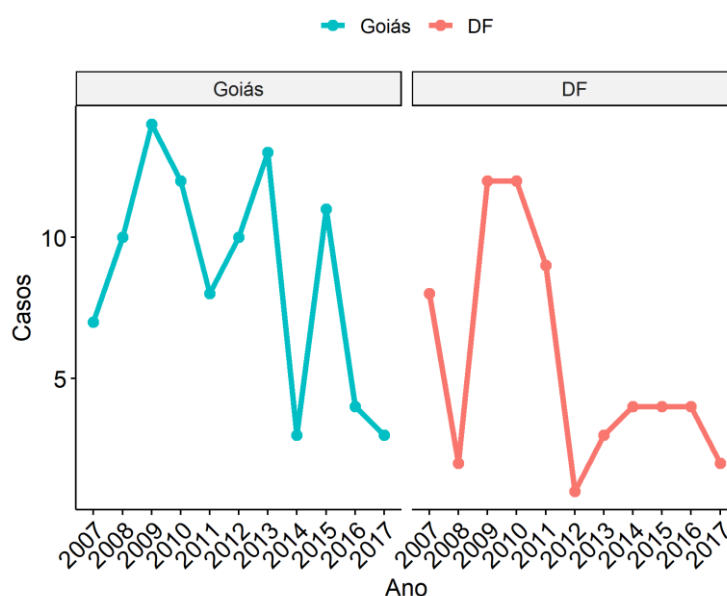


Figura 5.1: Número de casos de hantavirose, segundo ano de notificação, em Goiás e Distrito Federal disponíveis no SINAN referente ao período de 2007 -2017.

Em relação aos municípios de Goiás, o maior número de casos foi registrado em Goiânia (41%), seguido de Anápolis (25%) e Jataí (14%) (Figura 5.2). O SINAN dispõe da informação de que 67,5% pertenciam ao sexo masculino contra 32,5% do sexo feminino (Figura 5.3), sendo que a maioria relatou residir em área urbana (75%), seguida de rural (22%) e periurbana (1%), os 2% restante foi registrado como ignorado (Figura 5.4). Enquanto em Brasília foram registrados 61 casos, sendo 64% homens e 36% mulheres, dos quais 59% dos indivíduos residiam em área urbana, 29,5% em área rural, 8,2% em periurbana e 3,3% foram ignorados. Na variável ambiente de infecção, os locais mencionados foram domicílio, ambiente de trabalho e atividades de lazer como os principais ambientes onde ocorreram a infecção (Figura 5.5).

Quanto à variável idade, tanto em Goiás quanto no Distrito Federal foi possível observar um maior número de casos confirmados na faixa etária entre 20-39 (55% e 64% respectivamente) anos seguido de 40–59 (28% e 26% respectivamente) (Figura 5.6). Os valores descritos para municípios, sexo, zona de residência, ambiente de infecção e faixa etária foram discordantes do número total de casos em Goiás. No DF a variável ambiente de infecção apresentou valores discordantes do número total de casos registrados.

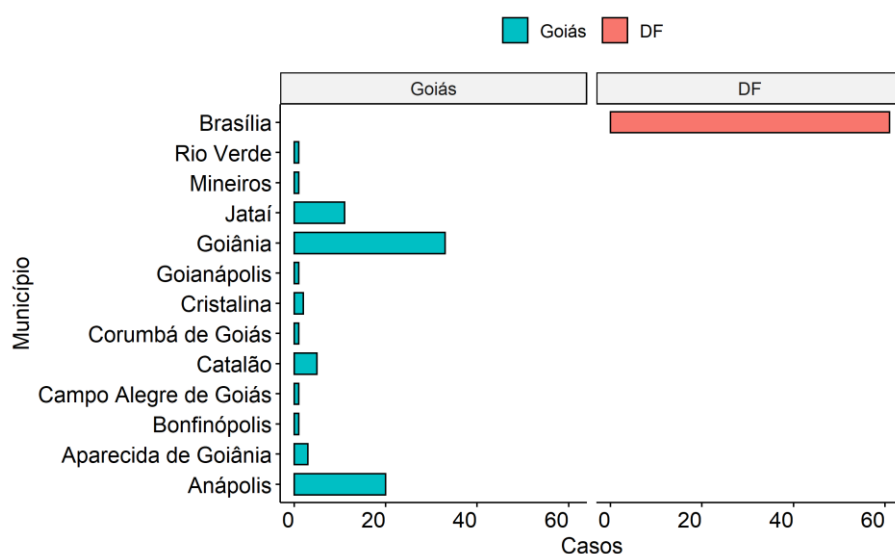


Figura 5.2: Número de casos confirmados de hantavirose em Goiás e Distrito Federal, por município de notificação, disponíveis no SINAN referente ao período de 2007 – 2017.

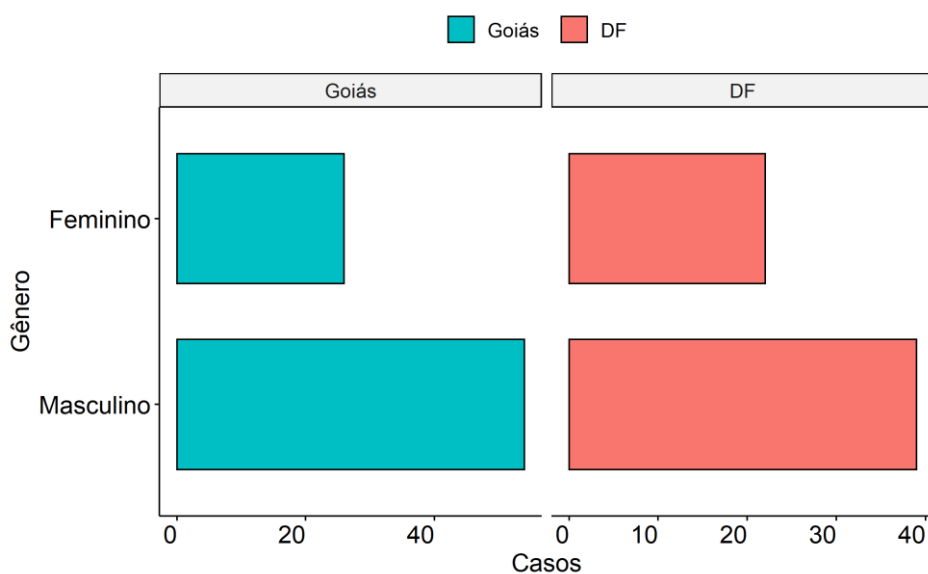


Figura 5.3: Distribuição dos casos confirmados, segundo o sexo dos pacientes para hantavirose em Goiás e Distrito Federal, disponíveis no SINAN referente ao período de 2007 – 2017.

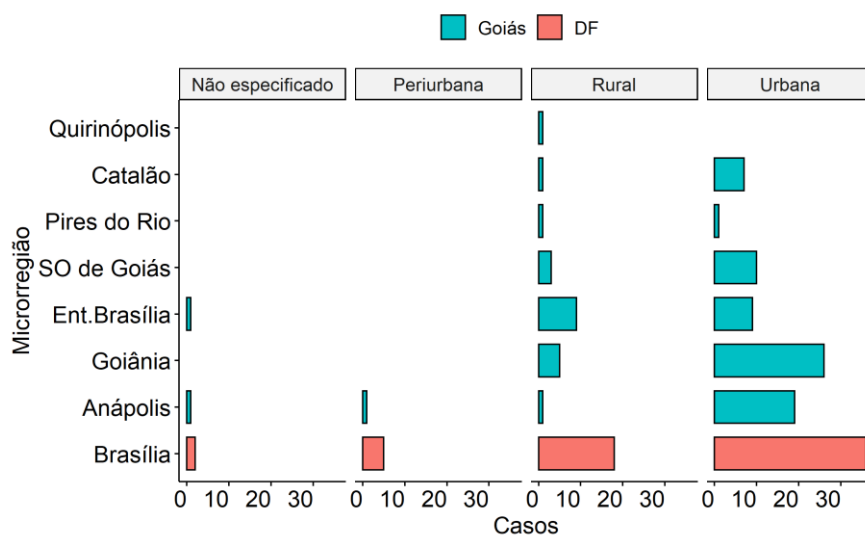


Figura 5.4: Distribuição dos casos confirmados, por microrregião IBGE de residência e zona de residência para hantavirose em Goiás e Distrito Federal, disponíveis no SINAN (2007 – 2017). SO: Sudoeste de Goiás; Ent. Brasília: Entorno de Brasília.

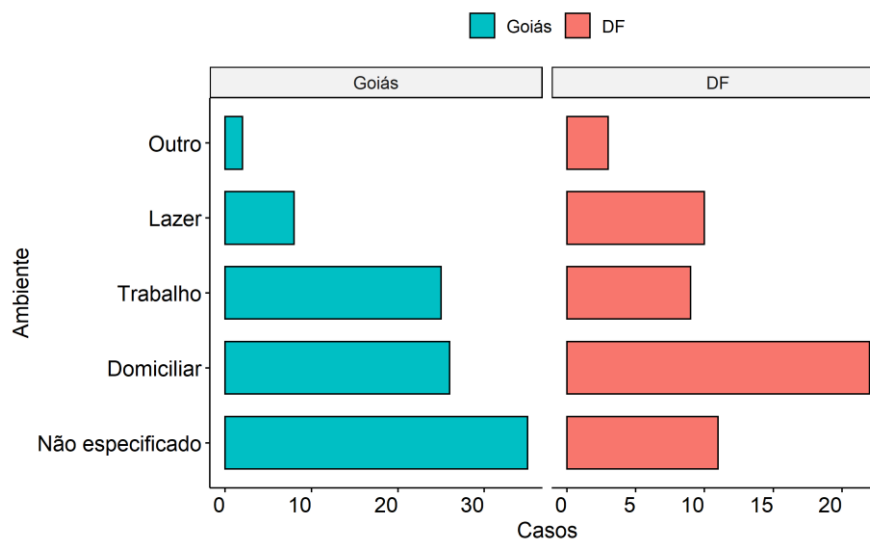


Figura 5.5: Distribuição dos casos confirmados por ambiente de infecção para hantavirose em Goiás e Distrito Federal disponíveis no SINAN referente ao período de 2007 – 2017.

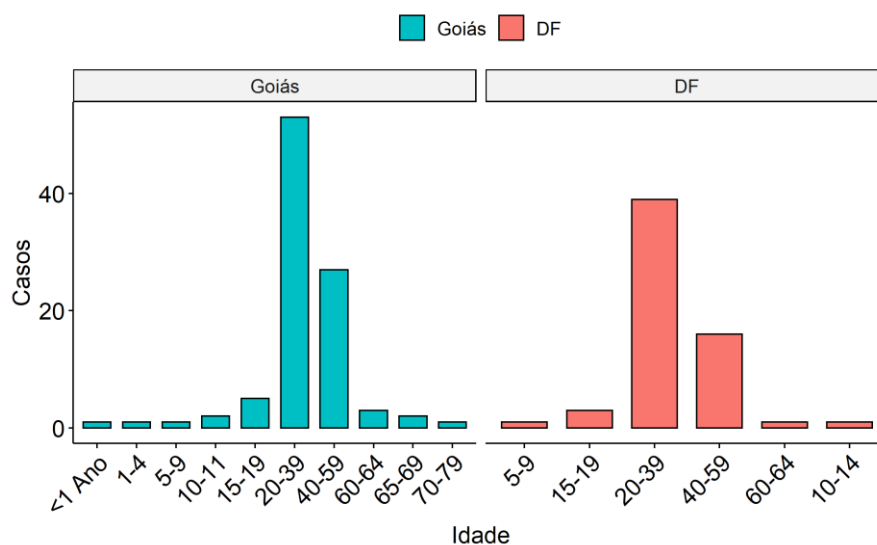


Figura 5.6: Distribuição dos casos confirmados de hantavirose por faixa etária em Goiás e Distrito Federal disponíveis no SINAN referente ao período de 2007 – 2017.

Entre os casos confirmados em Goiás, 36% não especificaram, 24% estudaram até o ensino fundamental incompleto e 22,5% teve o ensino médio completo. Em Brasília, a maioria dos casos estudou até o ensino fundamental incompleto (Figura 5.7) e possuía a pele parda (38%). Em relação à cor da pele, os mais acometidos no estado goiano também foram os trabalhadores de pele parda (54%) (Figura 5.8). Os valores descritos para escolaridade e raça foram discordantes do número total de casos em Goiás.

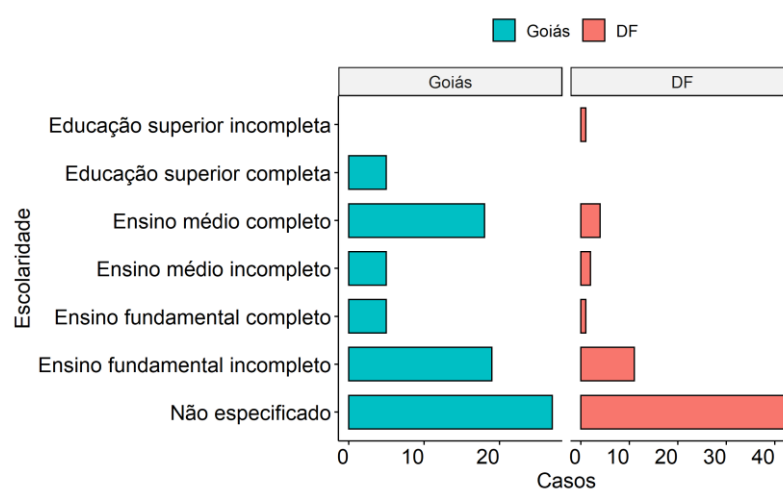


Figura 5.7: Distribuição dos casos confirmados de hantavirose por microrregião IBGE de notificação e escolaridade em Goiás e Distrito Federal disponíveis no SINAN referente ao período de 2007 – 2017.

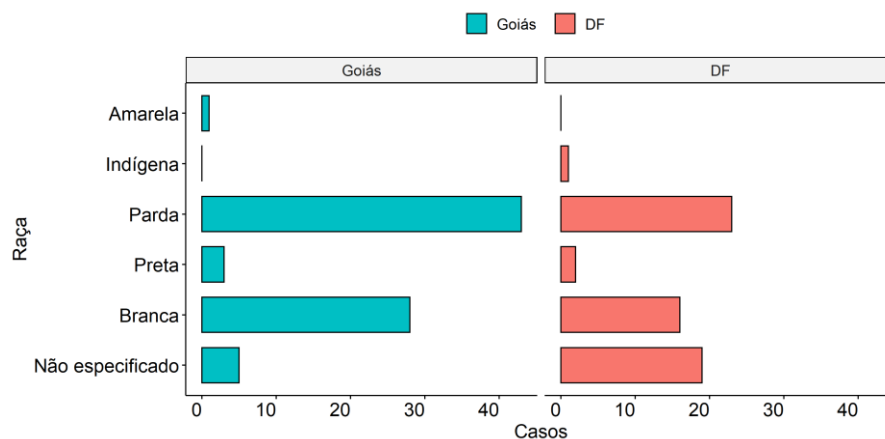


Figura 5.8: Distribuição dos casos confirmados de hantavirose segundo a raça dos pacientes em Goiás e Distrito Federal disponíveis no SINAN referente ao período de 2007 – 2017.

Segundo a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (2020), foram notificados no Brasil durante o período de 2007 a 2017, 1.222 casos confirmados e 491 óbitos (Figura 5.9) causados pela hantavirose. O maior número ocorreu em 2010, com 164 casos (13%) e 61 óbitos (12%). A média anual de casos foi de 111 e a letalidade foi em torno de 40%. Neste mesmo período o DF teve 47 casos e 23 óbitos, enquanto que o estado de Goiás registrou 76 casos e 36 óbitos (Ministério da Saúde 2020a, Ministério da Saúde 2020b). Os dados apresentados pela SVS quanto a número de casos e óbitos por ano diferem dos números totais registrados no SINAN.

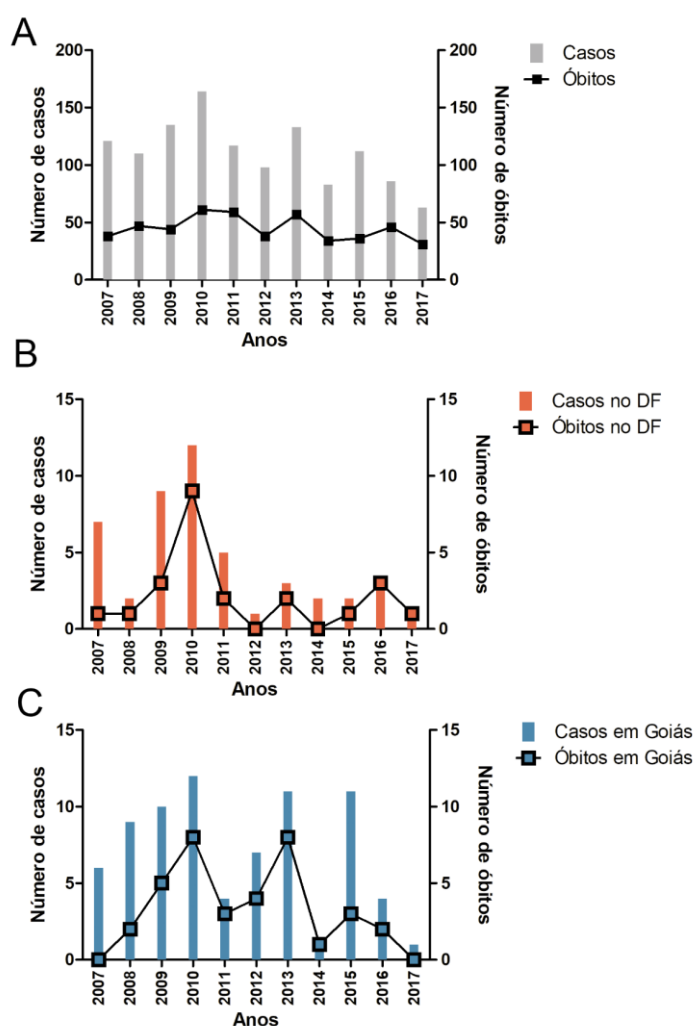


Figura 5.9: Número de casos confirmados e óbitos de hantavirose registrados no Brasil por ano referente ao período de 2007 – 2017. A: Número de casos e óbitos de hantavirose no Brasil (2007 – 2017). B: Número de casos e óbitos de hantavirose no Distrito Federal (2007 – 2017). C: Número de casos e óbitos de hantavirose em Goiás (2007 – 2017). Fonte: Ministério da Saúde 2020a, Ministério da Saúde 2020b.

5.2 Avaliação da População de Cortadores de Cana-de-Açúcar de Goiás

5.2.1 Características Sociodemográficas da População

As características sociodemográficas dos participantes deste estudo se encontram listadas na Tabela 5.1. Os trabalhadores incluídos no estudo trabalhavam em cinco cidades

distintas em usinas canavieiras da Região Centro-Oeste: Rubiataba (30,6%), Serranópolis (28,9%), Carmo do Rio Verde (20,2%), Anicuns (19,2%) e Americano do Brasil (1,1%).

Em relação ao destino do lixo, 89,3% relataram ocorrer coleta em sua moradia atual enquanto o restante necessitava queimar ou enterrar (10,4%). Quanto ao estado civil, a maioria reportou ser casado ou em união estável (71,3%) e possuíam de 6 - 10 anos de estudo (46,5%). Todos os cortadores de cana-de-açúcar (n = 634) selecionados em Goiás foram do sexo masculino, majoritariamente adultos jovens na faixa entre 30-49 anos (62,5%), com idade média de 35 anos e grande parte naturais da Região Nordeste do país (78,9%), seguido de 20,3% do Centro-Oeste, 0,63% do Norte e 0,16% do Sudeste.

Cerca de 98% possuíam sanitário e, 44% usavam fossa séptica, 29% fossa rudimentar, 1% direto no rio, 23% tinha esgoto, 3% não especificado. Para o fornecimento de água, 55% recebiam água encanada de empresa, 13% não tinham água encanada, 9,1% encanada de cisterna, 3,9% encanada de lagos, 17% água encanada de poço artesiano e 2% não soube informar (Tabela 5.2).

Quanto à moradia, 43% viviam em alojamentos compartilhados, as moradias tinham até 200 quartos e o maior número de pessoas em uma moradia foi 800. Para tratamento da água, 58% informaram filtrar, 1% fervia, 39% não tratava e 2% não souberam informar. No quesito histórico vacinal, a grande maioria possuía relato de vacina para tétano (83,1%), febre amarela (81,9%), hepatite B (56,5%) e rubéola (44,5%).

Tabela 5.1: Características sociodemográficas de 634 cortadores de cana-de-açúcar de Goiás, 2016.

Características sociodemográficas	N (Total)	%
Cidade de trabalho		
Americano do Brasil	7	1,1
Anicuns	122	19,2
Carmo do Rio Verde	128	20,1
Rubiataba	194	30,6
Serranópolis	183	28,8
Destino do lixo*		
Sem coleta	66	10,4
Com coleta	566	89,2
Estado civil		
Casado/União estável	452	71,3
Solteiro/Separado/Viúvo	182	28,7
Estudo (anos)		
Até 5	190	29,9
6 -10	295	46,5
11 – 15	149	23,5
Idade (anos)		
18 – 29	189	29,8
30 – 49	396	62,5
50 – 65	49	7,7
Região de origem		
Centro – Oeste	129	20,3
Nordeste	500	78,8
Norte	4	0,6
Sudeste	1	0,1

*A avaliação foi realizada em 632 por falta de informação no banco quanto ao destino do lixo de dois cortadores de cana-de-açúcar incluídos no estudo.

Tabela 5.2: Análise descritiva de condições sanitárias, de moradia e histórico vacinal dos cortadores de cana-de-açúcar de Goiás.

Características	População total	Reagentes
Banheiro/destino dos dejetos		
Banheiro	98%	100%
Fossas sépticas	44%	50%
Rudimentares	29%	27%
Esgoto	23%	18%
Direto no Rio	1%	0%
Fornecimento de água		
Encanada de empresa	55%	36%
Encanada de poços	17%	20,5%
Não encanada	13%	23%
Encanada de cisternas	9,1%	11,4%
Encanada de lagos	3,9%	6,8%
Moradia		
Moradia compartilhada	43%	57%
Número de pessoas	1-800 pessoas	1-430 pessoas
Número de quartos	0-200 quartos	1-90 quartos
Tratamento de água		
Filtra	58%	66%
Não trata	39%	27,3%
Ferve	1%	2,2%
Vacinas		
Tétano	83,1%	86%
Febre amarela	81,9%	89%
Hepatite B	56,5%	54,5%
Rubéola	44,5%	34%

5.2.2 Fatores de risco associados à infecção por hantavírus

Na Tabela 5.3 são apresentados os comportamentos relacionados à saúde relatados pelos participantes do estudo. Um total de 80,3% dos trabalhadores avaliados não referia tabagismo, 60,7% relataram caso de internação prévia, sem detalhamento do quadro, em algum momento da vida e 59,8% procuraram serviço de saúde alguma vez nos últimos doze meses.

Tabela 5.3: Características relacionadas à saúde dos cortadores de cana-de-açúcar em Goiás, 2016.

Variáveis	N (Total)	%
Fumo		
Não	509	80,2
Sim	125	19,7
História de internação hospitalar		
Não	249	39,2
Sim	385	60,7
Procurou serviço de saúde nos últimos 12 meses		
Não	255	40,2
Sim	379	59,7

5.2.3 Características dos Indivíduos Sororreativos para Hantavírus

De um total de 634 amostras de soro analisadas de soro, 44 apresentaram anticorpos IgG anti-hantavírus. As características desses indivíduos estão apresentadas nas Figuras 5.10 a 5.14. A idade variou entre 20 a 63 anos com uma média de 35,5 anos e 57% tinha ≤ 5 anos de estudo. Destes, 48% trabalhavam em Serranópolis, 20% de Rubiataba, 18% de Anicuns e 14% de Carmo do Rio Verde, todas em Goiás na região Centro-Oeste e 70% eram casados/união estável. Um total de 79,5% indivíduos sororreativos possuía coleta de lixo em sua moradia enquanto 20,5% relataram queimar o lixo. Do total, 89% eram naturais da região Nordeste e 11% eram do Centro-Oeste.

Quanto ao fumo, 16% tinham o hábito de fumar. Do total das amostras reagentes, 59% dos indivíduos relataram ter procurado uma unidade de saúde alguma vez nos últimos 12 meses. Quanto à história de internação hospitalar, 68% confirmaram terem sido internados, enquanto que, em relação ao histórico vacinal, 89% indivíduos possuíam vacina para febre amarela, 54,5% para hepatite B, 86% para tétano e 34% de rubéola.

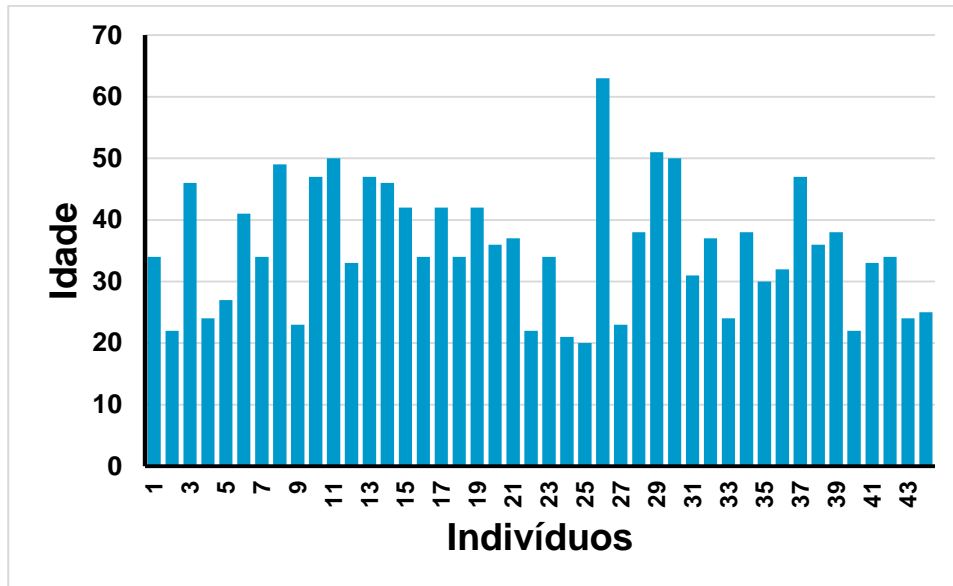


Figura 5.10: Análise da faixa etária dos 44 cortadores de cana-de-açúcar reativos para IgG anti-hantavírus, estado de Goiás (2016).

Entre os reativos para hantavírus no estudo foi possível verificar também que todos possuíam banheiro ou sanitário nas moradias e relataram como destino dos dejetos 50% o uso de fossas sépticas, 27% de rudimentares, 18% possuíam esgoto e 5% não especificou. Destes, 36% possuíam água encanada fornecida por empresa, seguida de indivíduos que usam água não encanada de poços (23%), encanada de poços artesianos (20,5%), encanada de cisternas (11,4%), encanadas de lagos (6,8%) e 2,3% não soube informar. A maioria vivia em moradias compartilhadas (57%), com uma média de 16 quartos por alojamento chegando até 90 quartos. A média de pessoas que moravam em uma mesma habitação era de 47 e o maior número foi de 430 pessoas em uma mesma residência. Como forma de tratamento da água 66% relatou filtrar, 27,3% não trata, 4,5% não especificou e 2,2% ferviam. Quanto ao histórico vacinal, 89% possuíam vacina para febre amarela, 86% de tétano, 54,5% para hepatite B e 34% rubéola (Tabela 5.3).

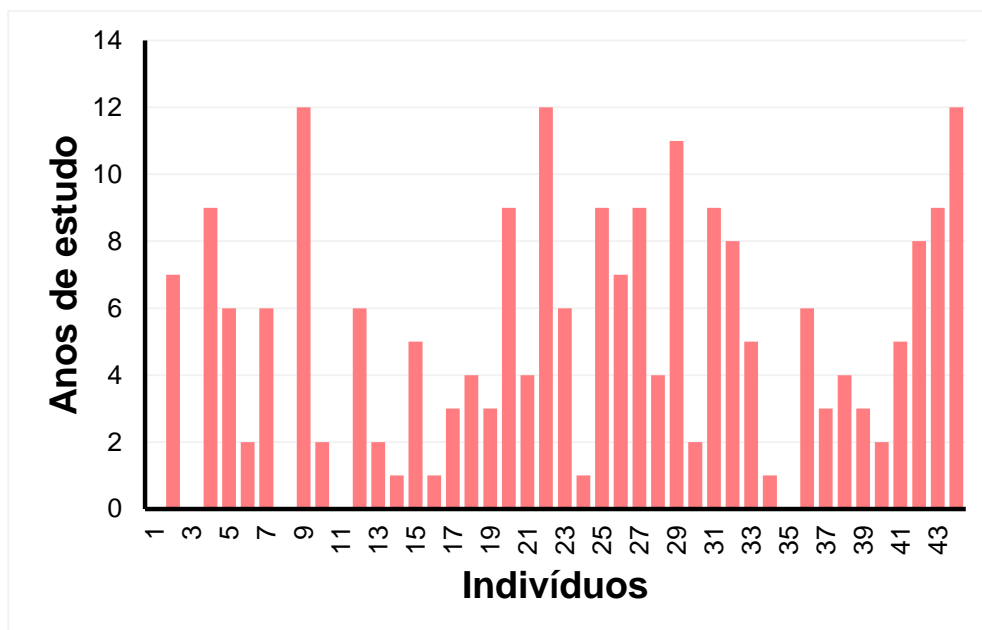


Figura 5.11: Avaliação da escolaridade através dos anos de estudo dos 44 cortadores de cana-de-açúcar reativos para IgG anti-hantavírus, estado de Goiás (2016).

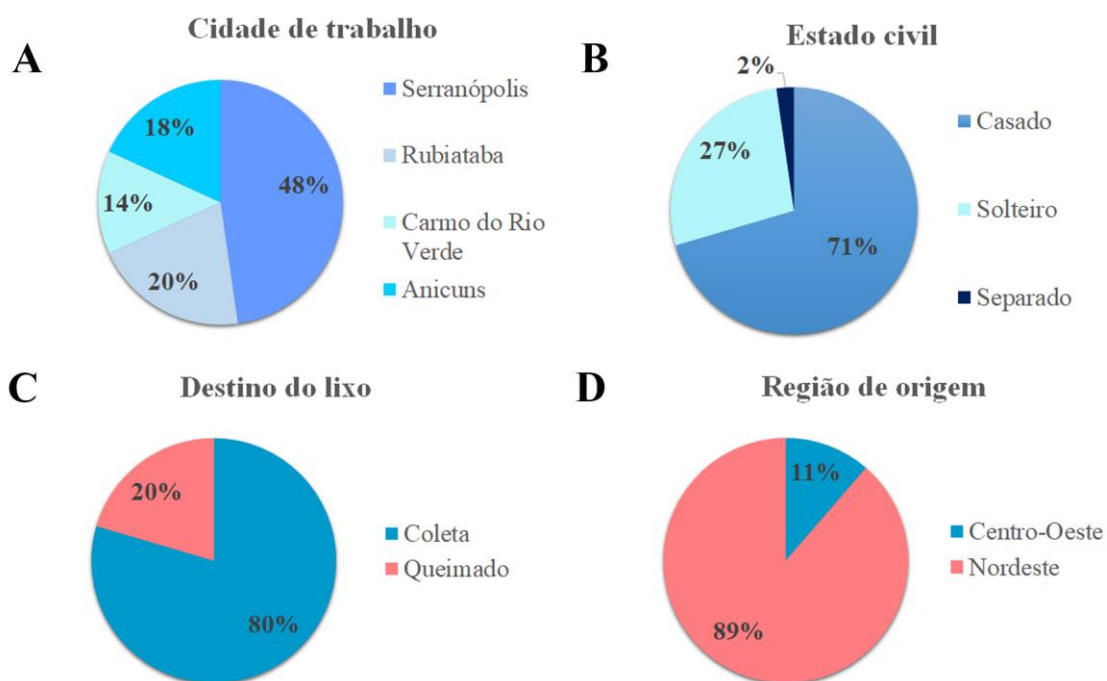


Figura 5.12: Análise de parâmetros sócio-demográficos dos 44 cortadores de cana-de-açúcar reativos para IgG anti-hantavírus, no estado de Goiás. Avaliação percentual dos indivíduos,

através de questionário, em relação a cidade de trabalho (A), estado civil (B), destino do lixo (C) e região de origem (D).

5.2.4 Marcador Sorológico de Exposição ao Hantavírus

Dos 634 cortadores de cana-de-açúcar, 44 foram sororreativos e apresentaram anticorpos IgG anti-hantavírus na titulação de triagem de 1:400 (Figura 5.13), o que resultou em uma soroprevalência global de exposição de 6,9%. Posteriormente, as 44 amostras reativas foram tituladas (1:400 – 1:6.400), com o intuito de verificar o ponto máximo de reatividade, no qual ainda se detecta a presença de anticorpos específicos (“*Endpoint*”). Em um total de nove amostras detectou-se anticorpos na diluição de 1:600 e três amostras na maior diluição testada (1:6.400).

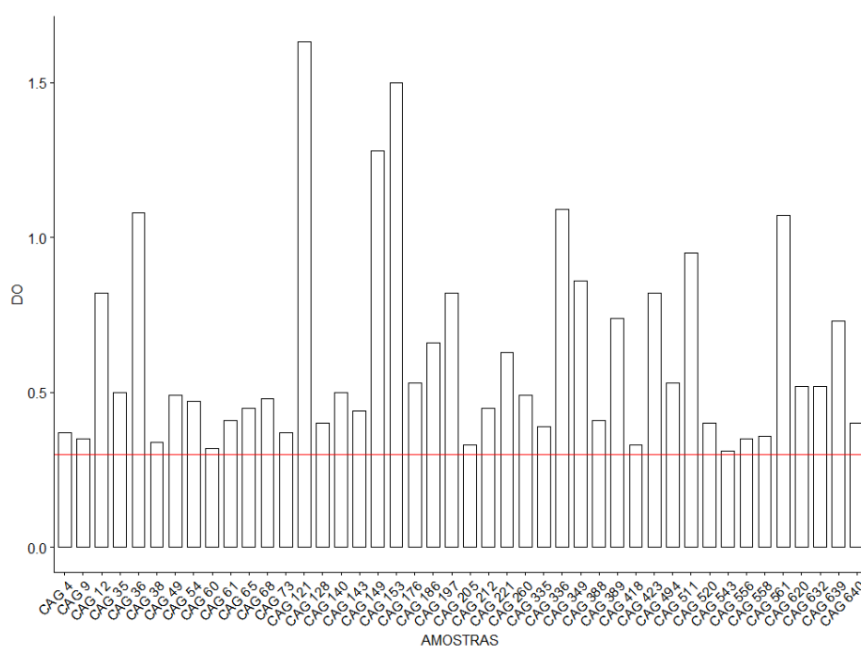


Figura 5.13: Resultado da densidade óptica das amostras reagentes (ponto de corte $\geq 0,3$) analisadas na diluição de 1:400. DO = Densidade óptica. CAG = Cortadores de cana-de-açúcar Goiás.

5.2.5 Análises das Variáveis Associadas à Exposição ao Hantavírus

Na Tabela 5.4 é apresentada a análise das variáveis relacionadas às características sociodemográficas. Quanto à idade, houve discreta tendência de aumento na soroprevalência, mas sem significância estatística ($p = 0,89$, qui-quadrado de tendência linear). Da mesma forma, a análise mostrou associação da baixa escolaridade com a maior prevalência de infecção por hantavírus, mas também sem significância estatística ($p = 0,24$).

Em relação às outras variáveis, os indivíduos casados tiveram maior prevalência do que os que não são casados ($p = 0,90$); os nascidos na região Nordeste que, embora tenha apresentado uma associação substancial com a sororreatividade ($p = 0,13$), assim como os residentes na cidade de Serranópolis mostraram soroprevalência maior do que as demais cidades ($p = 0,05$), não foram estatisticamente significativas.

É possível verificar uma associação significativa da exposição ao hantavírus com o destino do lixo ($p < 0,05$; OR 2,39; IC 95% 1,10 – 5,23). A sororreatividade foi significativamente mais frequente no indivíduo sem relato de coleta de lixo em sua moradia, com uma prevalência de 13,6%.

Tabela 5.4: Associação entre características sociodemográficas dos cortadores de cana-de-açúcar e reatividade para IgG anti-hantavírus.

Variáveis	N. de amostras reagentes (%)	N. de amostras não reagentes (%)	p- valor	OR (IC 95%)
IDADE (anos)				
Até 29	12(6,3%)	177 (93,7%)	0,89	0,76 (0,23-2,48)
30-49	28 (7,1%)	368 (92,9%)		0,85 (0,29-2,55)
>50	4(8,2%)	45 (91,8%)		1,0
ESCOLARIDADE (anos)				
Até 5	18 (9,5%)	172 (90,5%)	0,24	1,45 (0,65 – 3,25)
6-10	16 (5,4 %)	279 (94,6%)		0,80 (0,35 – 1,80)
11-15	10 (6,7%)	139 (93,3%)		1,0
ESTADO CIVIL				
Casado	31 (6,9%)	421 (93,1%)	0,90	0,95 (0,49 – 1,85)
Não casado	13 (7,1%)	169 (92,9%)		1,0
REGIÃO DE NASCIMENTO				
Centro-Oeste*	5 (3,9%)	124 (96,1%)	0,13	1,0
Nordeste	39 (7,8%)	461 (92,2%)		2,09 (0,81-5,43)
MUNICÍPIO DE TRABALHO#				
Anicuns	8 (6,6%)	114 (93,4%)	0,05	1,0
Carmo do Rio Verde	6 (4,7%)	122 (95,3%)		0,70 (0,236-2,08)
Rubiataba	9 (4,6%)	185 (95,4%)		0,64 (0,26-1,85)
Serranópolis	21 (11,5%)	162 (88,5%)		1,85 (0,79-4,31)
DESTINO DO LIXO				
Não coleta	9 (13,6%)	57 (86,4%)	0,03	2,39 (1,10 – 5,23)
Coleta	35 (6,2%)	531 (93,8%)		1,0

*As regiões de nascimento Norte e Sudeste foram excluídas da análise em função da baixa representatividade.

#O Município Americano do Brasil (GO) foi excluído da análise em função da baixa representatividade

OR: Razão de chances, IC: Intervalo de confiança, N: Número de amostras.

p-valor considerado significativo quando $< 0,05$.

Na Tabela 5.5 são apresentadas as variáveis relacionadas à saúde e que não apresentaram associação significativa com o desfecho reatividade para hantavírus. O hábito de fumar foi associado com menor soroprevalência em comparação com os que não são fumantes ($p = 0,51$); maior prevalência foi observada entre os que procuraram pelo serviço de saúde nos últimos 12 meses ($p = 0,92$) assim como entre os que já estiveram internados em algum momento da vida ($p = 0,30$), mas todos sem significância estatística.

Tabela 5.5: Associação das características relacionadas à saúde dos cortadores de cana-de-açúcar com a reatividade para IgG anti-hantavírus.

Variáveis	N. de amostras reagentes (%)	N. de amostras não reagentes (%)	p-valor	OR (IC 95%)
FUMO				
Não	37 (7,3%)	472 (92,7%)	0,51	1,32 (0,57 – 3,04)
Sim	7 (5,6%)	118 (94,4%)		1,0
PROCUROU SERVIÇO DE SAÚDE NOS ÚLTIMOS 12 MESES				
Não	18 (7,1%)	237 (92,9%)	0,92	0,75 (1,51 – 2,76)
Sim	26 (6,9%)	353 (93,1%)		1,0
INTERNAÇÃO PRÉVIA				
Não	14 (5,6%)	235 (94,4%)	0,30	0,70 (0,36 – 1,35)
Sim	30 (7,8%)	355 (92,2%)		1,0

p-valor considerado significativo quando $< 0,05$.

5.3 Distribuição Espacial dos Casos de Hantavirose em Goiás e Distrito Federal Registrados no SINAN e dos Cortadores de Cana-de-Açúcar Sororreativos

Segundo dados disponíveis no site do SINAN, os casos notificados em Goiás, no período de 2007 a 2017, foram: Goiânia (41%), Anápolis (25%), Jataí (14%), Catalão (6%), Aparecida de Goiânia (5%), Cristalina (3%), Bonfinópolis (1%), Campo Alegre de Goiás (1%), Corumbá de Goiás (1%), Goianápolis (1%), Mineiros (1%) e Rio Verde (1%). No Distrito Federal foram registrados 61 casos de hantavirose no total. O mapa da Figura 5.14 mostra os locais onde ocorreram os casos registrados pelo SINAN e as usinas onde foram avaliados os cortadores de cana-de-açúcar. Podemos ver que Goiás possui em sua grande parte florestas e formações campestres, além de boa parte de mosaico de agricultura ou pastagem. Das cinco cidades avaliadas no estudo na usina localizada em Rubiataba, foi observada uma soroprevalência de 4,6%, Carmo do Rio Verde 4,7%, Anicuns 6,6% e Serranópolis com o maior número de positivos com 11,5%. O município de Americano do Brasil não obteve nenhum resultado reagente entre as amostras analisadas.

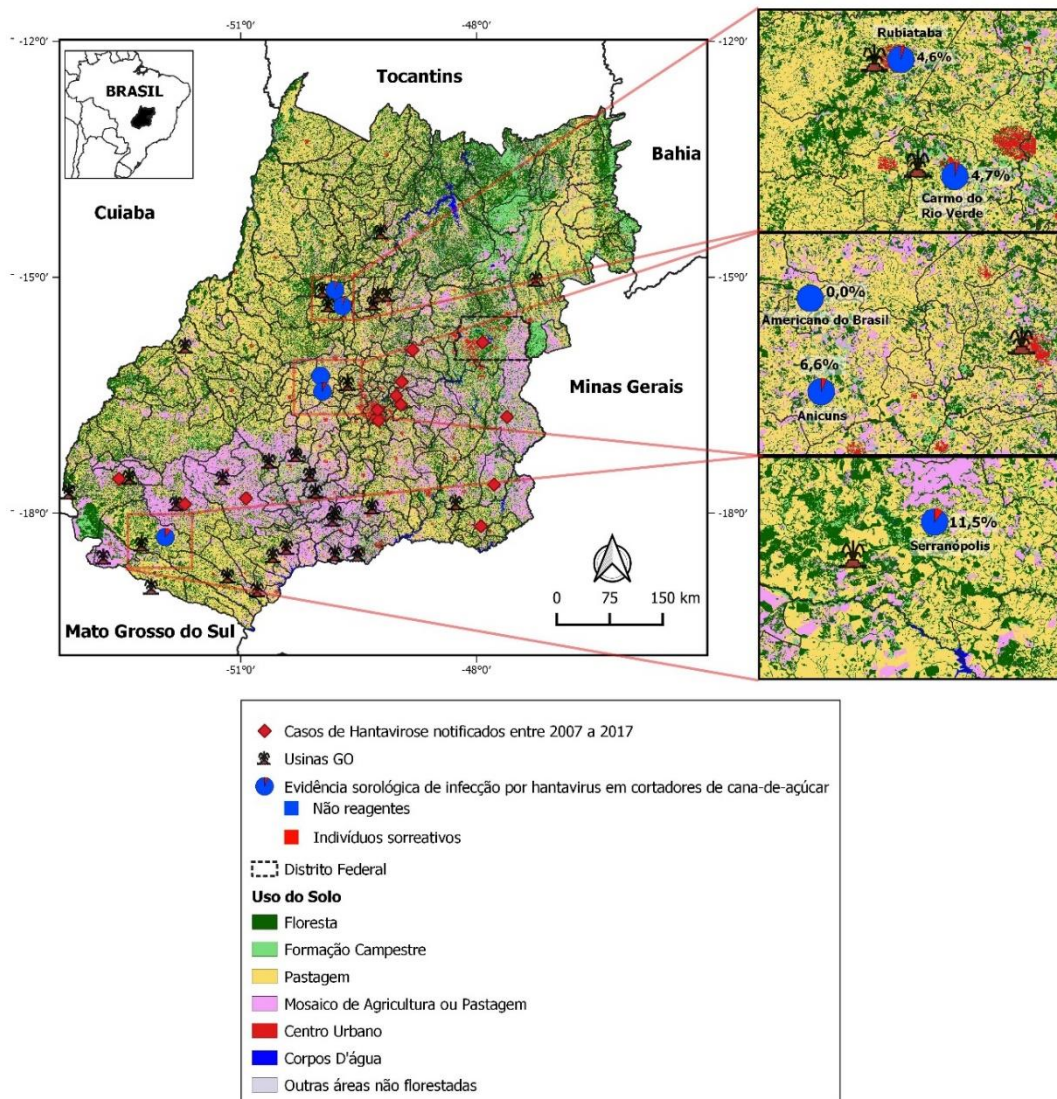


Figura 5.14: Distribuição espacial dos casos de hantavirose em Goiás e Distrito Federal (2007-2017) segundo dados do SINAN e dos cortadores de cana-de-açúcar sorreativos. GO: estado de Goiás.

6. DISCUSSÃO

O Brasil, nas últimas décadas, tem investido na abertura de novas usinas produtoras de álcool em diversas regiões do Brasil, entre elas a Região Sudoeste do estado de Goiás, fato que tem aumentado o número de novos empregos e de cortadores de cana-de-açúcar. A intensificação deste modelo de produção e o pagamento através de contrato por produção exigem longas jornadas de trabalho que muitas vezes ocorrem em condições insalubres, o que coloca em risco a vida e a saúde dos trabalhadores (Duarte GJ& Oliveira VC de B. 2013). A rotina de trabalho de um cortador de cana-de-açúcar é desgastante e descrita como: fuligem – ritmo intenso – agachamento, golpes de podão, carregamento de cana, arrumação, sol quente – mais cana (Verçoza 2016). Por isso a mão de obra masculina é considerada mais atrativa devido à força e à vitalidade dos homens jovens.

Neste cenário, o desemprego em determinadas regiões fazem os jovens migrarem em busca de novas oportunidades de trabalho o que justifica o grande número de nordestinos entre os cortadores de cana-de-açúcar incluídos no inquérito soropidemiológico do presente estudo, já que a região Nordeste tem sido caracterizada por um intenso fluxo migratório devido a fatores como estagnação econômica, desigualdades sociais e a elevados níveis de desemprego (Oliveira & Jannuzzi 2005).

Não obstante, sabe-se que mudança no uso da terra e a expansão da agricultura, principalmente as plantações de cana-de-açúcar, são fatores ambientais e antrópicos que podem influenciar a propagação e a distribuição de doenças infecciosas, especialmente as zoonóticas emergentes como a hantavirose (Prist et al. 2016, Prist et al. 2017a). De fato, com as mudanças no uso da terra, especialmente em relação à ocupação das áreas de pastagens pré-existentes pelas de plantações de cana-de-açúcar, a possibilidade de aumento da população de roedores reservatórios de hantavírus precisa ser alertada. É pertinente considerar que muitos destes roedores são espécies generalistas que se adaptam a diversos habitats, o que favorece o encontro da população humana com o reservatório, aumentando, conseqüentemente, a exposição ao hantavírus presentes nas excretas dos roedores (Pardini 2004, Dias et al. 2016).

Segundo o estudo de Muylaert e colaboradores (2019), quantidades crescentes de plantações de milho, cana-de-açúcar e florestas apresentam um efeito positivo na probabilidade de ocorrência de doenças. Assim, a redução na quantidade de áreas florestais e a presença de trabalhadores rurais influenciam aumentando o risco de doenças e o número de casos em uma área ou município. Áreas de alto risco foram encontradas principalmente no Cerrado e Mata Atlântica. A presença de um recurso alimentar abundante e altamente nutritivo, como a cana-

de-açúcar, com rendimentos de até 120 toneladas/ano, pode permitir o aumento e a manutenção de grandes populações de roedores, em relação a outros habitats. Dentre outros diferentes fatores determinantes, é preciso registrar as condições climáticas que também podem influenciar a abundância da população de hospedeiros aumentando o risco de doenças como a hantavirose (Prist et al. 2017a, b).

Em um estudo realizado por Murray e colaboradores (2015) é descrito um surto de doença renal de alta letalidade ocorrido em cortadores de cana-de-açúcar na América Central no final dos anos 90. Os canaviais foram descritos com uma forte infestação de roedores, principalmente do gênero *Sigmodon*, reconhecido roedor silvestre reservatório de hantavírus. As manifestações clínicas descritas se assemelhavam com a FHSR descrita no “Velho Mundo”. O vírus Seoul causador da FHSR já foi detectado em roedores na cidade de Nova Orleans (EUA) (Cross et al. 2014) e no Brasil (LeDuc et al. 1982), o que indica que os vírus causadores da hantavirose no “Velho Mundo” também circulam nas Américas. Esta assertiva é reforçada considerando que o roedor reservatório pertence ao gênero *Rattus*, amplamente disperso no mundo (Kerins et al. 2017, Fill et al. 2017, Firth et al. 2014, Chand et al. 2019).

A seguir, a discussão será subdividida em dois tópicos separados considerando os dois desenhos distintos de estudo que foram realizados.

6.1 Estudo com Base nos Dados Secundários (SINAN)

Analisando os dados disponíveis no site do SINAN, podemos observar que no período disponível (2007 – 2017) para 95 casos notificados de hantavirose em Goiás e 61 no Distrito Federal, tivemos um pico no Distrito Federal entre os anos de 2009 e 2011 e depois no período entre 2013 e 2016. Já em Goiás houve um aumento no número de casos em 2007 até 2009 e depois novamente em 2012 e em 2015.

Segundo um estudo de Fonseca e colaboradores (2018) não se observou uma marcada sazonalidade, exceto por discreta redução de casos nos meses de fevereiro, novembro e dezembro, na distribuição dos óbitos por hantavirose no período de 2007 – 2015 (Dusi et al. 2016, Fonseca et al. 2018). No entanto, estudos acerca das tendências temporais da doença mostraram que a distribuição de casos por região revela diferentes padrões de sazonalidade. (Pinto et al. 2014, Raboni et al. 2005). Assim, Pinto e colaboradores (2014) demonstraram uma clara diferença regional na ocorrência da doença, com predomínio de casos de hantavirose no período de outono-inverno nas regiões Sudeste e Centro-Oeste enquanto que na primavera nos estados da região Sul. Outro fator importante ligado à sazonalidade é o fato de nas épocas mais

quentes do ano pode ocorrer maior taxa de reprodução entre os roedores, gerando grandes populações com aumento do risco de disseminação dos hantavírus. O aumento da pluviosidade também está ligado há um aumento da oferta de sementes para esses animais (Oliveira 2014b).

De uma forma geral, temos mais homens afetados pela doença do que mulheres, como já descrito na literatura, provavelmente devido à própria atividade ocupacional, já que no setor de agricultura, os homens predominam (Selçuk 2014, Silva et al. 2016). No estudo de Oscarsson e colaboradores (2016) foi encontrada uma prevalência de anticorpos significativamente maior em homens (15,3% vs 11,4%, $p < 0,05$). Os indivíduos acometidos pela hantavirose em Goiás e no Distrito Federal, no período avaliado, residiam em maior parte nas áreas urbanas seguido de área rural, visto que a doença é comumente associada a trabalhadores rurais (Oliveira Santos et al. 2013). No entanto, é preciso considerar que apesar do relato de residência em áreas urbanas, estas podem estar localizadas próximas a ambientes rurais/silvestres e em locais que anteriormente eram áreas rurais e foram ocupadas pela urbanização (Muschetto et al. 2018).

Em relação ao período de estudo (2007-2017), a taxa de letalidade nesta década analisada para ambas as unidades federativas ficou em torno de 40%, semelhante aos outros períodos. Essa taxa está de acordo com a literatura nacional para a letalidade, com exceção de Santa Catarina, que apesar de ser uma área altamente endêmica, possui a letalidade em torno de 29%. Essa diferença pode ser decorrente das variações de virulência ou de circulação de outros genótipos que eventualmente infectem a população humana sem determinar um quadro clínico grave. É preciso considerar também como justificativa, a possibilidade de que diferentes características genéticas e de imunidade dos pacientes possam estar envolvidas, assim como a qualidade dos sistemas de vigilância epidemiológica e das medidas de suporte disponíveis nas diferentes áreas (Oliveira et al. 2015).

Os ambientes de infecção mais reportados pelos participantes foram o domiciliar e o ambiente de trabalho, uma vez que ao armazenar alimentos em paióis ou deixar o lixo exposto pode atrair a presença dos roedores transmissores ao local. O ambiente de trabalho é bastante comum devido às atividades realizadas como limpeza de galpões e celeiros fechados. Em um canavial pode haver a presença de roedores que se alimentam da cana-de-açúcar e também se aproveitam de restos de alimentos muitas vezes deixados no solo pelos trabalhadores no momento das refeições. Muitos trabalhadores deitam no chão em momentos de descanso e assim podem se contaminar ao entrar em contato com fezes e urina destes animais (Boletim Epidemiológico Paulista 2007).

Quanto à escolaridade, podemos observar que todas as faixas são acometidas pela doença. No entanto, se observa uma maior taxa de infecção entre os trabalhadores rurais que possuem geralmente baixa escolaridade, mas também pode afetar qualquer indivíduo que adentre o habitat desses roedores como acontece durante as atividades de lazer e/ou em acampamentos (Marcos et al. 2016).

A ocorrência de casos de hantavirose, de acordo com a raça, é bem distribuída, mas com maior número entre pardos, indígenas e brancos. A faixa etária abrange os adultos jovens (20 - 39 anos) pelo fato de estarem em plena fase produtiva da vida e, portanto, em maior contato com as atividades de risco no ambiente de trabalho (Marcos et al. 2016).

Segundo a divisão por microrregião do IBGE os casos se concentram em primeiro lugar em Goiânia, seguido de sudoeste de Goiás, Jataí e Anápolis. O grande número de casos de hantavirose confirmados em Jataí reforça o resultado obtido no presente estudo considerando a presença de usina de cana-de-açúcar neste município (Nova Cana 2020). Fato importante a ser considerado é que não há caso notificado de hantavirose pelo SINAN nos outros municípios goianos relacionados ao estudo de soroprevalência com as populações de cortadores de cana-de-açúcar Americano do Brasil, Anicuns, Carmo do Rio Verde, Rubiataba e Serranópolis. Neste contexto, é possível questionar se os casos estão sendo detectados nessas áreas, diante da evidência de circulação do vírus nestes municípios. Além disso, é preciso considerar a possibilidade de confusão diagnóstica com outros agravos especialmente a dengue, cuja manifestação clínica pode ser muito semelhante na primeira fase da doença (Lima et al. 2011, Oliveira et al. 2017). Por isso a necessidade de se implementar ações de vigilância epidemiológica nessas áreas e de disponibilizar um sistema de assistência de saúde que possa atender populações vulneráveis como os plantadores de cana-de-açúcar, frequentemente expostos a ambientes compartilhados com diversos reservatórios, tanto invertebrados quanto vertebrados, como roedores transmissores de hantavírus.

Ainda com relação à Goiânia, Jataí e Anápolis, municípios com o maior número de casos, há que se registrar que são cidades grandes, urbanizadas, com grande densidade populacional. Goiânia é a capital do estado, fica a 209 km de Brasília, com poucos morros e baixadas, é caracterizada por ser uma região do Planalto Central do Brasil. É a segunda cidade mais populosa do Centro-Oeste, superada apenas por Brasília. Em Goiás a atividade agropecuária tem bastante destaque e possui extensas áreas de pastagens e lavouras, conforme demonstrado no mapa da figura 5.14. Quase metade do território goiano é formada por latifúndios rurais, com propriedades com mais de mil hectares. Jataí é considerada maior

produtora nacional de milho e, desta forma, com essa forte presença do setor agropecuário, com áreas extensas plantadas, apresenta condições que favorecem o contato do homem com roedores reservatórios de hantavírus (IBGE 2020).

É preciso esclarecer que os casos de hantavirose no estado goiano estão associados, de uma forma geral, ao hantavírus Araraquara, considerado o genótipo de hantavírus do Cerrado. No entanto, comprovando a necessidade de mais estudos ecoepidemiológicos no bioma Cerrado, uma pesquisa foi desenvolvida na cidade de Anápolis, por Guterres e colaboradores (2017) onde foi identificada a co-circulação dos hantavírus patogênicos ARAV e JUQV em roedores do Platô Central. Assim, antes onde apenas circulava conhecidamente o genótipo ARAV, foi encontrada uma nova linhagem de JUQV circulando associada com uma soroprevalência de 7,5% entre os roedores analisados. Desta forma, fica evidente a necessidade e a importância de se identificar os genótipos a partir do sequenciamento viral. O roedor *Necomys (Bolomys) lasiurus*, responsável por albergar o ARAV, é comumente encontrado no Cerrado e eventualmente pode adentrar canaviais em busca de abrigo e alimento. Paisagens com grandes plantações de cana-de-açúcar apresentam uma maior prevalência de roedores, com predomínio especialmente de espécies de roedores considerados generalistas que podem usar as plantações como corredores para ninhos e/ou locais de forrageamento (Muylaert et al. 2019).

Oportunamente é preciso destacar a discordância dos dados que se encontram no SINAN com os que estão disponíveis no site da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, considerando tanto o número de casos quanto o de óbitos de hantavirose ocorridos em Goiás e Distrito Federal por ano. Não obstante, divergências também foram observadas nos dados disponíveis pelo próprio SINAN.

6.2 Inquérito em Cortadores de Cana-de-Açúcar

O presente estudo buscou avaliar a relação da infecção por hantavírus e sua associação com o ambiente de trabalho a partir da detecção sorológica do agente, visto que os canaviais são descritos como ambientes ideais para atrair roedores silvestres responsáveis pela transmissão do vírus para os cortadores de cana-de-açúcar. Este estudo apresenta os primeiros dados sobre a epidemiologia do hantavírus em cortadores de cana-de-açúcar no estado de Goiás, uma das principais regiões produtoras no Brasil com uma grande área plantada (948.091 hectares) (IBGE 2020). Os dados obtidos poderão subsidiar a construção de novas políticas de saúde que atendam a este grupo de indivíduos.

O grupo de trabalhadores analisados era constituído de homens, majoritariamente adultos jovens, casados ou em união estável, de baixa escolaridade e nordestinos. Entre os reativos para hantavírus no estudo, 57% viviam em aglomerações. Mesmo com a presença de água encanada e tratamento de esgoto, muitas vezes esse compartilhamento e a falta de higiene no domicílio podem levar ao acúmulo de lixo, o que acaba por atrair artrópodes e vertebrados comensais. Neste cenário, é possível observar infestações de roedores, que compartilham espaços e alimentos com os seres humanos, nas residências onde vivem um grande número de pessoas (Gravinatti et al. 2020).

Embora não seja o mesmo grupo populacional, fica aqui registrado, que muitos casos da doença foram associados a profissionais que exercem atividades de desmatamento ou de corte de árvores. De fato, em 2001, houve uma epidemia entre cortadores de *pinus* no estado do Paraná, no qual mais de trinta casos foram confirmados. No Rio Grande do Sul também foram confirmados casos associados ao corte de *pinus*, assim como no estado do Paraná, onde casos da hantavirose notificados foram vinculados ao corte de madeira. Devido à disponibilidade de alimento (semente do *pinnus*) e de abrigo, a reserva florestal de *pinnus*, mantinha uma alta densidade de roedores silvestres, favorecendo a infecção dos lenhadores por hantavírus nos acampamentos construídos de forma inadequada (Ministério da Saúde 2013).

Quanto ao destino do lixo, em que a maior parte referia coleta em sua residência, foi a única variável estatisticamente significativa para a infecção por hantavírus na população analisada. Possuir coleta de lixo no domicílio se mostrou como uma variável de proteção e não possuir coleta foi considerada uma variável de risco para a doença. Em uma interpretação imediata do resultado, é possível associar a sororreatividade para hantavírus à ausência de coleta de lixo na residência. No entanto, é preciso considerar que a ausência de informações sobre o manuseio do lixo, a frequência com que era realizada a coleta na residência dos trabalhadores, a presença de roedores, a criação de animais para alimentação ou mesmo a presença de terrenos baldios no entorno das residências, entre outras informações, não puderam ser avaliadas. É possível, diante do elevado número de moradores em uma mesma residência, por exemplo, questionar se o acúmulo de lixo devido à demora na retirada poderia atrair a presença de roedores ao local levando a um aumento no risco de infecção pelas excretas dos roedores, como sugerido por Chen e colaboradores (1998). Um fator limitante do trabalho foi o fato do questionário aplicado aos trabalhadores não conter informações essenciais para uma boa análise para a infecção por hantavírus, pois foi gerado para obter informações acerca de hepatites virais, HIV e sífilis. Assim faltaram dados importantes como frequência de coleta de

lixo, local de moradia, histórico de contato prévio com roedores entre outros potenciais determinantes.

Neste contexto acima descrito, estudo realizado por Silva e colaboradores (2016) demonstrou que a exposição ao lixo nas atividades diárias de indivíduos que trabalhavam em uma empresa terceirizada de produtos de limpeza e de coleta de material para reciclagem foi um fator de risco para a doença, já que a manipulação de resíduos permitiu o contato com as partículas virais em aerossóis, a principal forma de transmissão de hantavírus.

Os indivíduos sororreativos deste estudo procuraram atendimento médico em alguma unidade de saúde nos últimos 12 meses (59%), levando em conta que também que 68% relatavam internação neste período. Estas informações permitem hipotetizar que estes indivíduos que desenvolveram manifestações clínicas compatíveis com a hantavirose, possam ter adquirido infecção por hantavírus e desenvolvido quadro clínico de SCPH. De fato, em relação à quantidade de vezes em que os trabalhadores procuraram por serviço de saúde e a presença de anticorpos para hantavírus ($p = 0,92$) não foi observada significância estatística. Assim como para histórico de internação prévia ($p = 0,30$). No entanto, é preciso considerar que a hantavirose pode ser assintomática ou oligossintomática, semelhante a um quadro gripal sem necessidade de internação. O amplo espectro clínico e a semelhança dos sinais e sintomas iniciais da hantavirose com influenza, dengue e outras doenças infecciosas febris agudas, muitas delas endêmicas no Brasil reforçam a importância do monitoramento de populações vulneráveis em áreas que apresentem condições favoráveis ao aumento da população de roedores reservatórios de hantavírus (Amaral et al. 2018).

No município Serranópolis, com o maior número de sororreativos (48%), a maioria dos cortadores de cana-de-açúcar não tinha história de tabagismo (84%), mas referia internação hospitalar em algum momento da vida (68%). Curiosamente, Serranópolis é um dos municípios que, além Aporé e Itarumã, faz parte da Usina Hidrelétrica Espora onde foi desenvolvido um estudo sobre o impacto ambiental da fauna de pequenos mamíferos e a taxa de infecção por hantavírus em 2007. Poderia o deslocamento da pequena fauna silvestre, incluindo os roedores silvestres reservatórios, após alagamento da área, ser uma justificativa para a maior sororreatividade neste grupo de profissionais no município de Serranópolis (Oliveira 2008)? No entanto, é preciso considerar também que este maior número de reativos se deva ao fato deste município possuir o segundo maior número de participantes dentro do estudo e que outros fatores possam estar envolvidos, como o número populacional de roedores no local de trabalho ou próximos das residências. Como explicitado anteriormente, o amplo espectro de

manifestação clínica da hantavirose pode levar a um diagnóstico equivocado, especialmente em áreas com ocorrência de arboviroses, especialmente dengue, uma doença endêmica e muito prevalente no território nacional. Há que destacar, principalmente durante as epidemias de dengue em áreas endêmicas de hantaviroses, a importância do diagnóstico correto visto que o tratamento preconizado para esta arbovirose, aumento da hidratação, pode ser deletério para o paciente infectado pelo hantavírus (Oliveira et al. 2017).

Apesar do tabagismo já ter sido associado significativamente à presença de anticorpos para hantavírus (OR Ajustado 1,54; IC95% 1,16-2,04), além de relações significativas de dose-resposta para o número de cigarros fumados diariamente (OR 1,14; IC 95% 1,12-1,28) (Latronico et al. 2018), esta associação não pode ser observada no presente estudo. Em alguns estudos, o ato de fumar é considerado um fator de risco para a doença, sugerindo que a transmissão ocorre em locais fechados e depende da condição do trato respiratório (Vapalahti et al. 2010). No estudo de Oscarsson e colaboradores (2016) foi observada uma soroprevalência significativamente maior em fumantes do que em não fumantes (20,6% vs. 12,3%). No entanto, a diferença não foi significativa nas análises de regressão múltipla quando ajustada com outras variáveis.

Embora a sensibilidade e especificidade do ELISA utilizando antígeno Andes sejam em torno de 100%, a possibilidade desta evidência sorológica de infecção por hantavírus ser consequente a uma reação cruzada com outros agentes não pode ser desconsiderada. Alguns relatos de casos de reatividade cruzada entre hantavírus e outros agentes virais e bacterianos assim como coinfeção já foram publicados (Raboni et al. 2007, Sunil-Chandra et al. 2015). No entanto, é preciso considerar que a reatividade cruzada descrita pelos autores foi observada em pacientes com manifestação clínica e que a confirmação diagnóstica certamente ocorreu a partir da detecção de anticorpos da classe IgM que, diferentemente dos anticorpos da classe IgG, estão associados com casos falso positivos. Esta assertiva tem sido comprovada em casos de doença de Chagas e malária, em que o esclarecimento do diagnóstico laboratorial somente foi possível na ausência de soroconversão (IgG) e de uma análise molecular negativa para hantavírus. Além do mais, é preciso considerar que no estado de Goiás se encontram áreas endêmicas de hantavirose e que a prevalência observada neste estudo está dentro do esperado, tomando como referência diferentes regiões do Brasil com casos confirmados (Moreli et al. 2017, Fernandes et al. 2019a, Silva et al. 2010). Assim, apesar da necessidade de uma interpretação do resultado mais cuidadosa, por se tratar de uma evidência sorológica, é incontestável a importância do

presente inquérito sorológico utilizando ELISA IgG em um estado com ocorrência de casos da SPH.

A soroprevalência em cortadores de cana-de-açúcar (6,9%) encontrada no presente estudo foi relativamente alta corroborando com os dados do SINAN considerando o grande número de casos entre trabalhadores de áreas rurais e em concordância com estudos que alertam para a importância de maior atenção a esse grupo de trabalhadores, que muitas vezes estão expostos a condições sub-humanas propícias para adquirir a infecção por hantavírus (Souza et al. 2011, Fernandes et al. 2019b). Há que se registrar que, em outros estudos realizados no estado de Goiás, com cerca de 400 participantes, a soroprevalência foi menor, de 2,57% em uma população rural e 3,9% em uma população geral (Fernandes et al. 2019a, Moreli et al. 2017).

Com relação aos inquéritos sorológicos para hantavírus em população humana no Brasil, as maiores prevalências foram identificadas em áreas com ocorrência de casos confirmados de hantavirose. Em um estudo realizado por Vieira e colaboradores (2016) demonstraram uma elevada prevalência na cidade de Sinop (MT), onde 13,6% das 198 amostras analisadas foram sororreativas, com maior prevalência entre mulheres de área urbana e que trabalhavam dentro de casa, sem diferença significativa entre as várias faixas etárias. Em outro estudo desenvolvido na Bahia por Costa e colaboradores (2013), foi detectada uma soroprevalência de 7,1% de anticorpos IgG entre 240 indivíduos saudáveis residentes em áreas rurais.

Merece atenção a publicação de Moreli e colaboradores (2017) que ao analisar amostra de soro de 429 indivíduos saudáveis no município de Jataí (GO), identificaram uma soroprevalência de 17/429 (3,9%) com maior prevalência entre homens (71%) de áreas rurais (4,4%) assim como as publicações de Souza e colaboradores (2011 e 2012) que ao analisarem amostras de populações saudáveis de Santa Catarina encontraram prevalências de 1,9% a 3,5%, a maioria dos sororreativos (91,7%) eram agricultores e a infecção provável foi através de limpeza de celeiros.

Embora sem relato de casos da hantavirose, em um estudo desenvolvido na fronteira entre Brasil e Argentina (Belmonte e Paraíso) foram identificados indivíduos sororreativos sem história de doença prévia, fato que alerta para a importância de uma vigilância epidemiológica ativa em áreas nunca antes monitoradas para a doença. São áreas consideradas não endêmicas e sem relato de caso, mas que mantêm uma circulação silenciosa do vírus (Amaral et al. 2018). Outros estudos em áreas ditas não endêmicas para hantavirose foram desenvolvidos como os

de Mascarenhas e colaboradores na Bahia em 1998 e Mendes e colaboradores no Maranhão em 2004 que encontraram altas prevalências, de 50/379 (13,2%) e 53/398 (13,3%) respectivamente.

Em relação às áreas endêmicas para a doença, os valores de soroprevalência variam entre 0% - 21,2% (Holmes et al. 2000, Figueiredo et al. 2010, Campos et al. 2003, Santos et al. 2013). No estudo de Oliveira e colaboradores no Rio de Janeiro, por exemplo, foi encontrada uma soroprevalência de 10/45 (22%) entre contactantes de um caso fatal de hantavirose associado ao genótipo Juquitiba.

É preciso assinalar que apesar da ausência de casos de hantavirose notificados pelo SINAN nos municípios de Serranópolis, Carmo do Rio Verde, Anicuns, Americano do Brasil e Rubiataba é de extrema importância que sejam realizadas investigações de possíveis casos nessas cidades com intensas atividades agrícolas e que se destacam pela indústria sucroalcooleira (IBGE 2020).

Considerando que o projeto foi desenvolvido no LHR, que abriga o Laboratório de Referência Regional para Hantavirose pelo Ministério da Saúde no contexto da vigilância epidemiológica das hantavirose no Brasil, os resultados foram encaminhados para a Dra. Sheila Telles para que possam ser subsequentemente disponibilizados para a Secretaria de Vigilância do Estado de Goiás, como contribuição para monitoramento da hantavirose.

Por fim, é preciso reforçar que embora o cálculo amostral tenha sido realizado para o estudo original sobre hepatites virais, o número de amostras analisado permitiu estimativas com razoável precisão (intervalo de confiança estreito). Assim, apesar das limitações inerentes a um estudo retrospectivo, com base em evidência sorológica, e considerando também que o mesmo foi desenvolvido a partir de um projeto inicial sobre outros agentes infecciosos do qual não tivemos acesso aos resultados dos testes sorológicos e a outras informações, os resultados apontam para a necessidade de incluir hantavirose no diagnóstico diferencial das doenças febris agudas associadas com quadros respiratórios mesmo sem insuficiência em municípios onde existem usinas sucroalcooleiras. Um fator que também é limitante do trabalho é o fato de haver discordâncias entre o questionário apresentado aos cortadores e as informações contidas no banco de dados disponibilizado para as análises deste estudo.

Diante do exposto, estudos prospectivos com outras populações vulneráveis como os de cortadores de cana-de-açúcar do estado de Goiás poderão contribuir para aumentar o nosso conhecimento sobre a hantavirose e colaborar para diminuir a invisibilidade de uma doença de elevada letalidade que até a presente data não há tratamento específico e nem vacinação.

7. CONCLUSÕES

As conclusões do presente estudo, ao analisar os dados do SINAN em Goiás, incluindo o Distrito Federal, no período de 2007 - 2017 são:

1. Foi possível observar que ao longo de dez anos, os casos de hantavirose se concentraram no sexo masculino e em adultos jovens em consonância com o perfil nacional da hantavirose.
2. A transmissão ocorreu no ambiente domiciliar e em áreas urbanas, diferente do perfil observado para o país.
3. A doença acometeu em maior número pessoas sem o ensino fundamental completo e de pele parda, de acordo como descrito em outros estudos.
4. O maior número de casos ocorreu nas cidades mais populosas (Goiânia, Anápolis e Jataí). Durante a década (2007 – 2017), o número de casos confirmados por ano oscilou, em consonância com o fato da doença ocorrer de forma esporádica, influenciada pelo aumento da população de roedores, que ocorre em épocas mais quentes do ano.

Quanto à avaliação do perfil soropidemiológico em população de cortadores de cana-de-açúcar em Goiás são:

1. A soroprevalência para hantavírus foi de 6,9% (44/634), dentro da faixa encontrada para outros perfis populacionais, em concordância com os valores encontrados em outras áreas endêmicas para a doença (0% - 21.2%).
2. A maior prevalência foi encontrada entre os adultos jovens (62,5%), assim como em outros trabalhos publicados e nos dados do SINAN.
3. Houve maior prevalência de anticorpos anti-hantavírus em indivíduos que não possuíam coleta de lixo (13,6%) no domicílio em comparação aos que possuíam (6,2%). Não possuir coleta de lixo foi associada significativamente ao risco de hantavirose.

4. A análise da distribuição espacial dos casos notificados pelo SINAN evidenciou que não existe nenhum caso notificado nas cidades das usinas de cana-de-açúcar investigadas.
5. A soroprevalência observada no presente estudo sugere a ocorrência de infecções prévias por hantavírus na população de cortadores de cana-de-açúcar, considerando a possibilidade de infecção subclínica.

Com este trabalho foi possível avaliar um perfil populacional considerado vulnerável ao risco de infecção por hantavírus em áreas remotas de um estado com dezenas de casos notificados de hantavirose, reforçando a necessidade e importância dos estudos soropidemiológicos.

8. PERSPECTIVAS

- ✓ Avaliar o perfil de outros grupos populacionais considerados vulneráveis à infecção por hantavírus.
- ✓ Realizar estudos em populações de roedores silvestres coletados em Goiás para presença de infecção por hantavírus.
- ✓ Realizar inquérito soropidemiológico para hantavírus na população de cortadores de cana-de-açúcar da Paraíba.
- ✓ Publicar os resultados obtidos em periódico indexado.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbott, A. Drug calms violent rats. *Nature* (2007). <https://doi.org/10.1038/news.2007.222>.

Adams MJ, Lefkowitz EJ, King AMQ, Harrach B, Harrison RL, Knowles NJ, Kropinski AM, Krupovic M, Kuhn JH, Mushegian AR, Nibert M, Sabanadzovic S, Sanfaçon H, Siddell SG, Simmonds P, Varsani A, Zerbini FM, Gorbalenya AE, Davison AJ 2017. Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2017). *Arch. Virol.* 162: 2505–2538.

Allen LJS, Wesley CL, Owen RD, Goodin DG, Koch D, Jonsson CB, Chu YK, Shawn Hutchinson JM, Paige RL 2009. A habitat-based model for the spread of hantavirus between reservoir and spillover species. *J. Theor. Biol.* 260: 510–522.

Alves Morais F, Pereira A, Santo Pietro Pereira A, et al. Serological Survey of Hantavirus in Inhabitants from Tropical and Subtropical Areas of Brazil. *Adv Virol.* 2016;2016:8628949. doi:10.1155/2016/8628949.

Amaral CD, Costa GB, Souza WM de, Alves PA, Borges IA, Tolardo AL, Romeiro MF, Drumond BP, Abrahão JS, Kroon EG, Paglia AP, Figueiredo LTM, Souza Trindade G de 2018. Silent Orthohantavirus Circulation Among Humans and Small Mammals from Central Minas Gerais, Brazil. *Ecohealth.*

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Ministério da Saúde. Manual de vigilância sanitária sobre o transporte de materia biológico humano para fins de diagnóstico clínico. Brasília (Brasil). Ministério da Saúde; 2015.

Badra Soraya Jabur, Maia Felipe Gonçalves Mota, Figueiredo Glauciane Garcia, Santos Junior Gilberto Sabino dos, Campos Gelse Mazzoni, Figueiredo Luiz Tadeu Moraes et al . A retrospective serologic survey of hantavirus infections in the county of Cássia dos Coqueiros, State of São Paulo, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 2012 Aug [cited 2020 Apr 21] ; 45(4): 468-470. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786822012000400010&lng=en. Epub July 05, 2012. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822012005000005>.

Barros Lopes L de, Guterres A, Rozental T, Carvalho de Oliveira R, Mares-Guia M, Fernandes J, Figueredo J, Anschau I, Jesus S de, Almeida ABM V, Cristina da Silva V, Gomes de Melo Via A, Bonvicino C, D'Andrea P, Barreira J, Sampaio de Lemos E 2014. *Rickettsia bellii*, *Rickettsia amblyommii*, and Laguna Negra hantavirus in an Indian reserve in the Brazilian Amazon. *Parasit. Vectors* 7: 191.

Bergstedt Oscarsson K, Brorstad A, Baudin M, Lindberg A, Forssén A, Evander M, Eriksson M, Ahlm C 2016. Human Puumala hantavirus infection in northern Sweden; increased seroprevalence and association to risk and health factors. *BMC Infect. Dis.*

Bharadwaj M, Nofchissey R, Goade D, Koster F, Hjelle B 2000. Humoral immune responses in the hantavirus cardiopulmonary syndrome. *J. Infect. Dis.* 182: 43–48.

Bolaños Amada, Montoya-Ruiz Carolina, Perez-Peréz Juan Camilo, Rodas Juan David, Mattar Salim. Seroprevalence of arenavirus and hantavirus in indigenous populations from the Caribbean, Colombia. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 21] ; 53: e20190132. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786822020000100606&ln=en. Epub Dec 20, 2019. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0132-2019>.

Boletim Epidemiológico Paulista 2007. Hantavirose: um risco invisível à saúde dos trabalhadores da cultura da cana de açúcar. Seção de Vírus Transmitidos por Artrópodos do Instituto Adolfo Lutz. Volume 4 Número 47 ISSN 1806-423-X. Disponível em: <http://periodicos.ses.sp.bvs.br/pdf/bepa/v4n47/v4n47a04.pdf>. Acessado em: 29 de junho de 2019.

Bonvicino CR, Oliveira J a De, Nacional M 2008. Guia dos roedores do Brasil , com chaves para gêneros baseadas em caracteres externos. *Biologia (Bratisl)*.

Butler JC, Peters CJ 1994. Hantaviruses and hantavirus pulmonary syndrome. *Clin. Infect. Dis.* 19: 387–394; quiz 395.

Campos, G.M., Sousa, R.L., Badra, S.J., Pane, C., Gomes, U.A., & Figueiredo, L.T. (2003).

Serological survey of hantavirus in Jardimopolis County, Brazil. *Journal of medical virology*, 71 3, 417-22.

Carvalho, MB. A mecanização do setor sucroalcooleiro paraibano: estudo a partir da teoria dos custos evitados. *Revista Livre de Sustentabilidade e Empreendedorismo*. 2017; 2(1):138-64.

Castillo C, Naranjo J, Sepúlveda A, Ossa G, Levy H 2001. Hantavirus pulmonary syndrome due to Andes virus in Temuco, Chile: Clinical experience with 16 adults. *Chest* 120: 548–554.

Castro Rocha DFN De, Cunha Rosa LR Da, Almeida Silva C De, Oliveira BR De, Martins TLS, Martins RMB, Matos MA De, Santos Carneiro MA Dos, Soares JP, Oliveira E Silva AC De, Souza MM De, Cook RL, Caetano KAA, Teles SA 2018. Epidemiology of HIV, syphilis, and hepatitis B and C among manual cane cutters in low-income regions of Brazil. *BMC Infect. Dis*.

Chand S, Thapa S, Kon S, et al. Hantavirus Infection with Renal Failure and Proteinuria, Colorado, USA, 2019. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(2):383–385. doi:10.3201/eid2602.191349.

Chapman LE, Ellis BA, Koster FT, Sotir M, Ksiazek TG, Mertz GJ, Rollin PE, Baum KF, Pavia AT, Christenson JC, Rubin PJ, Jolson HM, Behrman RE, Khan AS, Bell LJ, Simpson GL, Hawk J, Holman RC, Peters CJ 2002. Discriminators between hantavirus-infected and -uninfected persons enrolled in a trial of intravenous ribavirin for presumptive hantavirus pulmonary syndrome. *Clin Infect Dis* 34: 293–304.

Chapman LE, Mertz GJ, Peters CJ, Jolson HM, Khan AS, Ksiazek TG, Koster FT, Baum KF, Rollin PE, Pavia AT, Holman RC, Christenson JC, Rubin PJ, Behrman RE, Wilson Bell LJ, Simpson GL, Sadek RF 1999. Intravenous ribavirin for hantavirus pulmonary syndrome: Safety and tolerance during 1 year of open-label experience. *Antivir. Ther.* 4: 211–219.

Chen HL, Yang JY, Chen HY, Lin TH, Wang GR, Horng CB 1998. Surveillance of anti-hantavirus antibodies among certain high-risk groups in Taiwan. *J. Formos. Med. Assoc.* Childs JE, McLafferty SL, Sadek R, Miller GL, Khan AS, DuPree ER, Advani R, Mills JN, Glass GE 1998. Epidemiology of rodent bites and prediction of rat infestation in New York City. *Am. J. Epidemiol.* 148: 78–87.

Cifuentes-Muñoz N, Salazar-Quiroz N, Tischler ND 2014. Hantavirus Gn and Gc envelope glycoproteins: Key structural units for virus cell entry and virus assembly. *Viruses* 6: 1801–1822.

Clement JP 2003. Hantavirus. *Antiviral Res.* 57: 121–127.

Conab 2019. Acompanhamento da Safra Brasileira Cana-de-açúcar. V. 4 - SAFRA 2018/19 N.1 ISSN: 2318-7921. Disponível em: <https://www.conab.gov.br/info-agro/safras/cana>. Acesso em: 29 de junho de 2019.

Contini C, Di Nuzzo M, Barp N, Bonazza A, De Giorgio R, Tognon M, Rubino S. The novel zoonotic COVID-19 pandemic: An expected global health concern. *J Infect Dev Ctries.* 2020 Mar 31;14(3):254-264. doi: 10.3855/jidc.12671. PMID: 32235085.

Cordova Caio Maurício Mendes de, Figueiredo Luiz Tadeu Moraes. Serologic survey on hantavirus in blood donors from the state of Santa Catarina, Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* [Internet]. 2014 Aug [cited 2020 Apr 21] ; 56(4): 277-279. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003646652014000400277&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652014000400001>.

Cosgriff TM 1991. Mechanisms of disease in Hantavirus infection: pathophysiology of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Rev. Infect. Dis.* 13: 97–107.

Costa Erika de Cassia Vieira da, Chioratto Gerlane Tavares de Souza, Guarana Paulo Thiago Melo, Sobreira Marise, Aragao Ivoneida, Silva Robervaldo et al. Seroprevalence of hantavirus and *Yersinia pestis* antibodies in professionals from the Plague Control Program. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 2013 Aug [cited 2020 Apr 21] ; 46(4): 490-492.

Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822013000400490&lng=en. Epub July 23, 2013. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-1394-2013>.

Costa F, Porter FH, Rodrigues G, Farias H, Faria MT De, Wunder EA, Osikowicz LM, Kosoy MY, Reis MG, Ko AI, Childs JE 2014. Infections by *Leptospira interrogans*, seoul virus, and bartonella spp. among norway rats (*Rattus norvegicus*) from the Urban slum environment in Brazil. *Vector-Borne Zoonotic Dis.*

Costa C da 2017. Morte por exaustão no trabalho. *Cad. CRH.*

Cristine Gomes Ferreira L, Luiz Araujo Sobrinho F. O agronegócio sucroenergético e a paisagem regional na microrregião Ceres (GO) – da CANG ao contexto canavieiro atual. BGG [Internet]. 3º de maio de 2018 [citado 23º de março de 2020];38(1):200-23. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/bgg/article/view/52822>.

Cross RW, Waffa B, Freeman A, Riegel C, Moses LM, Bennett A, Safronetz D, Fischer ER, Feldmann H, Voss TG, Bausch DG 2014. Old world hantaviruses in rodents in New Orleans, Louisiana. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*

Cultura mix. Rato espécie representativas [homepage na internet]. Acesso em 27 fevereiro 2020. Disponível em: <https://animais.culturamix.com/informacoes/roedores/rato-especies-representativas>.

DATASUS 2020. Ministério da Saúde [homepage na internet]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/hantago.def>. Acesso em: 23 março 2020.

Depositphotos. *Mus musculus* [homepage na internet]. Acesso em 27 fevereiro 2020. Disponível em: <https://br.depositphotos.com/stock-photos/rato.html>.

Dias LCP, Pimenta FM, Santos AB, Costa MH, Ladle RJ 2016. Patterns of land use, extensification, and intensification of Brazilian agriculture. *Glob. Chang. Biol.*

Dohmae K, Koshimizu U, Nishimune Y 1993. In utero and mammary transfer of hantavirus antibody from dams to infant rats. *Lab. Anim. Sci.* 43: 557–561.

Duarte GJ, Oliveira VC de B. Trabalho no corte de cana-de-açúcar e as condições de vida relevante no processo saúde/doença dos trabalhadores. Superintendência de Vigilância em Saúde. Disponível em: <http://www.sgc.goias.gov.br/upload/arquivos/2013-05/o-trabalho-no-corte-de-cana-de-acucar-e-as-condicoes-de-vida-relevantes-no-processo-saude-doenca-dos-trabalhadores.pdf>.

Dusi R de M, Brecht A, Freitas DRC de, Bofill MIR, Silva JAM da, Oliveira SV de, Tauil PL 2016. Ten years of a hantavirus disease emergency in the Federal district, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*

Ecto Trade Brazil [homepage na internet]. Acesso em 27 fevereiro 2020. Disponível em: <https://ectotradebrazil.com>

El-Sayed A, Kamel M. Climatic changes and their role in emergence and re-emergence of diseases. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020 Apr 28. doi: 10.1007/s11356-020-08896-w.

Escutenaire S, Chalon P, Jaegere F De, Karelle-Bui L, Mees G, Brochier B, Rozenfeld F, Pastoret PP 2002. Behavioral, physiologic, and habitat influences on the dynamics of Puumala virus infection in bank voles (*Clethrionomys glareolus*). *Emerg. Infect. Dis.* 8: 930–936.

Faeg 2018. Disponível em: <http://sistemafaeg.com.br/faeg/noticias/noticias/cana-de-acucar-em-goias-tem-cenario-positivo-na-safra-2017-18> . Acesso em: 29 de junho de 2019.

Faeg 2019. Disponível em: <http://sistemafaeg.com.br/faeg/noticias/levantamento-conab/goias-deve-ter-crescimento-na-safra-de-cana-de-acucar-de-4-3-em-2019> . Acesso em: 29 de junho de 2019.

Fernandes J, Oliveira RC De, Coelho TA, Martins RMB, Caetano KAA, Horta MAP, Levis S, Santos Carneiro MA Dos, Teles SA, Lemos ERS De 2019a. Rodent-borne viruses survey

in rural settlers from Central Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*.

Fernandes Jorlan, Coelho Thayssa Alves, Oliveira Renata Carvalho de, Guedes Livia Stefânia Alves Lima, Teixeira Bernardo Rodrigues, Guterres Alexandro et al. Seroprevalence of rodent-borne viruses in Afro-descendent communities in Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* [Internet]. 2019b [cited 2020 Apr 21] ; 61: e66. Available from:http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003646652019005000610&lng=en. Epub Dec 20, 2019. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946201961066>.

Ferreira MS, Nishioka S de A, Santos TL, Santos RP, Santos PS, Rocha A 2000. Hantavirus pulmonary syndrome in Brazil: clinical aspects of three new cases. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 42: 41–46.

Ferreira MS 2003. Hantaviruses. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 36: 81–96.

Fetaeg 2019. [Homepage da internet]. Disponível em: <http://fetaeg.org.br/>. Acesso em: 14 de julho de 2019.

Figueiredo LT, Moreli ML, de-Sousa RL, Borges AA, de-Figueiredo GG, Machado AM, Bisordi I, Nagasse-Sugahara TK, Suzuki A, Pereira LE, de-Souza RP, de-Souza LT, Braconi CT, Harsi CM, de-Andrade-Zanotto PM 2009. Viral Diversity Genetic Network Consortium. Hantavirus pulmonary syndrome, central plateau, southeastern, and southern Brazil. *Emerg Infect Dis.* Apr;15(4):561-7. doi: 10.3201/eid1504.080289. PubMed PMID: 19331732; PubMed Central PMCID: PMC2671436.

Figueiredo LTM, Campos GM, Rodrigues FB 2001. Síndrome pulmonar e cardiovascular por Hantavirus: aspectos epidemiológicos, clínicos, do diagnóstico laboratorial e do tratamento. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 34: 13–23.

Figueiredo LTM, Moreli ML, Borges AA, Figueiredo GG De, Badra SJ, Bisordi I, Suzuki A, Capria S, Padula P 2009. Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay based on Araraquara virus recombinant nucleocapsid protein. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 81: 273–276.

Figueiredo GG De, Borges AA, Campos GM, Machado AM, Saggiaro FP, Sabino Júnior GDS, Badra SJ, Ortiz AAA, Figueiredo LTM 2010. Diagnosis of hantavirus infection in humans and rodents in Ribeirão Preto, State of São Paulo, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 43: 348–354.

Fill MA, Mullins H, May AS, et al. Notes from the Field: Multiple Cases of Seoul Virus Infection in a Household with Infected Pet Rats - Tennessee, December 2016–April 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(40):1081–1082. Published 2017 Oct 13. doi:10.15585/mmwr.mm6640a4.

Firth C, Bhat M, Firth MA, et al. Detection of zoonotic pathogens and characterization of novel viruses carried by commensal *Rattus norvegicus* in New York City. *mBio.* 2014;5(5):e01933-14. Published 2014 Oct 14. doi:10.1128/mBio.01933-14.

Fonkwo PN 2008. Pricing infectious disease. The economic and health implications of infectious diseases. *EMBO Rep.* 9: S13–S17.

Fonseca LX, Oliveira SV de, Duarte EC 2018. Magnitude and distribution of deaths due to hantavirus in Brazil, 2007-2015. *Epidemiol. e Serv. saude Rev. do Sist. Unico Saude do Bras.*

Freepik. Bandeira do Brasil [homepage na internet]. Acesso em 27 fevereiro 2020. Disponível em: https://br.freepik.com/fotos-gratis/bandeira-do-brasil_1178796.htm.

Freepik. Conjunto de personagens de desenho animados de médico, conceito de equipe médica no hospital [homepage na internet]. Acesso em 27 fevereiro 2020. Disponível em: https://br.freepik.com/vetores-premium/conjunto-de-personagens-de-desenhos-animados-de-medico-conceito-de-equipe-medica-no-hospital_5293330.htm

Freepik. Fazendeiro dos desenhos animados [homepage na internet]. Acesso em 27 fevereiro 2020. Disponível em: https://br.freepik.com/vetores-premium/fazendeiro-dos-desenhos-animados-vetor_4442577.htm.

Glass GE, Childs JE, Korch GW, Leduc JW 1988. Association of intraspecific wounding

with hantaviral infection in wild rats (*Rattus norvegicus*). *Epidemiol. Infect.*

Glass GE, Johnson JS, Hodenbach GA, Disalvo CLJ, Peters CJ, Childs JE, Mills JN 1997. Experimental evaluation of rodent exclusion methods to reduce hantavirus transmission to humans in rural housing. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 56: 359–364.

Glass GE, Watson AJ, LeDuc JW, Childs JE 1994. *Domestic cases of hemorrhagic fever with renal syndrome in the United States.*

Gimaque João Bosco Lima, Bastos Michele de Souza, Braga Wornei Silva Miranda, Oliveira Cintia Mara Costa de, Castilho Márcia da Costa, Figueiredo Regina Maria Pinto de et al . Serological evidence of hantavirus infection in rural and urban regions in the state of Amazonas, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* [Internet]. 2012 Feb [cited 2020 Apr 22] ; 107(1): 135-137. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S007402762012000100019&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762012000100019>.

Gligic A, Obradovic M, Stojanovic R, Hlaca D, Antonijevic B, Arnautovic A, Gaon J, Frusic M, Lee P, Goldgaber D, et al. 1988. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Yugoslavia: detection of hantaviral antigen and antibody in wild rodents and serological diagnosis of human disease. *Scand J Infect Dis* 20: 261–266.

Governo de Goiás 2019a. [homepage na internet]. Disponível em:<http://www.goias.gov.br/index.php/conheca-goias/geografia>. Acesso: 18 fevereiro 2020.

Governo de Goiás 2019b. [homepage na internet]. Disponível em: <http://www.goias.gov.br/index.php/conheca-goias/economia>. Acesso: 18 fevereiro 2020.

Gravinatti ML, Barbosa CM, Soares RM, Gregori F. Synanthropic rodents as virus reservoirs and transmitters. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020;53:e20190486. Published 2020 Feb 7. doi:10.1590/0037-8682-0486-2019

Guterres A, Oliveira RC de, Fernandes J, D’Andrea PS, Bonvicino CR, Bragagnolo C,

Guimarães GD, Almada GL, Machado RR, Lavocat M, Elkhoury M da R, Schrago CG, Lemos ERS de 2013. Phylogenetic analysis of the S segment from Juquitiba hantavirus: Identification of two distinct lineages in *Oligoryzomys nigripes*. *Infect. Genet. Evol.* 18: 262–268.

Guterres A, Oliveira RC de, Fernandes J, Maia RM, Teixeira BR, Oliveira FCG, Bonvicino CR, D'Andrea PS, Schrago CG, Lemos ERS de 2017. Co-circulation of Araraquara and Juquitiba Hantavirus in Brazilian Cerrado. *Microb. Ecol.*: 1–7.

Guterres A, Oliveira RC de, Fernandes J, Schrago CG, Lemos ERS de 2015. Detection of different South American hantaviruses. *Virus Res.* 210: 106–113.

Guterres A, Oliveira RC de, Fernandes J, Strecht L, Casado F, Oliveira FCG de, D'Andrea PS, Bonvicino CR, Schrago CG, Lemos ERS de 2014. Characterization of Juquitiba virus in *Oligoryzomys fornesi* from Brazilian Cerrado. *Viruses* 6: 1473–1482.

Hallin GW, Simpson SQ, Crowell RE, James DS, Koster FT, Mertz GJ, Levy H 1996. Cardiopulmonary manifestations of hantavirus pulmonary syndrome. *Crit. Care Med.* 24: 252–258.

Han BA, Schmidt JP, Bowden SE, Drake JM. Rodent reservoirs of future zoonotic diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(22):7039-7044. doi:10.1073/pnas.1501598112.

Hart CA, Bennett M 1994. Hantavirus: an increasing problem? *Ann Trop Med Parasitol.* 1994 Aug; 88(4): 347-58.

Hart CA, Bennett M 1999. Hantavirus infections: Epidemiology and pathogenesis. *Microbes Infect.* 1: 1229–1237.

Hasselquist D, Nilsson J-A 2009. Maternal transfer of antibodies in vertebrates: trans-generational effects on offspring immunity. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 364: 51–60.

Hjelle B, Lee SW, Song W, Torres-Martinez N, Song JW, Yanagihara R, Gavrillovskaya I, Mackow ER 1995. 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* 69: 8137–8141.

Holmes R, Boccanera R, Figueiredo LT, Maçano SR, Pane C. Seroprevalence of human hantavirus infection in the Ribeirão Preto region of São Paulo State, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2000;6(5):560–561. doi:10.3201/eid0605.000523

Hlasek [homepage na internet]. Mammals (*Mammalia*) [Acesso em 27 fevereiro 2020]. Disponível em: http://hlasek.com/apodemus_agrarius_11035.html.

Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, Guang MY, Smith JI, Wu ZO, LeDuc JW, Zheng ZM, Meegan JM, Wang QN, Oland DD, Gui XE, Gibbs PH, Yuan GH, Zhang TM 1991. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J. Infect. Dis.* 164: 1119–1127.

Hutchinson KL, Rollin PE, Peters CJ 1998. Pathogenesis of a North American hantavirus, Black Creek Canal virus, in experimentally infected *Sigmodon hispidus*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 59: 58–65.

IBGE 2018. [homepage na internet]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/go/pesquisa/14/10245?ano=2018>). Acesso: 18 de fevereiro 2020.

IBGE 2020. [homepage na internet]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/go/panorama>; Acesso: 18 de fevereiro 2020.

Innes DGL, Millar JS 1994. Life histories of *Clethrionomys* and *Microtus* (Microtinae). *Mamm. Rev.* 24: 179–207.

International Committee on Taxonomy of Viruses. Taxonomy. Disponível em: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>. Acesso em: 22 de março de 2020.

Jenison S, Hjelle B, Simpson S, Hallin G, Feddersen R, Koster F 1995. Hantavirus

pulmonary syndrome: clinical, diagnostic, and virologic aspects. *Semin. Respir. Infect.* 10: 259–269.

Jiang H, Zheng X, Wang L, Du H, Wang P, Bai X 2017. Hantavirus infection: a global zoonotic challenge. *Viol. Sin.* 32: 32–43.

Johnson KM 2001. Hantaviruses: History and Overview. In: Schmaljohn CS, Nichol ST (Eds.), *Hantaviruses*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 1–14.

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

Jonsson CB, Figueiredo LTM, Vapalahti O 2010. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 23: 412–441.

Jonsson CB, Hooper J, Mertz G 2008. Treatment of hantavirus pulmonary syndrome. *Antiviral Res.* 78: 162–169.

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

Kerins JL, Koske SE, Kazmierczak J, et al. Outbreak of Seoul Virus Among Rats and Rat Owners - United States and Canada, 2017 [published correction appears in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018 Feb 23;67(7):232]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(4):131–134. Published 2018 Feb 2. doi:10.15585/mmwr.mm6704a5.

Krüger DH, Schönrich G, Klempa B 2011. Human pathogenic hantaviruses and prevention of infection. *Hum. Vaccin.*

Ksiazek TG, Peters CJ, Rollin PE, Zaki S, Nichol S, Spiropoulou C, Morzunov S, Feldmann H, Sanchez A, Khan AS 1995. Identification of a new North American hantavirus that causes acute pulmonary insufficiency. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 52: 117–123.

Lamas Cristiane da Cruz, Oliveira Renata de, Silva Raphael Gomes da, Vicente Luciana Helena Bassan, Almeida Endiá Barros de, Lemos Elba Regina Sampaio de et al . Hantavirus infection in HIV positive individuals in Rio de Janeiro, Brazil: a seroprevalence study. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2013 Feb [cited 2020 Apr 22] ; 17(1):120121. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702013000100026&lng=en. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.07.018>.

Latronico F, Mäki S, Rissanen H, Ollgren J, Lyytikäinen O, Vapalahti O, Sane J 2018. Population-based seroprevalence of Puumala hantavirus in Finland: Smoking as a risk factor. *Epidemiol. Infect.*

LeDuc JW, Smith GA, Bagley LR, Hasty SE, Johnson KM. Hantaan virus or an antigenically similar virus in *Rattus* populations (Letter to the Editor) *N Engl J Med*. 1982;307:624

LeDuc JW, Smith GA, Childs JE, Pinheiro FP, Maiztegui JI, Niklasson B, Antoniadis A, Robinson DM, Khin M, Shortridge KF 1986. Global survey of antibody to Hantaan-related viruses among peridomestic rodents. *Bull. World Health Organ*. 64: 139–144.

LeDuc JW, Smith GA, Johnson KM 1984. Hantaan-like viruses from domestic rats captured in the United States. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 33: 992–998.

LeDuc JW, Smith GA, Pinheiro FP, Vasconcelos PF, Rosa ES, Maiztegui JI 1985. Isolation of a Hantaan-related virus from Brazilian rats and serologic evidence of its widespread distribution in South America. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 34: 810–815.

Lee, H. W., and Lee, P. W., 1976, Korean hemorrhagic fever. I. Demonstration of causative antigen and antibodies, *Korean J. Intern. Med*. 19:371.

Lee HW, Lee PW, Baek LJ, Song CK, Seong IW 1981. Intraspecific transmission of Hantaan virus, etiologic agent of Korean hemorrhagic fever, in the rodent *Apodemus agrarius*. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 30: 1106–1112.

Lima Danielle Malta, Sabino-Santos Junior Gilberto, Oliveira Augusto César Aragão, Fontes Raissa Matos, Colares Jeová Keny Baima, Araújo Fernanda Montenegro de Carvalho et al . Hantavirus infection in suspected dengue cases from State of Ceará, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 2011 Dec [cited 2020 Apr 21] ; 44(6): 795-796. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822011000600031&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822011000600031>.

Limongi JE, da Costa FC, Pinto RM, et al. Cross-sectional survey of hantavirus infection, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(12):1981–1983. doi:10.3201/eid1512.090229.

Linderholm M, Ahlm C, Settergren B, Waage A, Tarnvik A 1996. Elevated plasma levels of tumor necrosis factor (TNF)-alpha, soluble TNF receptors, interleukin (IL)-6, and IL-10 in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *J. Infect. Dis.* 173: 38–43.

Lledó L, Gegúndez MI, Saz JV, Beltrán M. Seroprevalence of antibodies to Seoul virus in occupational risk groups]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004 Apr;22(4):217-9.

Rosa LR. Epidemiologia da infecção pelo vírus B em cortadores de cana manual do Brasil: um estudo multicêntrico. Dissertação de mestrado. UFG, Goiânia, 2018.

Luiza Marques 2015. Hantavírus - Como acontece a contaminação – Previna-se- Como afastar o perigo de você? – Prevenção de doenças e acidentes no trabalho de campo. Disponível em: <<http://luizamarques2015.blogspot.com.br/search?updated-max=2015-0206T16:43:00-08:00&max-results=16&reverse-paginate=true>> Acesso em: 19 novembro 2020.

Lyubsky S, Gavrilovskaya I, Luft B, Mackow E 1996. Histopathology of *Peromyscus leucopus* naturally infected with pathogenic NY-1 hantaviruses: pathologic markers of HPS viral infection in mice. *Lab. Investig.* 74: 627–633.

Mackow ER, Dalrymple NA, Cimica V, Matthys V, Gorbunova E, Gavrilovskaya I 2014. Hantavirus interferon regulation and virulence determinants. *Virus Res.*

MacNeil A, Ksiazek TG, Rollin PE 2011. Hantavirus pulmonary syndrome, United States,

1993-2009. *Emerg. Infect. Dis.* 17: 1195–1201.

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

MAPBIOMAS 2020. Disponível em: <https://mapbiomas.org/>. Acesso em: 22 de abril de 2020.

Marcos Weber, Sousa Junior Alcinês da Silva, Matos Mauro Wendel de Souza, Silva Sheila Cristina Martins e, Gonçalves Nelson Veiga, Rosa Elizabeth Salbé Travassos da. Perfil epidemiológico e distribuição espacial dos casos de síndrome cardiopulmonar por hantavírus no Estado do Pará, Brasil, entre 1995 e 2012. *Rev Pan-Amaz Saude* [Internet]. 2016 Dez [citado 2020 Mar 23] ; 7(esp): 177-187. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S217662232016000500177&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.5123/s2176-62232016000500020>.

Martinez VP, Bellomo C, San Juan J, Pinna D, Forlenza R, Elder M, Padula PJ 2005. Person-to-person transmission of Andes virus. *Emerg. Infect. Dis.*

Mascarenhas-Batista Ana Veronica, Rosa Elizabeth Salbé Travassos da, Ksiazek Thomas G., Rosa Amélia P.A. Travassos da, Leduc James W., Pinheiro Francisco et al . Anticorpos anti-hantavírus em escolares de Salvador, Bahia. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 1998 Oct [cited 2020 Apr 21] ; 31(5): 433-440. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786821998000500003&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0037-86821998000500003>.

Meisel H, Lundkvist Å, Gantzer K, Bär W, Sibold C, Krüger DH 1998. First case of infection with hantavirus Dobrava in Germany. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 17: 884–885.

Mendes Wellington S., Aragão Nelson J. L., Santos Henrique J., Raposo Lourdes, Vasconcelos Pedro F. C., Rosa Elizabeth S. T. et al . Hantavirus pulmonary syndrome in Anajatuba, Maranhão, Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* [Internet]. 2001 Aug

[cited 2020 Apr 21] ; 43(4): 237-240. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003646652001000400013&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652001000400013>.

Mendes WS, da Silva AA, Aragão LF, et al. Hantavirus infection in Anajatuba, Maranhao, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(8):1496–1498. doi:10.3201/eid1008.040002

Mendes WS, da Silva AA, Neiva RF, et al. Serologic survey of hantavirus infection, Brazilian Amazon. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(5):889–891. doi:10.3201/eid1605.090766.

Menezes HR de 2015. Perfil clínico-epidemiológico da hantavirose no estado de Goiás no período de 2007-2013. Dissertação de mestrado. UFG, Jataí, 2015. Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde.

Menezes HR de, Moreli ML, Costa VG da, Sousa ALL 2016a. Cross-sectional study on case fatality rate due to hantavirus infection in Goiás State, Brazil, 2007-2013. *Epidemiol. e Serv. saude Rev. do Sist. Unico Saude do Bras*.

Menezes HR de, Moreli ML, Sousa ALL, Costa VG da, Menezes HR de, Moreli ML, Sousa ALL, Costa VG da 2016b. Estudo transversal da letalidade da hantavirose no estado de Goiás, 2007-2013*. *Epidemiol. e Serviços Saúde* 25: 519–530.

Meyer BJ, Schmaljohn CS 2000. Persistent hantavirus infections: Characteristics and mechanisms. *Trends Microbiol*. 8: 61–67.

Mills JN, Corneli A, Young JC, Garrison LE, Khan AS, Ksiazek TG 2002. Hantavirus pulmonary syndrome--United States: updated recommendations for risk reduction. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 51: 1–12.

Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde 2011. Departamento de vigilância, prevenção e controle das doenças sexualmente transmissíveis, do HIV/Aids e das hepatites virais. Pesquisa de conhecimentos e práticas da população brasileira. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde.

Ministério da Saúde 2013. Manual de Vigilância, Prevenção e Controle das Hantavírus. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_prevencao_controle_hantavirose.pdf. Acessado em: 30 de junho de 2019.

Ministério da Saúde. Hantavirose: análise dos dados epidemiológicos de 2010 a 2014. 2014. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/20/Informe-epidemiol--gico-hantavirose.pdf>. Acesso em: 17 de novembro de 2019.

Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2014: uma análise da situação de saúde e das causas externas. Brasília DF - 2015. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2014_analise_situacao.pdf. Acesso em: 22 abril de 2020.

Ministério da Saúde 2020a. Casos confirmados de hantavirose. Brasil, grandes regiões e unidades federadas 1993 – 2019. 2020a. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/junho/07/CONF-HANTA-93-19-ATUAL-24-05-2019.pdf>. Acesso em: 13 de fevereiro de 2020.

Ministério da Saúde 2020b. Óbitos de hantavirose. Brasil, grandes regiões e unidades federadas 1993-2019. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/junho/07/OBITO-HANTA-93-2019-ATUAL-24-05-2019.pdf>. Acesso em: 22 março de 2020.

Moreli ML, Novaes DP da S, Flor EC, Saivish MV, Costa VG Da 2017. Seropositivity diagnosis for hantavirus in Jataí, Goiás state, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*

Morris DW 1996. Coexistence of specialist and generalist rodents via habitat selection. *Ecology* 77: 2352–2364.

Mou DL, Wang YP, Huang CX, Li GY, Pan L, Yang WS, Bai XF 2006. Cellular entry of Hantaan virus A9 strain: Specific interactions with β 3 integrins and a novel 70 kDa protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 339: 611–617.

Muranyi W, Bahr U, Zeier M, Woude FJ van der 2005. Hantavirus infection. *J. Am. Soc. Nephrol.* 16: 3669–3679.

Murray KO, Fischer RSB, Chavarria D, Duttmann C, Garcia MN, Gorchakov R, Hotez PJ, Jiron W, Leibler JH, Lopez JE, Mandayam S, Marin A, Sheleby J 2015. Mesoamerican nephropathy: A neglected tropical disease with an infectious etiology? *Microbes Infect.*

Muschetto E, Cueto GR, Cavia R, Padula PJ, Suárez OV 2018. Long-Term Study of a Hantavirus Reservoir Population in an Urban Protected Area, Argentina. *Ecohealth.*

Muylaert RL, Bovendorp RS, Sabino-Santos G, Prist PR, Melo GL, Fátima Priante C De, Wilkinson DA, Ribeiro MC, Hayman DTS 2019. Hantavirus host assemblages and human disease in the Atlantic Forest. *PLoS Negl. Trop. Dis.*

Neves MF, Conejero MA 2007. Sistema agroindustrial da cana: Cenários e agenda estratégica. *Econ. Apl.*

Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldmann H, Sánchez A, Childs J, Zaki S, Peters CJ 1993. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science (80-).* 262: 914–917.

Nolte KB, Feddersen RM, Foucar K, Zaki SR, Koster FT, Madar D, Merlin TL, McFeeley PJ, Umland ET, Zumwalt RE 1995. Hantavirus pulmonary syndrome in the United States: A pathological description of a disease caused by a new agent. *Hum. Pathol.* 26: 110–120.

Nova cana 2013. [homepage na internet]. Avanço Da Mecanização Incentiva Adoção De Tecnologias De Última Geração Em Sp. Disponível em: <https://www.novacana.com/n/cana/colheita/avanco-mecanizacao-adocao-tecnologias-sp-220113>. Acesso em: 23 março 2020.

Nova cana 2020. [homepage na internet]. Disponível em: www.novacana.com/usinas_brasil. Acesso em: 21 março 2020.

Nowak RM 1999. *Walker's Mammals of the World*.

Nuzum EO, Rossi CA, Stephenson EH, LeDuc JW 1988. Aerosol transmission of Hantaan and related viruses to laboratory rats. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 38: 636–640.

Oliveira KF de, Jannuzzi P de M 2005. Motivos para migração no Brasil e retorno ao nordeste: padrões etários, por sexo e origem/destino. *São Paulo em Perspect.*

Oliveira FCG de, Avaliação preliminar de impacto ambiental sobre a fauna de pequenos mamíferos e suas taxas de infecção por *Trypanosoma cruzi* e hantavírus na área de influência da usina hidrelétrica espora, Aporé -GO. Dissertação de mestrado. Universidade Católica de Goiás. Mestrado em ciências ambientais e saúde P.80 2008.

Oliveira RC de, Padula PJ, Gomes R, Martinez VP, Bellomo C, Bonvicino CR, e Lima DIF, Bragagnolo C, Caldas ACS, D'Andrea PS, Lemos ERS de 2011. Genetic Characterization of Hantaviruses Associated with Sigmodontine Rodents in an Endemic Area for Hantavirus Pulmonary Syndrome in Southern Brazil. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 11: 301–314.

Oliveira Santos I, Figueiredo GG de, Moraes Figueiredo LT, Azevedo MRA de, Ferreira Novo N, Coppi Vaz CA 2013. Serologic survey of hantavirus in a rural population from the northern state of mato grosso, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*

Oliveira, R. C., Sant'ana, M. M., Guterres, A., Fernandes, J., Hillesheim, N. L. F. K., Lucini, c., de Lemos, E. R. S. (2015). Hantavirus pulmonary syndrome in a highly endemic area of Brazil. *Epidemiology and Infection*, 144(05), 1096–1106. doi:10.1017/s0950268815002460.

Oliveira RC de, Cordeiro-Santos M, Guterres A, Fernandes J, Melo AX de, João GAP, Novais MAM, Rosa EST da, Vasconcelos PF da C, Oliveira SV de, Albuquerque BC de, Lemos ERS de 2014a. Rio Mamore virus and hantavirus pulmonary syndrome, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 20.

Oliveira RC de, Guterres A, Fernandes J, D'Andrea PS, Bonvicino CR, Lemos ERS de

2014b. Hantavirus reservoirs: Current status with an emphasis on data from Brazil. *Viruses* 6: 1929–1973.

Oliveira RC De, Guterres A, Teixeira BR, Fernandes J, Penna JM, Jesus Oliveira Júnior R De, Pereira LS, Bosco J, Meneguete PS, Dias CMG, Bonvicino CR, D'Andrea PS, Lemos ERS De 2017. A fatal hantavirus pulmonary syndrome misdiagnosed as dengue: An investigation into the first reported case in Rio de Janeiro State, Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 97: 125–129.

Padula PJ, Edelstein A, Miguel SDL, López NM, Rossi CM, Rabinovich RD 1998. Hantavirus Pulmonary Syndrome Outbreak in Argentina: Molecular Evidence for Person-to-Person Transmission of Andes Virus. *Virology* 241: 323–330.

Padula P, Figueroa R, Navarrete M, Pizarro E, Cadiz R, Bellomo C, Jofre C, Zaror L, Rodriguez E, Murúa R 2004. Transmission study of Andes hantavirus infection in wild sigmodontine rodents. *J. Virol.* 78: 11972–11979.

Padula PJ, Rossi CM, Valle MO Della, Martínez P V., Colavecchia SB, Edelstein A, Miguel SDL, Rabinovich RD, Segura EL 2000. Development and evaluation of a solid-phase enzyme immunoassay based on Andes hantavirus recombinant nucleoprotein. *J. Med. Microbiol.* 49: 149–155.

Pardini R 2004. Effects of forest fragmentation on small mammals in an Atlantic Forest landscape. *Biodivers. Conserv.*

Pereira Gregório Wrublevski, Teixeira André Martins, Souza Mirela Silva de, Braga Alixandre Dias, Santos Junior Gilberto Sabino dos, Figueiredo Glauciane Garcia de et al . Prevalence of serum antibodies to hantavirus in a rural population from the southern state of Santa Catarina, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 2012 Feb [cited 2020 Apr 21] ; 45(1): 117-119. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786822012000100022&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822012000100022>.

Peters CJ 1998. Hantavirus Pulmonary Syndrome in the Americas. In: *Emerg. Infect. 2*,

American Society of Microbiology, pp. 17–64.

Peters CJ, Simpson GL, Levy H 1999. Spectrum of hantavirus infection: hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. *Annu. Rev. Med.* 50: 531–545.

Pincelli MP, Barbas CSV, Carvalho CRR de, Souza LTM de, Figueiredo LTM 2003. Síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus. *J. Pneumol.* 29: 309–323.

Pini N 2004. Hantavirus pulmonary syndrome in Latin America. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 17: 427–431.

Pinto, V., de Sousa, A., & de Lemos, E. (2014). Regional variations and time trends of hantavirus pulmonary syndrome in Brazil. *Epidemiology and Infection*, 142(10), 2166–2171. doi:10.1017/S0950268813003403.

Pizarro E, Navarrete M, Mendez C, Zaror L, Mansilla C, Tapia M, Carrasco C, Salazar P, Murua R, Padula P, Otth C, Rodríguez EM 2020. Immunocytochemical and Ultrastructural Evidence Supporting That Andes Hantavirus (ANDV) Is Transmitted Person-to-Person Through the Respiratory and/or Salivary Pathways. *Front. Microbiol.*

Plyusnin A, Vapalahti O, Vaheiri A 1996. Hantaviruses: genome structure, expression and evolution. *J. Gen. Virol.* 77 (Pt 11: 2677–2687.

Plyusnin A, Hörling J, Kanerva M, Mustonen J, Cheng Y, Partanen J, Vapalahti O, Kukkonen SKJ, Niemimaa J, Henttonen H, Niklasson B, Lundkvist Å, Vaheiri A 1997. Puumala hantavirus genome in patients with nephropathia epidemica: Correlation of PCR positivity with HLA haplotype and link to viral sequences in local rodents. *J. Clin. Microbiol.* 35: 1090–1096.

Plyusnin A, Nemirov K, Apekina N, Plyusnina A, Lundhqvist A, Vaheiri A 1999. Dobrava hantavirus in Russia. *Lancet* 353: 207.

Prist PR, D’Andrea PS, Metzger JP 2017a. Landscape, Climate and Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome Outbreaks. *Ecohealth.*

Prist PR, Uriarte M, Fernandes K, Metzger JP 2017b. Climate change and sugarcane expansion increase Hantavirus infection risk. *PLoS Negl. Trop. Dis.*

Prist PR, Uriarte M, Tambosi LR, Prado A, Pardini R, D'Andrea PS, Metzger JP 2016. Landscape, environmental and social predictors of Hantavirus risk in São Paulo, Brazil. *PLoS One.*

Raboni SM, Rubio G, De Borba L, Zeferino A, Skraba I, Goldenberg S, Dos Santos CN 2005b. Clinical survey of hantavirus in southern Brazil and the development of specific molecular diagnosis tools. *Am J Trop Med Hyg* 72: 800-804.

Raboni SM, Levis S, Rosa EST, Bisordi I, Delfraro A, Lemos E, Correia DC, Duarte dos Santos CN 2007. Hantavirus infection in Brazil: development and evaluation of an enzyme immunoassay and immunoblotting based on N recombinant protein. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 58: 89–97.

Raboni SM, Hoffmann FG, Oliveira RC, Teixeira BR, Bonvicino CR, Stella V, Carstensen S, Bordignon J, D'Andrea PS, Lemos ERS, Duarte Dos Santos CN 2009. Phylogenetic characterization of hantaviruses from wild rodents and hantavirus pulmonary syndrome cases in the state of Parana (southern Brazil). *J. Gen. Virol.* 90: 2166–2171.

Raboni SM, Delfraro A, de Borba L, et al. Hantavirus infection prevalence in wild rodents and human anti-hantavirus serological profiles from different geographic areas of South Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;87(2):371–378. doi:10.4269/ajtmh.2012.11-0762.

Ramanathan HN, Jonsson CB 2008. New and Old World hantaviruses differentially utilize host cytoskeletal components during their life cycles. *Virology* 374: 138–150.

RD News 2017. Disponível em: <https://www.rdnews.com.br/economia-e-agro/mpt-obtem-4-liminares-para-proibir-que-haja-exploracao-durante-colheita-de-cana/90249>. Acesso em: 19 fevereiro 2020.

Redação Mundo estranho 2011. Revista Super Interessante [homepage na internet] O que foi a Guerra da Coréia? Publicado em 18 abril 2011[Acesso em 27 fevereiro 2020]. Disponível em: <https://super.abril.com.br/mundo-estranho/o-que-foi-a-guerra-da-coreia/>.

Reperant LA 2010. Applying the Theory of Island Biogeography to Emerging Pathogens: Toward Predicting the Sources of Future Emerging Zoonotic and Vector-Borne Diseases. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 10: 105–110.

Rosa EST da, Medeiros DBA, Nunes MRT, Simith DB, Pereira A de S, Elkhoury MR, Lavocat M, Marques AAR, Via AV, D’Andrea P, Bonvicino CR, Lemos ERS, Vasconcelos PFC 2011. Pygmy rice rat as potential host of castelo dos Sonhos hantavirus. *Emerg. Infect. Dis.* 17: 1527–1530.

Rosa EST da, Medeiros DBA, Nunes MRT, Simith DB, Pereira A de S, Elkhoury MR, Santos ED, Lavocat M, Marques AA, Via AVG, Kohl VA, Terças ACP, D’Andrea P, Bonvícino CR, Lemos ERS de, Vasconcelos PFC 2012. Molecular epidemiology of laguna negra virus, Mato Grosso State, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 18: 982–985.

Rosa EST, Mills JN, Padula PJ, Elkhoury MR, Ksiazek TG, Mendes WS, Santos ED, Araújo GCB, Martinez VP, Rosa JFST, Edelstein A, Vasconcelos PFC 2005. 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.* 5: 11–19.

Rozental Tatiana, Silva Anamaria Szrajbman Vaz da, Oliveira Renata Carvalho de, Favacho Alexandra Rodrigues de Mendonça, Oliveira Maria de Lourdes Aguiar, Bastos Francisco Inácio et al. Seroprevalence of Bartonella spp., Coxiella burnetii, and Hantavirus among people who inject drugs in Rio de Janeiro, Brazil: a retrospective assessment of a biobank. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* [Internet]. 2018 [cited 2020 Apr 21]; 60:e31. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003646652018005000218&lng=en. Epub July 19, 2018. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946201860031>.

Ruo SL, Li YL, Tong Z, Ma QR, Liu ZL, Tang YW, Ye KL, McCormick JB, Fisher-Hoch

SP, Xu ZY 1994. Retrospective and prospective studies of hemorrhagic fever with renal syndrome in rural China. *J. Infect. Dis.* 170: 527–534.

Santos Ioni Oliveira, Figueiredo Glauciane Garcia de, Figueiredo Luiz Tadeu Moraes, Azevedo Maria Regina Andrade de, Novo Neil Ferreira, Vaz Celidéia Aparecida Coppi. Serologic survey of hantavirus in a rural population from the northern State of Mato Grosso, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 2013 Feb [cited 2020 Apr 21]; 46(1): 30-33. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786822013000100030&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822012005000002>.

Santos-Júnior José Alfredo dos, Santos Flávio Martins dos, Barros Patrícia Alves, Medeiros Nedja Poliane Torres, Sabino-Santos Júnior Gilberto, Lima Magliones Carneiro de et al. First serologic evidence of human hantavirus infection in Alagoas State in Northeastern Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 2017 Dec [cited 2020 Apr 21]; 50(6): 819-823. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786822017000600819&lng=en. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0117-2017>.

Schmaljohn CS, Hasty SE, Dalrymple JM, LeDuc JW, Lee HW, Bonsdorff CH von, Brummer-Korvenkontio M, Vaheri A, Tsai TF, Regnery HL 1985. Antigenic and Genetic Properties of Viruses Linked to Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *Science* 227: 1041–1044.

Schmaljohn C, Hjelle B 1997. Hantaviruses: A Global Disease Problem. *Emerg. Infect. Dis.* 3: 95–104.

Selçuk K 2014. Prognostic factors in Hantavirus infections. *Mikrobiyol. Bul.*

Silva MV da, Vasconcelos MJ, Hidalgo NTR, Veiga APR, Canzian M, Marotto PCF, Lima VCP de 1997. Hantavirus Pulmonary Syndrome: Report of the first three cases in São Paulo, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 39: 1–5.

Silva Ailton Domicio da, Evangelista Maria do Socorro Nantua. Syndromic surveillance: etiologic study of acute febrile illness in dengue suspicious cases with negative serology. Brazil, Federal District, 2008. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* [Internet]. 2010 Oct [cited 2020 Apr 21] ; 52(5): 237-242. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003646652010000500003&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652010000500003>.

Silva GM da, Oliveira JMB de, Santos H do S de O, Brandespim DF, Borges AA, Medeiros NPT, Santos-Júnior JA dos, Pinheiro Junior JW 2016. Serosurveillance for hantavirus in urban and rural workers in Pernambuco State, Brazil. *Rev. Pan-Amazônica Saúde*.

Silva MV da, Vasconcelos MJ, Hidalgo NTR, Veiga APR, Canzian M, Marotto PCF, Lima VCP de 1997. Hantavirus Pulmonary Syndrome: Report of the first three cases in São Paulo, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 39: 1–5.

Simpson SQ 1998. Hantavirus pulmonary syndrome. *Hear. Lung J. Acute Crit. Care* 27: 51–57.

Song J-W, Song K-J, Baek L-J, Frost B, Poncz M, Park K 2005. In vivo characterization of the integrin $\beta 3$ as a receptor for Hantaan virus cellular entry. *Exp. Mol. Med.* 37: 121–127.

Souza WM de, Machado AM, Figueiredo LTM, Boff E 2011. Serosurvey of hantavirus infection in humans in the border region between Brazil and Argentina. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*

Souza William Marciel de, Machado Alex Martins, Disner Geonildo Rodrigo, Boff Everton, Machado Aline Rafaela da Silva Rodrigues, Padua Michelly de et al . Antibody levels to hantavirus in inhabitants of western Santa Catarina State, Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* [Internet]. 2012 Aug [cited 2020 Apr 21] ; 54(4): 193-196. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652012000400002&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652012000400002>.

Spickler, Anna Rovid. 2018. Hantavirus. Retrieved from

www.cfsph.edu/DiseaseInfo/factsheets.php.

Steindel M, Kramer PL, Scholl D, Soares M, de Moraes MH, Eger I, Kosmann C, Sincero TC, Stoco PH, Murta SM, Carvalho-Pinto CJ, Grisard EC 2008. Characterization of *Trypanosoma cruzi* isolated from humans, vectors and animal reservoirs following an outbreak of acute human Chagas disease in Santa Catarina state, Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis* 60: 25-32.

Sunil-Chandra NP, Clement J, Maes P, Silva HJ De, Esbroeck M Van, Ranst M Van 2015. Erratum: Concomitant leptospirosis-hantavirus co-infection in acute patients hospitalized in Sri Lanka: Implications for a potentially worldwide underestimated problem (*Epidemiology and Infection* (2015) DOI: 10.1017/S095026881400370)). *Epidemiol. Infect.*

Suzuki A, Bisordi I, Levis S, Garcia J, Pereira LE, Sousa RP, Sugahara TKN, Pini N, Enria D, Souza LTM 2004. Identifying rodent hantavirus reservoirs, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 10: 2127–2134.

Szabó R 2017. Antiviral therapy and prevention against hantavirus infections. *Acta Virol.* Terças-Trettel ACP, Oliveira EC, Fontes CJF, et al. Malaria and Hantavirus Pulmonary Syndrome in Gold Mining in the Amazon Region, Brazil. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(10):1852. Published 2019 May 25. doi:10.3390/ijerph16101852.

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 JA, Concha M, Calderon G, Enria D, Peters CJ, Ksiazek TG 1998. An outbreak of hantavirus pulmonary syndrome, Chile, 1997. *Emerg. Infect. Dis.*

Travassos da Rosa ES, Sampaio de Lemos ER, Almeida Medeiros DB de, Simith DB, Souza Pereira A de, Elkhoury MR, Mendes WS, Vidigal JRB, Oliveira RC de, D'Andrea PS, Bonvicino CR, Cruz ACR, Nunes MRT, Costa Vasconcelos PF da 2010. Hantaviruses and hantavirus pulmonary syndrome, Maranhao, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 16: 1952–1955.

Trindade Giliane de Souza, Fernandes André Tavares da Silva, Costa Galileu Barbosa, Figueiredo Poliana de Oliveira, Abrahão Jônatas Santos, Kroon Erna Geessien et al . Could hantavirus circulation superpose areas of highly endemic vaccinia virus outbreaks? A retrospective seroepidemiological study in State of Minas Gerais. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 2014 Dec [cited 2020 Apr 22] ; 47(6): 778-782. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786822014000600778&lng=en. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0033-2014>.

Vaheri A, Strandin T, Hepojoki J, Sironen T, Henttonen H, Mäkelä S, Mustonen J 2013. Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Nat. Rev. Microbiol.* 11: 539–550.

Van Cuong N, Carrique-Mas J, Vo Be H, et al. Rodents and risk in the Mekong Delta of Vietnam: seroprevalence of selected zoonotic viruses in rodents and humans. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2015;15(1):65–72. doi:10.1089/vbz.2014.1603

Vapalahti O, Lundkvist a, Fedorov V, Conroy CJ, Hirvonen S, Plyusnina a, Nemirov K, Fredga K, Cook J a, Niemimaa J, Kaikusalo a, Henttonen H, Vaheri a, Plyusnin a 1999. Isolation and characterization of a hantavirus from *Lemmus sibiricus*: evidence for host switch during hantavirus evolution. *J. Virol.* 73: 5586–5592.

Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist Å, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheri A 2003. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect. Dis.* 3: 653–661.

Vapalahti K, Virtala AM, Vaheri A, Vapalahti O 2010. Case-control study on Puumala virus infection: smoking is a risk factor. *Epidemiol. Infect.*

Verçoza LV 2016. Os saltos do “canguru” nos canaviais alagoanos. Um estudo sobre trabalho e saúde. Tese de doutorado. São Carlos. Programa de pós-graduação em sociologia. Vieira CJ da SP, Silva DJF Da, Barreto ES, Siqueira CEH, Costa VG Da, Lourenço FJ, Moreli ML, Bronzoni RV de M 2016. Serological evidence of hantavirus infection in an urban area in Mato Grosso state, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*

Vincent MJ, Quiroz E, Gracia F, Sanchez AJ, Ksiazek TG, Kitsutani PT, Ruedas LA, Tinnin DS, Caceres L, Garcia A, Rollin PE, Mills JN, Peters CJ, Nichol ST 2000. Hantavirus

Pulmonary Syndrome in Panama: Identification of Novel Hantaviruses and Their Likely Reservoirs. *Virology* 277: 14–19.

Watson DC, Sargianou M, Papa A, Chra P, Starakis I, Panos G 2014. Epidemiology of Hantavirus infections in humans: A comprehensive, global overview. *Crit. Rev. Microbiol.* 40: 261–272.

Willemann Maria Cristina Antunes, Oliveira Stefan Vilges de. Risk factors associated with hantaviriosis fatality: a regional analysis from a case-control study in Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 2014 Feb [cited 2020 Apr 21] ; 47(1): 47-51. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822014000100047&lng=en. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0243-2013>.

Wells RM, Estani SS, Yadon ZE, Enria D, Padula P, Pini N, Mills JN, Peters CJ, Segura EL 1997a. An Unusual Hantavirus Outbreak in Southern Argentina: Person-to-Person Transmission? *Emerg. Infect. Dis.*

Wells RM, Estani SS, Yadon ZE, Enria D, Padula P, Pini N, Mills JN, Peters CJ, Segura EL 1997b. An Unusual Hantavirus Outbreak in Southern Argentina: Person-to-Person Transmission? *Emerg. Infect. Dis.* 3: 171–174.

Wilson DE, Reeder DM 2005. *Mammal Species of the World. A Taxonomic and Geographic Reference (3rd ed)*.

Wyatt Frampton J, Lanser S, Nichols CR, Ettestad PJ 1995. Sin Nombre virus infection in 1959. *Lancet* 346: 781–782.

Yi Y, Park H, Jung J 2018. Effectiveness of inactivated hantavirus vaccine on the disease severity of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Kidney Res. Clin. Pract.*

Zaki SR, Greer PW, Coffield LM, Goldsmith CS, Nolte KB, Foucar K, Feddersen RM, Zumwalt RE, Miller GL, Khan AS 1995. Hantavirus pulmonary syndrome. Pathogenesis of an emerging infectious disease. *Am. J. Pathol.* 146: 552–579.

Zeier M, Handermann M, Bahr U, Rensch B, Müller S, Kehm R, Muranyi W, Darai G 2005. New ecological aspects of hantavirus infection: a change of a paradigm and a challenge of prevention--a review. *Virus Genes* 30: 157–180.

10. APÊNDICES E/OU ANEXOS

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

FACULDADE DE ENFERMAGEM

Rua 227, Qd. 68 s/nº, 3. Leste Universitário, CEP74605-080, Goiânia, Goiás.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado Senhor (a),

Você está sendo convidado para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Meu nome é Sheila Araújo Teles, sou professora da Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Goiás e pesquisadora responsável. Minha área de atuação é epidemiologia, prevenção e controle das doenças sexualmente transmissíveis. Este documento irá lhe fornecer informações importantes sobre o estudo. Por favor, leia as instruções abaixo com atenção e, em caso de dúvidas, pergunte-as junto à equipe de pesquisa, para decidir se participa ou não do estudo. No caso de aceitar fazer parte desta proposta, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Se ainda permanecer dúvidas, você poderá entrar em contato com o pesquisador listado abaixo e em caso de dúvidas sobre os seus direitos como participante nesta pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Goiás, no telefone (62)3521-1215.

Título da pesquisa: Epidemiologia das hepatites virais B e C, HIV/aids e sífilis em cortadores de cana de açúcar: base para ações de promoção da saúde.

Pesquisador responsável: Profa. Sheila Araujo Teles.

Telefone para contato: (62) 3209-6280 Ramal: 208

Objetivo da pesquisa: investigar a epidemiologia das hepatites virais B e C, HIV/aids e sífilis, bem como a situação vacinal em cortadores de cana em Goiás e Paraíba;

Condução do estudo: você será orientado (a) sobre a importância, objetivos, riscos e benefícios da participação neste estudo. Seu nome não será divulgado, mantendo assim o seu anonimato. Você terá garantia de sigilo e direito de retirar seu consentimento a qualquer tempo, sem nenhum prejuízo à continuidade da pesquisa.

Sua participação será em uma única etapa, por um período aproximado de 1 hora, no qual conversaremos sobre o tema em questão. Pedimos sua autorização para que responda ao instrumento de coleta de dados contendo perguntas sobre características sociodemográficas e comportamentos de risco para as infecções: hepatites B e C, sífilis e HIV. Em caso de dúvida no preenchimento do instrumento, o entrevistador permanecerá ao seu lado para os devidos esclarecimentos. Após a coleta de dados, você será orientado, por meio de ações educativas, sobre prevenção e controle das doenças de transmissão sexual. Ainda, seu dedo da mão será furado com uma agulha para realizar os testes rápido de hepatites B e C, sífilis e HIV, em seguida serão coletados 10 ml de sangue de sua veia para comprovar as infecções: hepatites B e C, sífilis e HIV. Os tubos, contendo os sangues, serão guardados em caixas térmicas e transportados para o Laboratório Municipal da região, onde os sangues (soros) serão separados e estocados a -20°C até serem transportados para laboratórios das respectivas universidades, até a realização dos ensaios. Se após a realização desses testes, ainda restar algum "sangue" (soro), esse permanecerá congelado, podendo ser utilizado em futuras pesquisas com outros agentes infecciosos, mediante a sua autorização e aprovação do(s) novo(s) projeto(s) pelo CEP da UFG e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Riscos: os riscos da sua participação no estudo referem-se à coleta de sangue, que será realizada de duas formas, a primeira é uma picada no dedo, e a segunda se retirará sangue da veia do braço, como a que você faz quando precisa fazer outros exames laboratoriais que necessitam de sangue para sua realização. Em alguns poucos casos, pode ocorrer a formação de uma área arroxeadada/escurecida no local da injeção do braço (hematoma), o qual desaparece após alguns dias. As vacinas administradas podem fazer você sentir dor e também ficar um pouco mais duro e vermelho no local da vacina, mas que também desaparecem em poucos dias. Essas técnicas serão realizadas por um profissional capacitado, e todos os materiais utilizados durante os testes rápido, coleta de sangue no braço e vacinação serão estéreis e descartáveis, além de garantidos todas as medidas para prevenção de infecção no local da punção e vacinação. Além desse desconforto físico, você pode se sentir incomodado em responder algumas perguntas de sua intimidade. Assim, você pode escolher o local que considerar melhor e mais aconchegante no local do sindicato para responder as perguntas.

Benefícios: os benefícios indiretos com a participação neste estudo incluem o conhecimento sobre a epidemiologia atual das hepatites virais B e C, bem como da sífilis e HIV em uma população que vive a injustiça social e de saúde; informações que serão valiosas na elaboração de medidas educativas-preventivas que contribuirão para a melhoria da qualidade de vida deste grupo de trabalhadores

rurais. Ainda, entre os benefícios diretos, vocês serão encaminhados ao tratamento e ao acompanhamento imediato caso o teste sorológico seja positivo para alguma das infecções. Por meio da Educação em Saúde, vocês também receberão informações, podendo esclarecer dúvidas com relação à sua saúde e como prevenir as Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST/HIV/Aids). Por fim, a vacinação oferecida é o único meio eficaz de prevenção da hepatite B, tétano, rubéola, febre amarela e por meio deste projeto você receberá gratuitamente estas vacinas.

Confidencialidade e período de participação: sua participação se dará no período da entrevista, nos testes rápido, coleta de sangue pelo braço, vacinação e atividades educativas. Se você consentir em participar deste estudo, as informações obtidas serão registradas em formulário próprio e serão mantidas em maior sigilo por um período de cinco anos. Portanto, seu nome não estará nos formulários, registros ou publicações. Ainda, você tem liberdade de retirar sua permissão a qualquer tempo, e mesmo diante sua saída do projeto, você terá direito a tratamento, caso seja seu caso.

Ressarcimento de despesas: você não terá custo ao participar deste estudo, como também não receberá pagamento ou qualquer gratificação financeira. Caso você se sinta lesado, poderá solicitar junto aos órgãos competentes, indenização, que será concedida, por determinação legal, caso seja comprovado a ocorrência de eventuais danos decorrentes da sua participação nesta pesquisa.

Nome e Assinatura do pesquisador _____

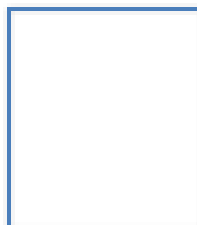
CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO DA PESQUISA

Eu, _____, RG/CPF: _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo, sob a responsabilidade da Profa. Sheila Araujo Teles como sujeito voluntário. Fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador _____ sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/ tratamento.

Local e data _____

Nome e Assinatura do sujeito ou responsável: _____

Assinatura



Dactiloscópica:

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimento sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar. Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____
Assinatura: _____

Nome: _____
Assinatura: _____

ANEXO B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS



PROJETO: CORTADORES DE CANA

QUESTIONÁRIO

ID: CAN | _ | _ | _ |



Data da entrevista: ____/____/____

SEÇÃO I - DADOS PESSOAIS

- 1- Cidade a qual pertence: Cavalcante (1); Monte Alegre (2); Teresina de Goiás (3) CIDADE ()
- (Sigla do ESTADO () estado)
- 2- Nome (nome e sobrenome): _____
- 3- Sexo: 1- Masculino () ; 2- Feminino () SEX ()
- 4- Tel1: _____ - _____ ; Tel2: _____ - _____ TEL1 ()
- 5- Data de nascimento: ____/____/____ DNASC ____/____/____ ()
- 6- Você estudou até que série (especifique o nível – primário, fundamental, médio)? ESCOL ()
- 7- Aonde você nasceu (cidade e estado) ? _____ NATEST ()
- 8- Você tem religião? 1- Sem religião () ; 2- Católica () ; 3- Evangélica () ; 4- Espírita () ; 5- Outra () : especifique: _____ REL ()
- 9- Qual o seu estado civil? 1- casado/união consensual() ; 2-Solteiro() ; 3-Separado() ; 4- viúvo() ESTCIV ()
- 10- Quantos filhos possui: _____ NFILHO ()

SEÇÃO II – DADOS DA MORADIA ATUAL (DURANTE TRABALHO)

- 11- Número de quartos da casa que mora? _____ NQUASS ()
- 12- Número de pessoas que moram com você? _____ NASS ()
- 13- Como é o fornecimento de água na casa que você mora? AGUASS ()
- 1- Poços/minas/represas--reservatório () 2-Encanada--Cisterna() ; 3- Encanada-- Poço Artesiano () ; 4- Encanada-- lagos/represas/rio () ; 5- Encanada – tratada.
- 14- Tratamento dado a água consumida: 1-Filtra a água () ; 2- Ferve a água () ; 3- Não trata () ; 4- Outro () , especifique: _____ TAGUASS ()
- 15- Na sua casa existe banheiro ou sanitário? 1- Não () ; 2- Sim () BANASS ()
- 16- Para onde vão os dejetos (coco e xixi) deste banheiro ou sanitário? DBANASS ()
- 1- Fossa séptica() ; 2-Fossa rudimentar () ; 3-Direto para rio, lago, represa() ; 5- Outra forma () , especifique: _____
- 17- Qual o destino do lixo? 1- Queimado() ; 2- Enterrado() ; 3- Coleta() ; 4- Outro() , especifique: _____ LIXASS ()

SEÇÃO III – CONHECIMENTO E OPINIÃO

- 18- Você já ouviu falar de hepatites virais (tíriça, amarelão)? 1- Sim () ; 2-Não () CONHEP ()

- 19- Quais?** 1- hepatite A (); 2- hepatite E (); 3-hepatite B (); 4- hepatite C () **QUALHEP ()**
QUALHEP2 ()
THEPA ()
- 20- Você saberia me dizer como transmite a hepatite A?** 1- não sabe (); 2- sim (), Se
sim me diga como se transmite:
_____ **THEPE ()**
- 21- Você saberia me dizer como transmite a hepatite E?** 1- não sabe (); 2- sim (), Se sim
me diga como se transmite:
_____ **THEPE ()**
- 22- Você saberia me dizer como transmite a hepatite C?** 1- não sabe (); 2- sim (), Se
sim me diga como se transmite:
_____ **THEPC ()**
- 23- Você saberia me dizer como transmite a hepatite B?** 1- não sabe (); 2- sim (), Se
sim me diga como se transmite:
_____ **THEPB ()**
- 24- Você saberia me dizer como transmite a hepatite D?** 1- não sabe (); 2- sim (), Se sim
me diga como se transmite:
_____ **THEPD ()**
- 25- Para você, quais são os sinais e sintomas de Doenças Sexualmente Transmissíveis
(doença venérea, de rua) em mulheres?**
- NÃO SABE () **NSABEM ()**
Dor abdominal () **ABD ()**
Corrimento genital () **CORR ()**
Corrimento com cheiro ruim () **CORRIM ()**
Dor e ardência/queimação ao urinar () **URI ()**
Feridas/úlceras na genitália() **FERI ()**
Inchaço na virilha () **INCH ()**
Coceira () **COCEI ()**
Outros sintomas _____ **OTDST ()**
- 26- Para você, quais são os sinais e sintomas de Doenças Sexualmente Transmissíveis
(doença venérea, de rua) em homens?**
- NÃO SABE () **NSABEH ()**
Corrimento genital () **HCORR ()**
Dor e ardência/queimação ao urinar () **HURI ()**
Feridas/úlceras na genitália () **HFERI ()**
Inchaço na virilha () **HINCH ()**
Outros sintomas _____ **OUTH DST1 ()**
- 27- Algum caso de hepatite (tíriça, amarelão) na família?** 1- não (); 2- sim () **CASOHEP ()**
- 28- Se sim, qual o parentesco?** 1-Pai (); 2- Mãe (); 3- Irmão (); 4- conjugue (); 5-
outro (), especifique: _____ **PARHEP ()**
- SEÇÃO IV – COMPORTAMENTOS DE RISCO**
- 29- Habitualmente, para seus cuidados de saúde, recorre a:** 1-Unid de Saúde Pública (G) (**SAUDE ()**
) ; 2-Consultório particular (); 3-Outros (), especifique _____
- 30- Nos últimos 12 meses quantas vezes você consultou com um profissional da **NSAUDE ()**
saúde?_____**
- 31- Nos últimos 12 meses quantas vezes você foi ao dentista?_____ **NDENT ()****
- 32- Quantas vezes esteve grávida? _____ **GRAV ()****
- 33- Tem história de aborto, se sim quantos: _____ **ABOR ()****

- 34- **Você ingere bebida alcoólica?** 1-Não () ; 2- Sim () → **Se sim:** 1-destilada (pinga, cachaça e outras) () ; 2- fermentada - cerveja() **ALCOO ()**
TIPOALCO ()
O
- 35- **Se sim, quantos dias na semana:** 1- Todos os dias () ; 2- menos de três vezes () ; 3- três vezes vezes ou mais() **DIASALCO ()**
O
- 36- **Quantidade (litros)-especifique se a quantidade respondida é por dias ou por semana:**_____ **LITALCOO ()**
- 37- **Você fuma?**1- Não () ; 2- Sim () , **especifique a quantidade de maços/dia:** _____ **FUMA ()**
NFUMA ()
- 38- **Você já usou algum tipo de droga?** 1- Nunca() ; 2- Maconha() 3- Cocaína () 4- Crack () ; 5- Outras () , especifique:_____ **DROG ()**
DROG1 ()
- 39- **Você usou alguma droga nos últimos 12 meses?** 1-Não () ; 2- Sim () **12DROG ()**
- 40- **Você usou drogas injetáveis nos últimos 12 meses?** 1- Não () ; 2-Sim () **UDI ()**
- 41- **Com que idade você começou a usar drogas?** _____ **IDADROG ()**
- 42- **Se você usa crack, você compartilha cachimbo, lata?** **CAH ()**
1 – Não () ; 2- Sim ()
- 43- **Tempo de uso de crack (MESES)**_____ **TCRACK ()**
- 44- **Se você usa cocaína cheirada, você compartilha canudo?** **CAN ()**
1 – Não () ; 2- Sim ()
- 45- **Tempo de uso de cocaína (MESES)**_____ **TCOCA ()**
- 46- **Se você usa droga injetável, você compartilha seringa/agulha?** **AGU ()**
1 – Não () ; 2- Sim ()
- 47- **Tempo de uso de droga injetável (MESES)**_____ **TDI ()**
- 48- **Quando você costuma usar drogas?** **QDROGA ()**
1-finais de semana; 2- antes do trabalho; 3-depois do trabalho; 4- quando bebe; 5- quando sai a passeio; 6- outro, especificar
- 49- **Você tem alguma tatuagem/piercing no corpo?** **TATOO ()**
1 – Não () ; 2- Sim () **Caso afirmativo: N° de tatuagens/piercing** _____ **NTATOO ()**
- 50- **Você já foi hemotransfundido (recebeu sangue na veia)?** 1 – Não () ; 2- Sim () ()
Caso afirmativo, antes de 1994: 1- não () ; 2- sim () ; 3 – não lembra () **TRANSF ()**
TRANSF199
4
- 51- **Você já esteve internado em algum momento da vida?** 1- Não () ; 2- Sim () **INTER ()**
Se sim, qual o motivo da internação (cirurgia ou clínico):_____
- 52- **Já compartilhou material cortante de higiene (alicate de unha, prestobarba e outros)?** **HIG ()**
1- Não () ; 2- Sim ()
- 53- **Já foi preso?** 1- Não () ; 2- Sim () **PRESO ()**
- 54- **Qual o ano da sua última experiência na prisão?** _____ **ANOPRIS ()**
- 55- **Quantas vezes já foi preso?**_____ **NPRIS ()**

Seção V – COMPORTAMENTO SEXUAL

- 56- **Já iniciou atividade sexual?** 1- Não () ; 2- Sim () **INISEX ()**
- 57- **Idade da primeira relação sexual:** _____ **IDSEX ()**
- 58- **Que tipo de sexo você pratica?** **TIPOSEX ()**
1- somente vaginal; 2- somente oral; 3- somente anal; 4- anal e vaginal; 5-oral e vaginal;
6- oral e anal; 6- todas as modalidades
- 59- **Qual foi o número de parceiros sexuais nos últimos seis meses:** _____ **NSEX ()**

- 60- Como voce escolhe com quem vai fazer sexo (transar)?** **TRANSAR** ()
 1- beleza física; 2-afinidades pessoais; 3- disponibilidade na hora da vontade; 4-outro (especificar)_____
- 61- Já teve relação com parceiro do mesmo sexo?** 1- Não (); 2- Sim () **HOMOSEX** ()
- 62- Voce usa drogas quando faz sexo?** **SEXDROG** ()
 1 – Não (); 2- Sim ()
- 63- você usa álcool quando faz sexo?** **SEXALCOO** ()
 1 – Não (); 2- Sim ()
- 64- Frequência do uso do preservativo nos últimos 12 meses?** **FPRV12** ()
 1- Nunca (); 2- Raramente (); 3- Sempre ()
- 65- Caso não utilize preservativo, me diga o por quê?** **PQPRV** ()
 1- não gosta; 2- nem sempre tem camisinha; 3- acredita na proteção divina; 4-só transa com pessoas “limpas”; 5 – outra razão, especifique; _____
- 66- Você conhece preservativo feminino?** 1 – Não (); 2- Sim () **PRVFEM** ()
- 67- Você já usou preservativo feminino?** 1 – Não (); 2- Sim () **PRVFEMUS** ()
- 68- Existe algum lugar ou pessoa que te forneça preservativos (feminino e/ou masculino)?** **LOCPRV** ()
 1 – Não (); 2- Sim ()
- 69- Em quais lugares/pessoas você obtém os preservativos?** **TIPOPRV** ()
 1-ONG (); 2- Unidade de Saúde (CTA, cais/siams, outros) (); 3- Comércio(); 4- Outros(), especifique: _____
- 70- Já contraiu algum tipo de DST?** 1 – Não (); 2- Sim () **DST** ()
- 71- Você teve algum corrimento pela vagina ou pênis nos últimos 12 meses?** 1- não (); 2- sim (); 3- não se lembra () **CORR12** ()
- 72- Você teve alguma ferida/ulcera na genitália (vagina ou pênis) nos últimos 12 meses?** **FERI12** ()
 1- não (); 2- sim (); 3- não se lembra ()
- 73- Você procurou tratamento em alguma unidade de saúde (quando apresentou DST ou corrimento ou ferida/ulcera)?** 1- não (); 2- sim (), caso não, o que fez para tratar: _____ **TRATULC** ()

Seção VI – VACINA

- 74- Você possui cartão de vacina?** 1- Não (); 2- Sim (), trouxe o cartão: 1-Não (); 2-Sim () **CARVAC** ()
PRCARVAC ()
- 75- Você já foi vacinada contra hepatite B?** **VACB** ()
 1- não (); 2- sim (); 3 – Não sabe informar ()
- Caso afirmativo, quantas doses da vacina você recebeu?**
 1 dose (), data: ____/____/____;
 2 doses (); data: ____/____/____;
 3 doses (); data: ____/____/____;
 não sabe informar ()
- 76- Caso negativo, você aceita receber a vacina neste momento?**
 1- não (); 2- sim ()
- 77- Caso negativo, porque você não quer receber a vacina?**
 1- medo da injeção (); 2- medo de pegar alguma doença; (); 3- acha desnecessária ()
- 78- Quais destas outras vacinas você já recebeu depois de adulta?** **VACTET** ()
Anti-tetânica: 1- não (); 2- sim (); 3 – Não sabe () **VACRUB** ()
Anti-rubeóla: 1- não (); 2- sim (); 3 – Não sabe () **VACFA** ()
Anti-febre amarela: 1- não (); 2- sim (); 3 – Não sabe ()

79- Qual sua altura? _____

80- Qual seu peso? _____

81- IMC: _____

Nome do Entrevistador: _____

ANEXO C - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA PARA LICENÇA DO USO DE AMOSTRAS HUMANAS



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - UFG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Epidemiologia das hepatites virais B e C, HIV/aids e sífilis em cortadores de cana de açúcar: bases para ações de promoção da saúde

Pesquisador: SHEILA ARAUJO TELES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 45109115.3.0000.5083

Instituição Proponente: Universidade Federal de Goiás - UFG

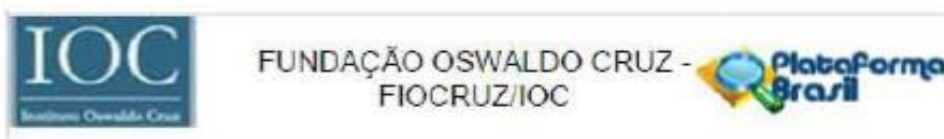
Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.147.258

Data da Relatoria: 13/07/2015

ANEXO D – COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Infecção por robovirus e rickettsias *lato sensu* em diferentes populações rurais do Brasil

Pesquisador: Elba Regina Sampaio de Lemos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 01629416.2.1001.5246

Instituição Proponente:

Patrocinador Principal: Instituto Oswaldo Cruz-RJ
MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.986.413

Apresentação do Projeto:

O presente estudo visa avaliar a prevalência de infecção por robovirus (arenavírus e hantavírus) e por rickettsias "lato sensu" - Anaplasma, Bartonella, Coxiella burnetii, Ehrlichia e Rickettsia - em indivíduos residentes em áreas rurais, onde se verifica, com frequência ausência de infraestrutura, segregação social e espacial levando a inutáveis exposições a condições insalubres comparadas com as áreas urbanas. O Brasil se destaca pela sua extensão territorial, seus diferentes biomas e sua grande biodiversidade com 80,25 milhões de hectares de área da agricultura familiar no Brasil, dos quais 45% destinam-se às pastagens e 22%, a lavouras. Devido à utilização da terra na maior parte do país, um processo de fragmentação acelerado vem sendo observado em todo território, colocando em risco a grande diversidade e aumentando o impacto na dinâmica da transmissão das doenças zoonóticas que, com maior frequência, acometem populações de áreas rurais e de regiões de transição entre o ambiente rural e silvestre. Diante do exposto e levando em conta que o uso e manejo da terra, durante as diversas atividades realizadas por indivíduos residentes em áreas rurais, pode intensificar o contato com animais silvestres com consequente aumento do risco de transmissão de robovirus (vírus transmitidos por roedores) e rickettsias "lato sensu", uma análise retrospectiva de amostras de sangue de populações rurais previamente coletadas por

Continuação do Parecer: 1.996.413

Biobanco	CartaBIOBANCO.pdf	16/10/2016 18:24:37	Eiba Regina Sampaio de Lemos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Populacao_rural.doc	01/10/2016 12:40:50	Eiba Regina Sampaio de Lemos	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	30/09/2016 22:24:17	Eiba Regina Sampaio de Lemos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_ANUENCIASP.pdf	26/09/2016 11:48:46	Eiba Regina Sampaio de Lemos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	JUSTIFICATIVA_TCLE.docx	26/09/2016 11:38:07	Eiba Regina Sampaio de Lemos	Aceito
Outros	COOPERACAO_SP.docx	26/09/2016 10:21:05	Eiba Regina Sampaio de Lemos	Aceito
Outros	COOPERACAO_MT.docx	26/09/2016 10:19:58	Eiba Regina Sampaio de Lemos	Aceito
Outros	COOPERACAO_MS.docx	26/09/2016 10:19:32	Eiba Regina Sampaio de Lemos	Aceito
Outros	COOPERACAO_GOIAS.docx	26/09/2016 10:19:11	Eiba Regina Sampaio de Lemos	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	biorepositorio.pdf	26/09/2016 10:02:36	Eiba Regina Sampaio de Lemos	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	26/09/2016 10:01:03	Eiba Regina Sampaio de Lemos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 28 de Março de 2017

Assinado por:
José Henrique da Silva Pilotto
(Coordenador)