

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ICTB
MPCAL



ICTB
Instituto de Ciência e
Tecnologia em Biomodelos

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS EM ANIMAIS DE LABORATÓRIO
INSTITUTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM BIOMODELOS
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Vanessa Borges Dias Dos Santos Morgado

**Evidência sorológica de infecção por hantavírus e vírus da coriomeningite
linfocítica em profissionais de instalação animal em uma instituição de
pesquisa no Rio de Janeiro, Brasil**

Rio de Janeiro

2018

Vanessa Borges Dias Dos Santos Morgado

**Evidência sorológica de infecção por hantavírus e vírus da coriomeningite
linfocítica em profissionais de instalação animal em uma instituição de
pesquisa no Rio de Janeiro, Brasil**

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências em Animais de Laboratório, Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos –FIOCRUZ.

Orientadoras: Prof^a. Dr^a.Renata Carvalho de Oliveira Pires dos Santos
Prof^a. Dr^a.Elba Regina Sampaio de Lemos

Rio de Janeiro

2018

MORGADO, VANESSA .

Evidência sorológica de infecção por hantavírus e vírus da coriomeningite linfocítica em profissionais de instalação animal em uma instituição de pesquisa no Rio de Janeiro, Brasil / VANESSA MORGADO. - Rio de Janeiro, 2018.

143 f.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos, Pós-Graduação em Ciência em Animais de Laboratório, 2018.

Orientador: Renata Oliveira.

Co-orientador: Elba Lemos.

Bibliografia: f. 100-115

1. Zoonoses. 2. Hantavírus. 3. Vírus da coriomeningite linfocítica. 4. Instalação animal. 5. Síndrome pulmonar por hantavírus. I. Título.

**Evidência sorológica de infecção por hantavírus e vírus da coriomeningite
linfocítica em profissionais de instalação animal em uma instituição de
pesquisa no Rio de Janeiro, Brasil**

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências em Animais de Laboratório, Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos – FIOCRUZ.

Aprovada em 14 de Maio de 2018.

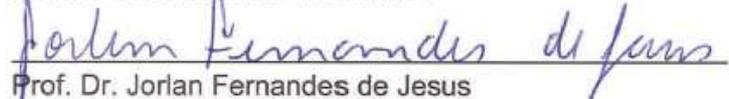
Banca Examinadora:



Prof. Dr. Jairo Dias Barreira
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO
(Presidente da Banca)



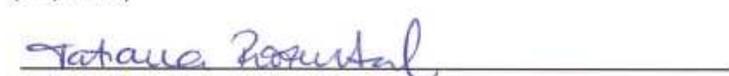
Prof. Dr. Bernardo Rodrigues Teixeira
Instituto Oswaldo Cruz – FIOCRUZ



Prof. Dr. Jorlan Fernandes de Jesus
Instituto Oswaldo Cruz – FIOCRUZ



Prof. Dr. Sotiris Missailidis
Bio-Manguinhos - FIOCRUZ
(Suplente)



Profª. Drª Tatiana Rozental Burdman
Instituto Oswaldo Cruz - FIOCRUZ
(Suplente)

Rio de Janeiro

2018

Dedicatória

Dedico a Deus, por ter tornado esse sonho possível.
Dedico a todos aqueles que sempre estiveram ao meu lado, me dando a força que às vezes faltava e sempre com o pensamento de que tudo daria certo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, que sempre esteve ao meu lado, me guiando e me mantendo firme no meu propósito, mostrando que minha fé é maior que o meu cansaço ou qualquer problema. Pai, obrigada por todas as pessoas “de luz” que colocou em meu caminho!

A Dra. Maria Inês Doria Rossi, coordenadora do Mestrado Profissional em Ciências em Animais de Laboratório e do Projeto Papes VI “*Avaliação da condição de saúde dos profissionais e da qualidade sanitária dos animais do Centro de Criação de Animais de Laboratório – CECAL FIOCRUZ, RJ*”. Que me presenteou quando permitiu que eu participasse desse projeto tão grandioso, e dessa forma possibilitou que eu conhecesse pessoas tão maravilhosas e que se tornariam minhas orientadoras.

Minha eterna gratidão as minhas orientadoras, Dras. Renata Carvalho de Oliveira e Elba Regina Sampaio de Lemos, do Laboratório de Hantavírus e Rickettsioses da Fiocruz, pelos ensinamentos, confiança e orientação. Por terem me aceitado, mesmo com todo desafio de orientar uma aluna gestante. Sei que não fui a orientanda mais fácil, e ainda assim vocês acreditaram em mim e me deram todo apoio nos momentos que precisei. Obrigada pela paciência comigo!

Ao meu marido e grande amigo, Marcos Roberto, pelo amor, compreensão e apoio. Por me ouvir e consolar tantas vezes. Por seu cuidado e dedicação com a nossa casa e nosso filho, nessa etapa que muitas vezes com o coração em pedaços precisei me ausentar. “Te amo!”

A toda a minha família! Em especial meu pai Jorge Antônio (*in memoriam*), minha mãe Valdete e minha madrinha Kátia Valéria, que de maneira particular sempre me incentivaram a estudar, dando apoio em todos os momentos que precisei. Obrigada por toda força, amor, conselho e ajuda com meu filho! Amo vocês!

Ao meu filho amado, Antônio, por mostrar a nova mulher que me tornei depois de ser mãe. Que mesmo sem nem imaginar me deu e dá tanta força e determinação. “Você é minha maior benção! Por você que sigo firme.”

Aos membros da equipe do Laboratório de Hantavírus e Rickettsioses, Gabriel Rosa e Dr. Jorlan Fernandes, pela colaboração, ajuda e contribuições técnicas com as amostras desse estudo.

A toda equipe do Laboratório de Hantavírus e Rickettsioses, pelo acolhimento, suporte, apoio técnico e agradável convivência.

A minha amiga Aline Repolêz, companheira do mestrado e do serviço. Mais do que isso, grande amiga que mesmo atribulada com sua dissertação, diversas vezes me acalmou e tentou mostrar soluções nos meus momentos de desespero. Sem contar todos os desabafos.

Aos amigos do Setor “Convencional” do Serviço de Criação de Roedores e Lagomorfos, Júnior, Mauro, Luiz e Roberto, que me proporcionaram a disponibilidade de tempo para concluir esse estudo nessa reta final. Em especial Paula, Liliam e Aline.

Aos meus amigos do Serviço de Criação de Roedores e Lagomorfos, em especial “Carlinhos”, Daniele, Rayany, Josilene, Ednéia, Vilma, Jenif, Renata e Alessandra Araújo, por me ouvirem, pelas palavras e por toda força nessa caminhada.

A minha amiga e companheira do mestrado Cleide, por toda palavra e testemunho de fé, me lembrando de quanto Deus é maior que qualquer adversidade. Foram muitos momentos de risada e desabafo. Muito obrigada pela parceria na etapa inicial desse estudo.

Ao Dr. Marco Horta, pela parceria e auxílio com as análises estatísticas. Por sua orientação durante suas aulas de epidemiologia, realizadas como ouvinte na disciplina de Virologia do Instituto Oswaldo Cruz, coordenada pela Dra. Elba Lemos.

Meu sincero agradecimento a todos os colaboradores que participaram desse estudo, respondendo pacientemente o questionário e tendo suas amostras biológicas incluídas nesse inquérito sorológico.

A colega de mestrado Paula Borba, por sua parceria e ajuda nas etapas iniciais do desenho experimental desse estudo (coleta de sangue). Obrigada também por todo carinho e preocupação.

A Denise Vinhas, responsável pelo Serviço de Sustentabilidade Ambiental e Segurança do Trabalho, do Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos, por sempre me ajudar de prontidão e com o maior empenho. Obrigada também ao operador do Controle de Pragas e Vetores, Jeferson.

Ao engenheiro Sérgio do Serviço de Manutenção do Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos, pelos esclarecimentos.

Aos demais colegas da turma do Mestrado, pelas risadas, força e convivência solidária, além do carinho e preocupação durante minha gestação. “Conseguimos!”

A direção do Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos, na pessoa da Dra. Carla Campos, atual diretora, pelo apoio e autorização de ingresso nessa pós-graduação, junto com a chefia da época do Serviço de Criação de Roedores e Lagomorfos, Dr. Adolpho Marlon. Aos professores do Mestrado Profissional em Ciência em Animais de Laboratório, pelos ensinamentos repassados que contribuíram para a minha formação.

A equipe técnico-administrativa do Mestrado Profissional em Ciência em Animais de Laboratório, pelo suporte. Gostaria de reforçar meu agradecimento para a coordenação dessa pós-graduação.

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse trabalho, o meu agradecimento.

A banca examinadora por ter aceitado prontamente o convite e por toda compreensão.

“Não, não pares. É graça divina começar bem. Graça maior, persistir na caminhada certa. Manter o ritmo... Mas a graça das graças é não desistir. Podendo ou não podendo. Caindo, embora, aos pedaços, chegar até o fim...”.

(Até o fim, por Dom Hélder Câmara)

RESUMO

As zoonoses representam em torno de 75% das doenças infecciosas emergentes e reemergentes, sendo apontadas como um sério problema para a saúde pública mundial. Considerados agentes zoonóticos, os hantavírus e os arenavírus têm como reservatórios naturais roedores de diferentes espécies. A hantavirose é uma doença causada por diferentes genótipos do gênero *Orthohantavirus* e que, nas Américas, é reconhecida como síndrome pulmonar por hantavirus (SPH). Os arenavírus, gênero *Mammarenavirus*, família *Arenaviridae*, são agentes de doenças humanas de elevada letalidade como as febres hemorrágicas e as infecções do sistema nervoso central, como as meningites ocasionadas pelo vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV). A transmissão desses agentes zoonóticos aos seres humanos ocorre por contato direto, através da inalação de aerossóis contendo partículas virais procedentes de urina, fezes, secreções nasais e saliva de roedores infectados. Nesse contexto, os profissionais que trabalham com animais, entre eles os que atuam em instalações, constituem um grupo com potencial risco de infecção por estes agentes. A SPH e as infecções por arenavírus são consideradas subestimadas no Brasil, onde a investigação da circulação viral em profissionais da saúde é escassa ou inexistente. Diante do exposto e da necessidade de complementar a pesquisa sobre esses agentes zoonóticos que podem estar associados com doença ocupacional, este estudo teve como objetivo investigar a prevalência de infecção por hantavírus e pelo LCMV em profissionais de instalações de produção animal da Fiocruz/Rio de Janeiro, como parte de um projeto maior sobre saúde do trabalhador. Amostras de soro de 161 colaboradores foram testadas através do ensaio imunoenzimático (ELISA) *in house* para pesquisa de anticorpos da classe IgG anti-Araraquara (hantavírus) e anti-LCMV (arenavírus). Sororreatividade para hantavírus e LCMV foi detectada em 24,2% (39/161) e 1,2 % (2/161) das amostras, respectivamente. Os indivíduos do sexo masculino apresentaram 57% menos chance de infecção por hantavírus, com significância estatística ($p < 0,05$; teste X^2). Em relação à atividade, os trabalhadores que relataram contato direto com roedores e lagomorfos tiveram 61% menos chance de infecção por hantavírus que profissionais da instalação animal com atividade administrativa, sem significância estatística. Nos profissionais de contato indireto com animais ou ambientes, a chance de infecção por hantavírus mostrou-se 2.66 vezes maior do que nos profissionais com atividade administrativa dos setores não finalísticos, sem significância estatística. Entretanto, o programa foi incapaz de estimar associação entre as variáveis estudadas e a soroprevalência anti-LCMV, devido o baixo do número de profissionais reativos. Em conclusão, a soroprevalência encontrada sugere um contato prévio dos profissionais com hantavírus e LCMV. Este foi o primeiro estudo realizado no estado do Rio de Janeiro a relatar evidência sorológica em profissionais de instalação animal no estado. Os achados alertam para a relevância de pesquisas com profissionais de instalações animais, reforçando a necessidade de instituir medidas para vigilância dessas infecções zoonóticas de risco ocupacional.

Palavras-chave: Zoonoses. Hantavírus. Vírus da coriomeningite linfocítica. Instalação animal. Síndrome pulmonar por hantavírus.

ABSTRACT

Zoonoses are considered a serious problem for public health worldwide, and compromise 75% of emerging and reemerging infectious diseases. Hantaviruses and Arenaviruses are rodent-borne diseases that have as mainly natural reservoirs different species of rodents. Distinct genotypes of hantavirus, genus *Orthohantavirus*, are pathogenic agents of the hantavirus pulmonary syndrome (HPS) in the Americas. The arenavirus, genus *Mammarenavirus*, can cause highly lethal diseases such as hemorrhagic fevers and infections of the central nervous system such as meningitis caused by lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV). Humans are infected by inhalation of aerosolized excreta, saliva and nasal secretions from infected rodents. In this context, the professionals who handle animals, specially rodents, including those working in animal facilities, are a potential risk group of infection by these viral agents. The HPS and arenavirus infections are considered underestimated in Brazil, where is rarely or not investigated among health care workers. Additionally, the need for further research on these zoonotic agents that are also associated with occupational diseases, this study aimed to investigate the prevalence of hantavirus and LCMV infection in professional who works in animal production facilities of FIOCRUZ / Rio de Janeiro as part of a larger project on workers' health. Serum samples of 161 employees were tested by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for detection of IgG antibodies against Araraquara (hantavirus) and LCMV (arenavirus). The seroreactivity of hantavirus IgG and LCMV IgG was 24.2% (39/161) and 1.2% (2/161) respectively. The males have 57% less chance of hantavirus infection, with significance ($p < 0.05$, χ^2 test). Regarding the activity, workers who reported direct contact with rodents and lagomorphs have 61% less chance of hantavirus infection than professional that have administrative activity, without significance. In indirect contact with animals or professional environments, the chance of hantavirus infection was found to be 2.66 times higher than the professionals that have administrative activity of non-finalistic sectors, without significance. However, the statistic program was unable to estimate the association between variables and the anti-LCMV seroprevalence because of the low number of reactive professionals. In conclusion, seroprevalence suggests a previous contact of professionals with hantavirus and LCMV. This was the first study conducted in the state of Rio de Janeiro to report serologic evidence in animal installation professionals in the state. The findings draw attention to the relevance of research with professional who works in animal facilities, reinforcing the need of measures in the institute for monitoring these zoonotic infections as occupational risk.

Keywords: Zoonoses. Hantavirus. Lymphocytic choriomeningitis virus. Animal facilities. Hantavirus pulmonary syndrome.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de agentes zoonóticos associados com animais de laboratório e/ou silvestres	22
Figura 1. Exemplos de agentes zoonóticos associados com animais de laboratório e/ou silvestres (continuação)	23
Figura 2. Mapa global com a distribuição geográfica dos hantavírus clinicamente mais importantes	27
Figura 3. Representação esquemática dos hantavírus	30
Figura 4. Genótipos de hantavírus de patogenia desconhecida (azul) e patogênicos (vermelho), identificados no continente americano até 2010, e seus roedores reservatórios	31
Figura 5. Esquema do processo de infecção por hantavírus através da inalação de partículas virais	33
Figura 6. Árvore filogenética dos principais genótipos e seus reservatórios associados com os três principais grupos	35
Figura 7. Mapa global com a distribuição geográfica dos hantavírus identificados por grupos hospedeiros associados a reservatórios mamíferos	36
Figura 8. Diferentes genótipos dos hantavírus circulantes no Brasil, associados aos seus respectivos reservatórios	38
Figura 9. Estudos de anticorpos anti- <i>Hantavirus</i> em populações humanas com contato com animais e/ou exposição ocupacional no mundo: inquéritos sorológicos e casos de doença	46
Figura 9. Estudos de anticorpos anti- <i>Hantavirus</i> em populações humanas com contato com animais e/ou exposição ocupacional no mundo: inquéritos sorológicos e casos de doença (continuação)	47
Figura 9. Estudos de anticorpos anti- <i>Hantavirus</i> em populações humanas com contato com animais e/ou exposição ocupacional no mundo: inquéritos sorológicos e casos de doença (continuação)	48

Figura 10. Distribuição geográfica dos genótipos de <i>Mammarenavirus</i> patogênicos associados a doença humana e os principais reservatórios	49
Figura 10. Distribuição geográfica dos genótipos de <i>Mammarenavirus</i> patogênicos associados a doença humana e os principais reservatórios (continuação)	50
Figura 11. Representação esquemática dos arenavírus	53
Figura 12. Estudos de anticorpos anti-LCMV e/ou outros arenavírus em populações humanas com contato com animais e/ou exposição ocupacional no mundo: inquéritos sorológicos e casos de doença	60
Figura 12. Estudos de anticorpos anti-LCMV e/ou outros arenavírus em populações humanas com contato com animais e/ou exposição ocupacional no mundo: inquéritos sorológicos e casos de doença (continuação)	61
Figura 13. Distribuição das atividades dos profissionais no Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos, de acordo com o número de participantes e os setores (serviços)	66
Figura 13. Distribuição das atividades dos profissionais no Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos, de acordo com o número de participantes e os setores (serviços) (continuação)	67
Figura 13. Distribuição das atividades dos profissionais no Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos, de acordo com o número de participantes e os setores (serviços) (continuação)	68
Figura 14. Municípios de residência dos profissionais do ICTB no estado do Rio de Janeiro, incluídos no estudo	75
Figura 15. Distribuição da população quanto ao local de trabalho	76

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Distribuição, segundo a faixa etária e sexo dos profissionais que participaram do estudo73
- Tabela 2** - Sexo, idade, UF de nascimento e escolaridade da população em estudo e dos profissionais sororreativos para anticorpos anti-*Hantavirus*77
- Tabela 2** - Sexo, idade, UF de nascimento e escolaridade da população em estudo e dos profissionais sororreativos para anticorpos anti-*Hantavirus* (continuação)78
- Tabela 3** - Setor, trabalho no cargo atual (atividade funcional) e a necessidade de utilização de EPI da população em estudo e dos profissionais sororreativos anti-*Hantavirus*80
- Tabela 4** - Distribuição do número de profissionais e percentual, conforme o resultado sorológico IgG anti-*Hantavirus* e as variáveis do questionário aplicado ao grupo em estudo referente a contato com animais de produção e/ou utilização, roedores de estimação ou roedores silvestres81
- Tabela 4** - Distribuição do número de profissionais e percentual, conforme o resultado sorológico IgG anti-*Hantavirus* e as variáveis do questionário aplicado ao grupo em estudo referente a contato com animais de produção e/ou utilização, roedores de estimação ou roedores silvestres (continuação)82
- Tabela 4** - Distribuição do número de profissionais e percentual, conforme o resultado sorológico IgG anti-*Hantavirus* e as variáveis do questionário aplicado ao grupo em estudo referente a contato com animais de produção e/ou utilização, roedores de estimação ou roedores silvestres (continuação)83

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPV - Vírus *Amaparí*

AMRV/SOOV - Vírus *Amur/Soochong*

ANDV - Vírus *Andes*

ANJV - Vírus *Anajatuba*

ARAV - Vírus *Araraquara*

BAYV – Vírus *Bayou*

BD - Banco de Dados

BPL - Boas Práticas de Laboratório

CASV – Vírus *Castelo dos Sonhos*

CDC - *Center for Disease Control and Prevention* (Centro de Controle de Doenças e Prevenção)

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

CHOV – Vírus *Choclo*

CHPV – Vírus *Chapare*

CPXV – Vírus *Cupixi*

DO - Densidades ópticas

DOBV – Vírus *Dobrava-Belgrade*

ELISA - *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (Ensaio imunoenzimático)

EPI - Equipamento de Proteção Individual

EUA - Estados Unidos da América

FELASA - *Federation of European Laboratory Animal Science Associations* (Federação Europeia das Associações de Ciência em Animais de Laboratório)

FH - Febre Hemorrágica

FHB - Febre Hemorrágica Brasileira

FHSR - Febre Hemorrágica com Síndrome Renal

FHVs - Febres Hemorrágicas Virais

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz

FLEV – Vírus *Flexal*

GTOV – Vírus *Guanarito*

HTNV - Vírus *Hantaan*

ICTB - Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos

ICTV - *International Committee on Taxonomy of Viruses* (Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus)

IC – Intervalo de Confiança

ID - Identificação Interna (número de registro)

IgG - Imunoglobulina G

IOC - Instituto Oswaldo Cruz

JABV - Vírus *Jabora*

JUNV - Vírus *Junín*

JUQV - Vírus *Juquitiba*

LANV – Vírus *Laguna Negra*

LASV - Vírus *Lassa*

LATV - Vírus *Latino*

LCM - Coriomeningite Linfocítica

LCMV - Vírus da Coriomeningite Linfocítica

LHR - Laboratório de Hantavíroses e Rickettsioses

LCR - Líquido Cefalorraquidiano

LUJV – Vírus *Lujo*

MACV – Vírus *Machupo*

MG - Minas Gerais

OLVV – Vírus *Oliveros*

OMS - Organização Mundial da Saúde

ORNV – Vírus *Oran*

PBS / PBST - Tampão fosfato salino (*Phosphate-buffered saline*)

PHV - Vírus *Prospect Hill*

PUUV - Vírus *Puumala*

RIMEV - Vírus *Rio Mearim*

RIMEV - Vírus *Rio Mamore*

RJ - Rio de Janeiro

RT-PCR – *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction* (Reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa)

SABV - Vírus *Sabiá*

SANGV – Vírus *Sangassou*

SARA - Síndrome da Angústia Respiratória Aguda

SCPH - Síndrome Cardio-Pulmonar por Hantavírus

SEOV - Vírus *Seoul*

SNV - Vírus *Sin Nombre*

SPH - Síndrome Pulmonar por Hantavírus

TACV - Vírus *Tacaribe*

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

THAIV - Vírus da *Tailândia*

TULV - Vírus *Tula*

WWAV – Vírus *Whitewater Arroyo*

LISTA DE SÍMBOLOS

% - Percentual

°C - Grau Celsius

≥ - Maior ou igual a

<- Menor

nm - Nanômetros

≅ - Aproximadamente igual

rpm - Rotações por minuto

mL - Milímetros

μL - Microlitros

C (©) - *Copyright*

R (®) - Registrado

pH - Potencial hidrogeniônico

X² - Teste do qui-quadrado

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
1.1 Considerações gerais	21
1.2 Hantavírus	24
1.2.1 Breve histórico	25
1.2.1.1 Hantavírus no Velho Mundo	25
1.2.1.2 Hantavírus no Novo Mundo	27
1.2.2 Etiologia	29
1.2.3 Epidemiologia	32
1.2.3.1 Transmissão	32
1.2.3.2 Reservatórios	34
1.2.4 Síndrome pulmonar por hantavírus no Brasil	37
1.2.5 Diagnóstico laboratorial	39
1.2.6 Medidas preventivas e de controle	40
1.2.7. Hantavírus como doença ocupacional com ênfase nos profissionais que manuseiam animais	41
1.3 Arenavírus	49
1.3.1 Breve Histórico	51
1.3.2 Etiologia	52
1.3.3 Epidemiologia do vírus da coriomeningite linfocítica	54
1.3.3.1 Transmissão	54
1.3.3.2 Reservatórios	55
1.3.4 Diagnóstico laboratorial da coriomeningite linfocítica	56

1.3.5 Medidas preventivas e de controle para LCMV	56
1.3.6 Coriomeningite linfocítica como doença ocupacional com ênfase nos profissionais que manuseiam animais	57
2. JUSTIFICATIVA	61
3. OBJETIVOS	63
3.1 Objetivo geral	63
3.2 Objetivos específicos	63
4. MATERIAIS E MÉTODOS	64
4.1 Desenho do estudo	64
4.2 Local do estudo	65
4.3 População do estudo	66
4.4 Coleta de material biológico e envio para diagnóstico laboratorial	69
4.5 Testes sorológicos	69
4.5.1 Pesquisa de anticorpos anti- <i>Hantavirus</i>	69
4.5.2 Pesquisa de anticorpos anti- <i>Mammarenavirus</i> (LCMV)	70
4.6 Análise estatística	72
4.7 Confecção dos laudos e da nota técnica	72
4.8 Considerações éticas	73
5. RESULTADOS	72
5.1 Perfil da população em estudo	73
5.2 Características dos profissionais com evidência sorológica de infecção por hantavírus	76
5.3 Características dos profissionais com evidência sorológica de infecção por LCMV	85

5.4 Restituição dos laudos e da nota técnica	86
6. DISCUSSÃO	87
6.1 Soroprevalência de IgG anti- <i>Hantavirus</i>	89
6.2 Soroprevalência de IgG anti-LCMV	96
7. CONCLUSÕES	99
8. PERSPECTIVAS	99
9. REFERÊNCIAS	100
APÊNDICE A - Dados das amostras reagentes dos profissionais dos diferentes setores, incluídos nesse estudo	117
ANEXO 1 - Questionário aplicado aos colaboradores do ICTB/CECAL participantes do projeto “Avaliação da condição de saúde dos profissionais e da qualidade sanitária dos animais do ICTB/CECAL – FIOCRUZ, RJ”	121
ANEXO 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	126
ANEXO 3 - <i>Folder online</i> de Comunicação Interna	130
ANEXO 4 - Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos	132
ANEXO 5 - Laudo Programa ICTB com Saúde	134
ANEXO 6 - Nota Técnica Nº 001/2018 (27/04/2018) / LHR	138

1. INTRODUÇÃO

1.1 Considerações gerais

Na elaboração de um Programa de Saúde Profissional é fundamental que uma instituição planeje estratégias para manter seus profissionais - trabalhadores, estagiários, equipe de apoio e demais prestadores de serviços -, treinados e capacitados continuamente, especialmente quando envolvidos em atividades com exposição ao risco de transmissão de agentes zoonóticos (LEMOS, 2010). Neste contexto é de grande importância o conhecimento dos componentes da cadeia epidemiológica das doenças, como agentes etiológicos, reservatórios, hospedeiros susceptíveis e mecanismos de transmissão (VASCONCELOS, 2003; LAPCHIK; ZECHINATTI, 2009).

As zoonoses são doenças ou infecções transmissíveis que circulam entre os seres humanos e animais vertebrados (LEMOS, 2011), sendo consideradas como um sério problema para a saúde pública mundial (KAHN, 2006). De acordo com Chomel e colaboradores (2007), cerca de 75% das doenças infecciosas emergentes e reemergentes tem origem zoonótica, especialmente as infecções virais. Dessa forma, as estratégias de controle e prevenção, além de inovadoras, devem ser um trabalho em conjunto de diferentes profissionais da área da saúde (KAHN, 2006).

A transmissão dessas zoonoses podem ocorrer de forma indireta (i), através da picada de vetores artrópodes, ou diretamente (ii) pelo contato com secreções ou tecidos dos animais, assim como pela inalação de aerossóis contendo agentes infecciosos (BATTELLI, 2008; LEMOS, 2011).

No relatório publicado no Boletim da Sociedade de Mastozoologia (LEMOS, 2011) o autor enfaticamente comenta sobre a necessidade dos profissionais que trabalham com captura e processamento de animais silvestres, assim como profissionais envolvidos com agentes causadores de zoonoses, sejam treinados em práticas adequadas de biossegurança e tenham informações sobre sinais e sintomas das possíveis zoonoses a que estão expostos. Em adição, o

mesmo autor reforça a importância da imunização da equipe, da coleta de sangue dos profissionais antes do início de suas atividades para comparação periódica ou eventual no caso de relato de adoecimento que possa estar associado com a atividade laboral (infecção febril após contato com animais). De fato, essas medidas são de grande relevância para o controle e prevenção dos riscos de infecções ocupacionais por agentes zoonóticos.

A qualidade da saúde é fator essencial para a atuação dos profissionais de instalações animais, que podem representar um grupo de risco para algumas doenças ocupacionais, considerando o grupo e a espécie dos animais (Figura 1). O potencial de infecção desses trabalhadores se deve principalmente pela exposição a aerossóis, acidentes com arranhadura, mordeduras de animais e contato com excretas (VASCONCELOS, 2003; LAPCHIK; ZECHINATTI, 2009).

Um importante e frequente problema observado no diagnóstico das doenças de origem zoonótica ocorre pelo fato da maioria dos animais reservatórios não apresentar sinais clínicos quando infectados, contribuindo, assim, como uma relevante fonte de infecção para o homem (CUBAS, 1996).

Figura 1 – Exemplos de agentes zoonóticos associados com animais de laboratório e/ou silvestres

Animal	Agente zoonótico
Roedores (rato, camundongo, cobaia e hamster) e lagomorfos (coelho).	Vírus da Coriomeningite Linfocítica*; Hantavirus**; <i>Leptospira</i> spp.; <i>Salmonella</i> spp.; Dermatophytes; <i>Campylobacter</i> spp. ; <i>Cryptosporidium</i> spp.; <i>Giardia</i> spp.; <i>Hymenolepisnana</i> .
Ovinos, caprinos e bovinos.	Poxvírus; <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Leptospira</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Cryptosporidium</i> spp.

Figura 1 – Exemplos de agentes zoonóticos associados com animais de laboratório e/ou silvestres **(continuação)**

Animal	Agente zoonótico
Primatas não humanos	<i>Herpesvirus simiae</i> ; Monkeypox; Citomegalovírus; Vírus da raiva; Vírus da hepatite A; Vírus Ebola; Vírus Marburg; <i>Campylobacter</i> spp.; <i>Mycobacterium</i> spp.; <i>Salmonella</i> spp.; <i>Shigella</i> spp.; <i>Yersinia</i> spp..

* Frequência rara em camundongos de laboratório e esporádica em camundongos silvestres, principais reservatórios. Ratos apresentam natural resistência. ** Frequência rara em roedores de laboratório e comum em roedores silvestres de algumas áreas.

Fonte: SEWELL, 1995; LEMOS, 2014; CHARLES RIVER, 2018b.

Febres hemorrágicas virais (FHV) é um termo utilizado para um grupo de doenças causadas por mais de 25 vírus de quatro famílias virais (*Flaviviridae*, *Arenaviridae*, *Bunyaviridae*- atual *Hantaviridae*- e *Filoviridae*), caracterizadas como distúrbios sistêmicos envolvendo febre aguda, uma série de sintomas e sinais inespecíficos que podem evoluir para hemorragia e choque. Todos são vírus RNA fita simples, envelopados e que se encontram distribuídos geralmente em áreas onde se encontram os seus reservatórios naturais, geralmente vertebrados (roedores e/ou morcegos) ou vetor artrópode (mosquitos e/ou carrapatos) (BAUSCH; KSIAZEK, 2002; CÂMARA; CARVALHO, 2015). Alguns reservatórios ainda precisam ser confirmados epidemiologicamente, como no caso dos vírus da família *Filoviridae* que demonstram ter como reservatório morcegos frugívoros (CAMARA; CARVALHO, 2015).

Entre as FHV endêmicas nas Américas estão as (i) flavivirose (febre amarela e febre hemorrágica (FH) da dengue), (ii) arenavirose (FH do Novo Mundo) e (iii) hantavirose (síndrome pulmonar por hantavírus - SPH - e febre hemorrágica com síndrome renal - FHRS) (BAUSCH; KSIAZEK, 2002).

A expressão “robovírus” (*rodent-borne viruses*) é utilizada para denominar um grupo heterogêneo de vírus, os hantavírus e os arenavírus que ocasionalmente são transmitidos ao homem por roedores, seus reservatórios naturais (GEGUNDEZ;

LLEDÓ, 2005; LEVINSON, 2014). Trabalhadores com exposição frequente a roedores silvestres em áreas endêmicas de FHV's são considerados profissionais com maior risco de infecção por hantavírus e arenavírus, como mastozoólogos, trabalhadores agrícolas ou da agroindústria, médicos veterinários, biólogos, agentes de controle da peste, técnicos de resgate de fauna, entre outros (BRASIL, 2013).

Existem poucos estudos sobre evidência sorológica de infecções causadas por hantavírus e arenavírus, não somente na população geral, mas também em profissionais que manuseiam roedores, seus reservatórios naturais. Vasconcelos, em sua publicação em 2003, reforça a preocupação entre os profissionais da saúde e áreas afins, entre eles, especialmente os médicos veterinários, quanto ao risco de contato com os animais e alguns patógenos zoonóticos, entre eles, leptospira, brucela e toxoplasma, por exemplo, que podem causar doenças ocupacionais. Assim, mesmo sem fazer qualquer referência a hantavírus e arenavírus, o autor reforça a importância de se elaborar programas de saúde que contenham informações sobre os fatores que possibilitam a ocorrência e disseminação das diferentes zoonoses, contribuindo não somente para a melhoria da saúde do trabalhador, mas também para o fornecimento de dados estatísticos e epidemiológicos, essenciais para a tomada de decisões quanto às medidas importantes de biossegurança, prevenção e de controle.

1.2 Hantavírus

Os hantavírus são agentes causadores de zoonoses de grande distribuição mundial, cuja infecção no homem manifesta-se sob diferentes formas clínicas: (i) FHSR do Velho Mundo, prevalente na Ásia e Europa, e (ii) SPH do Novo Mundo, também descrita como síndrome cardiopulmonar por hantavírus (SCPH), após a caracterização dos primeiros casos com comprometimento cardíaco na América do Sul (FIGUEIREDO et al., 2000; KLEMPA et al., 2013; LEE, 1988; LEE; LEE, 1976; LEE et al., 1978; ROSA, 2008; SANTOS; GARRETT, 2005; VAHERI et al., 2013).

A FHSR é um grupo de zoonoses causadas por hantavírus caracterizada por ser uma doença febril aguda que pode estar associada com manifestações hemorrágicas e comprometimento renal, com uma letalidade que pode atingir taxas de 5% a 10% (SCHMALJOHN; NICHOL, 2007; WATSON et al., 2014). Quanto à SPH, restrita às Américas, é considerada uma doença emergente que se apresenta também como uma doença febril aguda inespecífica. Após a inalação das partículas virais, com um período de incubação que varia de 3 a 60 dias, com média de 5 semanas (BRASIL, 2017), o paciente pode apresentar uma variedade de manifestações clínicas, desde formas assintomáticas ou oligossintomáticas até a casos clínicos mais graves com extenso comprometimento pulmonar associado com insuficiência respiratória aguda e alteração cardiovascular com elevada taxa de letalidade, de 40% a 60% (GUIMARÃES et al., 2013; LEMOS; SILVA, 2013). De uma forma geral o diagnóstico inicial da infecção é baseado nas informações clínicas e epidemiológicas com a rotineira confirmação laboratorial a partir de testes sorológicos e raramente molecular. Posteriormente, diante da presença de manifestações pulmonares em pacientes com FHSR e comprometimento renal em casos de SPH, tem se observado a tendência de uniformizar a nomenclatura para hantavirose (RASMUSON, 2011).

1.2.1 Breve histórico

1.2.1.1 Hantavírus no Velho Mundo

Os primeiros relatos de doenças infecciosas hemorrágicas com comprometimento renal que foram associados, posteriormente, a FHSR data do século XX (1913 e 1934) em países europeus e asiáticos. Ao longo dos anos as doenças associadas à FHSR receberam diferentes denominações como nefrose nefrite hemorrágicas da União Soviética, FH da China, nefropatia epidêmica na Escandinávia, FH epidêmica na Europa Oriental, entre outras. Denominada como FH coreana, a hantavirose foi reconhecida mundialmente pela primeira vez em 1951, durante a guerra da Coreia (1950-1953), quando soldados das Nações Unidas foram acometidos de doença febril aguda com manifestações hemorrágicas (NICHOL,

2001; FIGUEIREDO et al., 2000; LEE, 1988; LEE; LEE, 1976; LEE et al., 1978; ROSA, 2008; SANTOS; GARRETT, 2005).

Somente nos estudos realizados por Lee e Lee (1976) o agente etiológico foi isolado pela primeira vez a partir do tecido pulmonar de roedores silvestres, a espécie *Apodemus agrarius coreae*, capturados às margens do Rio Han na Coreia. O autor associou o vírus à FH da Coreia que recebeu a nomenclatura de vírus *Hantaan* (HTNV). Subsequentemente, outras pesquisas mostraram relação de novos genótipos associados às infecções ocorridas na Europa e Ásia, como os vírus *Puumala* (PUUV), presente no roedor *Chlethrionomys glareolus*, e os genótipos *Seoul* (SEOV) e HTNV, ambos isolados principalmente de roedores do gênero *Rattus* (Figura 2) (LEE, 1988; LEE; LEE, 1976; LEE et al., 1978; LEE; BAEK; JOHNSON, 1982; ROSA, 2008).

A presença de ciclo urbano do HTNV foi demonstrada em estudo realizado no continente asiático, onde ratos capturados em cidades coreanas, incluindo a cidade de Seoul, identificaram anticorpos séricos em roedores das espécies *Rattus norvegicus* e *Rattus rattus*, com prevalência de 13% e 11%, respectivamente. Considerando que os roedores reservatórios se encontram mundialmente dispersos, os autores sugeriram que o HTNV estaria amplamente distribuído nos centros urbanos (LEE; BAEK; JOHNSON, 1982). De fato, em um estudo desenvolvido posteriormente por Zou e colaboradores foi possível identificar não apenas a diversidade do HTNV, mas também o isolamento e caracterização viral em *R. norvegicus* e *Rattus nitidus* naturalmente infectados na China (ZOU et al., 2008). Posteriormente outro genótipo, potencialmente de distribuição mundial, associado aos reservatórios *R. norvegicus* e *R. rattus* foi identificado e que passou a ser denominado SEOV. Encontrado em roedores silvestres e / ou urbanos na Europa (Reino Unido, França e Bélgica), Ásia (Vietnã, Coreia do Sul e China) e América (EUA, Argentina e Brasil), estudos desenvolvidos têm demonstrado a circulação do SEOV em roedores urbanos de estimação. No continente europeu e asiático ele está associado a formas graves de FHSR, com mortalidade aproximadamente igual a 2% (COSTA et al., 2014; HEYMAN et al., 2004; HEYMAN et al., 2009; LUNDKVIST et al., 2013; MACÉ et al., 2012; PADULA et al., 2010; PLYUSNINA et al., 2012; YANAGIHARA, 1990). O primeiro relato da doença em

gestantes ocorreu em outubro de 2012, cujo quadro clínico pode assemelhar-se a outras patologias e achados laboratoriais da gravidez (MACÉ et al., 2012).

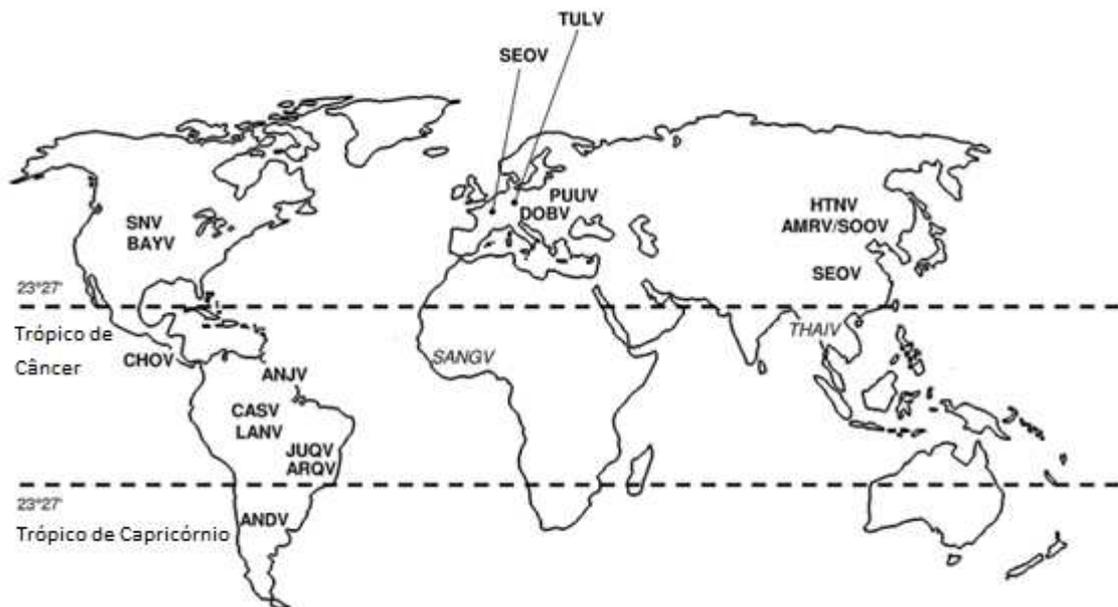


Figura 2. Mapa global com a distribuição geográfica dos hantavírus clinicamente mais importantes (marcação das margens da zona tropical). Em negrito, os vírus foram demonstrados em pacientes através de análises sorológicas e moleculares; Em itálico, vírus indicados apenas por métodos sorológicos. AMRV / SOOV, vírus *Amur/Soochong* (Coreia, Rússia e China); ANJV, vírus *Anajatuba* (Brasil); ANDV, vírus *Andes* (Argentina e Chile); ARAV, vírus *Araraquara* (Brasil); BAYV, vírus *Bayou* (EUA); CASV, vírus *Castelo dos Sonhos* (Brasil); CHOV, vírus *Choclo* (Panamá); DOBV, vírus *Dobrava-Belgrade* (Europa Central, do Leste e do Sul); HTNV, vírus *Hantaan* (Ásia, em particular China e Coreia); JUQV, vírus *Juquitiba* (Brasil); LANV, vírus *Laguna Negra* (Brasil); PUUV, vírus *Puumala* (Europa); SANGV, vírus *Sangassou* (Guiné); SEOV, vírus *Seoul* (Coreia, China e provavelmente mundial); SNV, vírus *Sin Nombre* (EUA); THAIV, vírus da *Tailândia* (Tailândia, Camboja, Índia); TULV, vírus *Tula* (Europa Central). (Adaptado de KRUGER et al., 2015).

1.2.1.2 Hantavírus no Novo Mundo

Antes mesmo dos primeiros casos confirmados da SPH nos Estados Unidos, diversos estudos já apontavam para a presença de hantavírus nas

Américas. Entre 1982 e 1983, estudos demonstraram a presença de anticorpos anti-hantavírus em *R. norvegicus* em diferentes regiões do Brasil (Belém, São Paulo e Recife) e na Argentina (Buenos Aires), indicando a distribuição de hantavírus na região urbana. Embora sem qualquer relato de infecção humana, em 1983 foi isolado o primeiro hantavírus na América do Sul, a partir das vísceras de um roedor da espécie *R. norvegicus*, capturado no Brasil. As análises realizadas demonstraram similaridade do vírus identificado com outro vírus isolado em ratos domésticos nos Estados Unidos da América (EUA), SEOV, e totalmente distinto do protótipo HTNV (LEE, 1988; LEDUC et al., 1985; LEMOS E SILVA, 2013). Em 1984, nos EUA, anticorpos foram identificados de roedores silvestres (*Microtus pennsylvanicus*) capturados em Prospect Hill com a subsequente caracterização do vírus *Prospect Hill* (PHV) (LEE, 1988; LEE et al., 1985; LEMOS; SILVA, 2013; YANAGIHARA et al., 1985).

Contudo a SPH só foi identificada pela primeira vez no mundo em 1993, com a ocorrência de um surto de uma doença desconhecida caracterizada por insuficiência respiratória aguda num povoado indígena, em *Four Corners* sudoeste dos EUA, causada por um novo genótipo de hantavírus, até então desconhecido, o vírus *Sin Nombre* (SNV) (CDC, 1993; NICHOL et al., 1993).

No mesmo ano (1993), foram confirmados os primeiros casos clínicos no Brasil, num surto em uma área rural de São Paulo, no município de Juquitiba, denominado vírus *Juquitiba* (JUQV). Em 1995 e 1996, foram identificados em novos casos da doença os genótipos *Castelo dos Sonhos* (CASV) e *Araraquara* (ARAV) respectivamente (Figura 2). O primeiro no estado do Mato Grosso observado num vilarejo de mesmo nome, e o segundo na região sudoeste de São Paulo, nas cidades de Araraquara e Franca (CDC, 1993; DE OLIVEIRA et al., 2014c; JOHNSON et al., 1999; NICHOL et al., 1993; SANTOS; GARRETT, 2005; SUZUKI et al., 2004; TRAVASSOS DA ROSA, 2008).

Posteriormente, além do Brasil, casos de SPH assim como novas espécies e genótipos de hantavírus, associados ou não com doença humana, foram identificados em outros países do continente americano, especialmente na Argentina, Canadá, Chile, Panamá, Paraguai e Uruguai (CDC, 1993; DE OLIVEIRA

et al., 2014c; NICHOL et al., 1993; SANTOS; GARRETT, 2005; TRAVASSOS DA ROSA, 2008).

1.2.2 Etiologia

A ordem *Bunyvirales*, classificada recentemente pelo *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV), é composta por nove famílias virais, entre elas a família *Hantaviridae*, que atualmente é constituída por um único gênero denominado *Orthohantavirus*. Devido às propriedades moleculares e sorológicas entre os membros, o gênero é composto por 41 espécies, associadas às síndromes clínicas e/ou aos seus reservatórios naturais (BRIESE et al., 2016). Os hantavírus são vírus esféricos, com diâmetro de 80 a 120 nm, envelopados com dupla camada lipídica. O genoma é constituído por uma molécula de RNA de fita simples circular, polaridade negativa e trissegmentado (Figura 3). Os três segmentos do gene, denominados de L (*large* / grande \cong 6.500 nucleotídeos), M (*medium* / médio \cong 3.600 a 3.800 nucleotídeos) e S (*small* / pequeno \cong 1.700 a 2.100 nucleotídeos), possuem sequências de nucleotídeos complementares nas extremidades. Os segmentos codificam L uma RNA polimerase viral, M o precursor das glicoproteínas G1 e G2 do envelope e S a proteína N do nucleocapsídeo (BRIESE et al., 2016; SCHMALJOHN; HOOPER, 2001; LEMOS; SILVA, 2013; NICHOL et al., 1993; VAHERI et al., 2013).

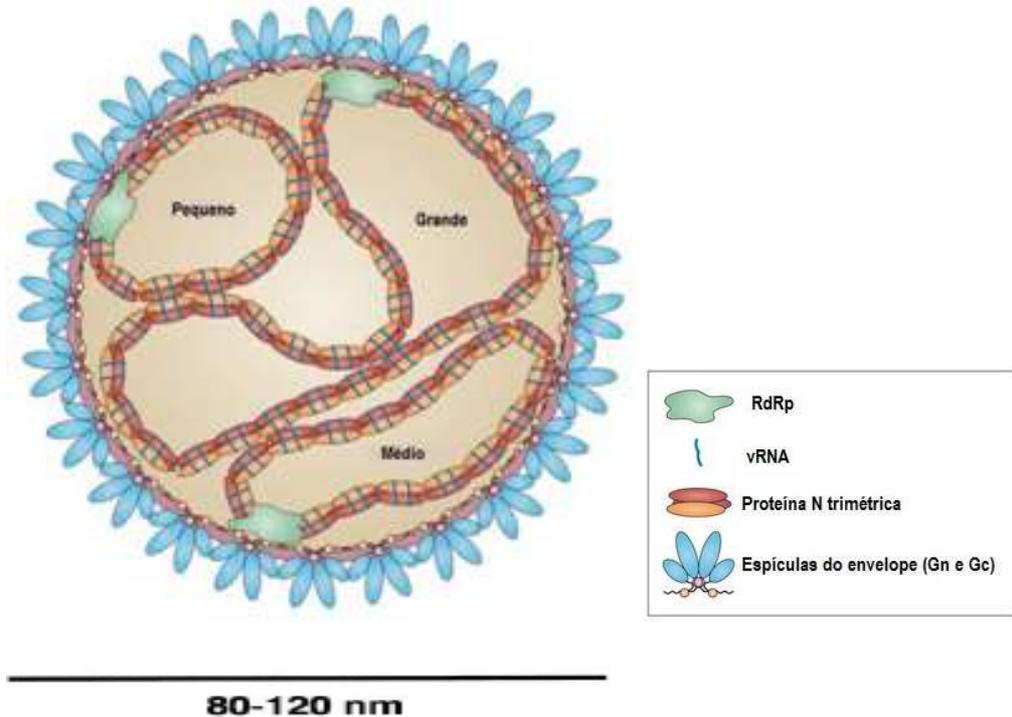


Figura 3. Representação esquemática dos hantavírus. Os três segmentos genômicos (Pequeno, Médio e Grande), que são complexados com a proteína do nucleocapsídeo. A parte externa do vírus consiste em espículas do envelope que compreendem quatro unidades de cada glicoproteína (Gn e Gc). O genoma viral é replicado e transcrito por uma RNA polimerase dependentes de RNA (RdRp). (Adaptado de VAHERI et al., 2013).

Existem dois grupos de hantavírus no continente americano: (i) um associado à infecção em roedores silvestres, sem evidência de doença humana, como os hantavírus *Rio Mearim* (RIMEV) e *Jabora* (JABV) no Brasil e (ii) outro relacionado como agentes causadores da SPH, como ARAV (*reservatório Necromys lasiurus*), *Laguna Negra* (LANV) (*Calomys laucha*), CASV (*Oligoryzomys utiaritensis*), *Anajatuba* (ANJV) (*Oligoryzomys fornesi* ou *O. mattogrossae*) e JUQV (*reservatório Oligoryzomys nigripes*) (Figura 4) (BRASIL, 2017; OLIVEIRA et al., 2009; PEREIRA et al., 2007; TRAVASSOS DA ROSA, 2008).

O SEOV que possivelmente está relacionado às epidemias que foram identificadas inicialmente em ratos de laboratório na Ásia e na Europa (LEDUC et al., 1986), é outro genótipo que deve ser considerado importante nas Américas principalmente por sua circulação cosmopolita em roedores urbanos. Até o momento não foi identificado FHSR no continente americano ou SEOV associado à SCPH na

América (PADULA et al., 2010; VAHERI te al., 2013; YANAGIHARA, 1990). Entretanto, uma pesquisa realizada, em 2010, com roedores urbanos do gênero *Rattus*, identificou a prevalência desse genótipo em território brasileiro (COSTA et al., 2014), incluindo informações sorológicas de um inquérito realizado em 1998 em Salvador.

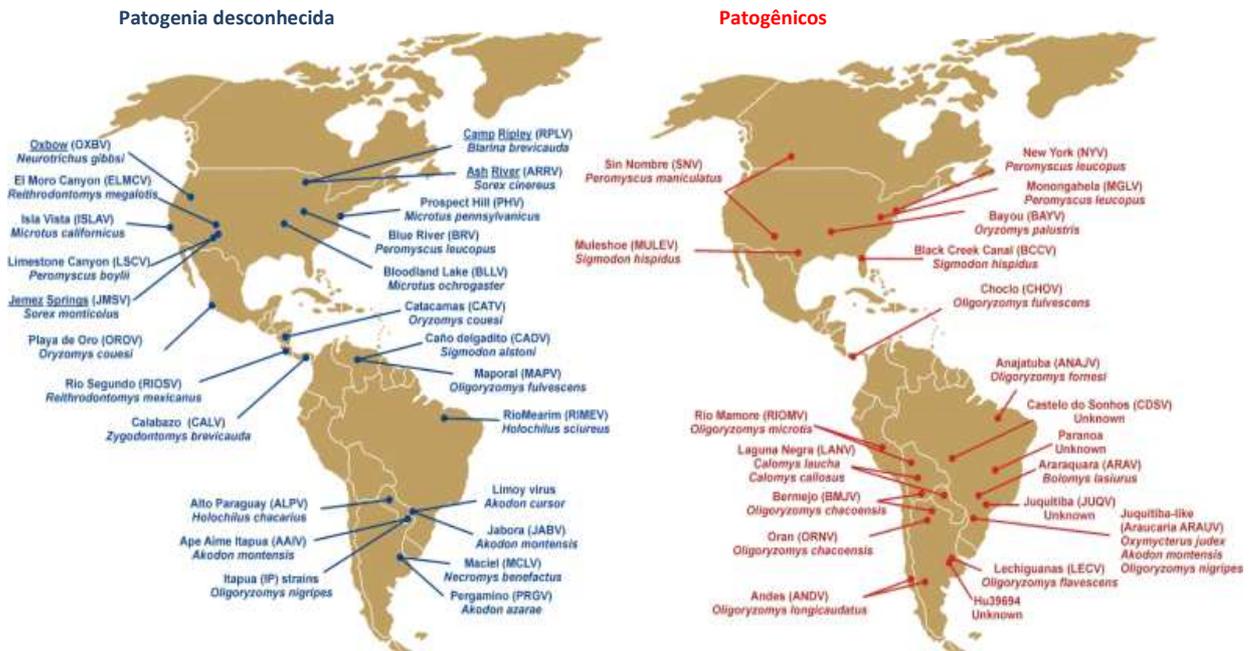


Figura 4. Genótipos de *Hantavirus* de patogenia desconhecida (azul) e patogênicos (vermelho), identificados no continente americano até 2010, e seus roedores reservatórios.

(Adaptado de HJELLE E TORRES-PÉREZ, 2010).

1.2.3 Epidemiologia

1.2.3.1 Transmissão

Os hantavírus são eliminados em grande concentração na saliva, fezes e, principalmente, na urina dos roedores. A transmissão mais frequentemente associada ao homem ocorre através da inalação acidental de partículas virais presentes em aerossóis formados a partir das excretas e secreções de roedores infectados (Figura 5). Assim, a maioria dos indivíduos acometidos pela hantavirose atua em atividades rurais, tais como fazendeiros, engenheiros agrônomos, biólogos, geólogos e veterinários, muitas vezes manuseando estes mamíferos. Curiosamente, muitos destes profissionais apresentam anticorpos anti-*Hantavirus*, mesmo sem relatada doença, podendo ser considerada, assim, uma doença de caráter profissional (BRASIL, 2013; BRASIL, 2017; FERREIRA, 2003; LEMOS, 2011; LEMOS, 2014).

Além da transmissão por via aérea, profissionais que manuseiam animais devem estar atentos para as outras vias potenciais de infecção descritas, mas pouco frequentes, mais em ambientes laboratoriais que incluem (i) transmissão percutânea a partir de mordeduras ou da pele não íntegra (escoriações cutâneas), (ii) contato das mucosas (boca, conjuntival ou nariz) com vírus presentes em mãos, alimentos ou outros materiais contaminados e (iii) transmissão inter-humana, que foi relatada excepcionalmente apenas com o vírus *Andes* (ANDV) na Argentina e no Chile e os profissionais de saúde foram à população de maior risco de infecção (BRASIL, 2017; CDC, 1994; LEE et al., 1981; LEMOS; SILVA, 2013; VAHERI et al., 2013; WELLS et al., 1997).

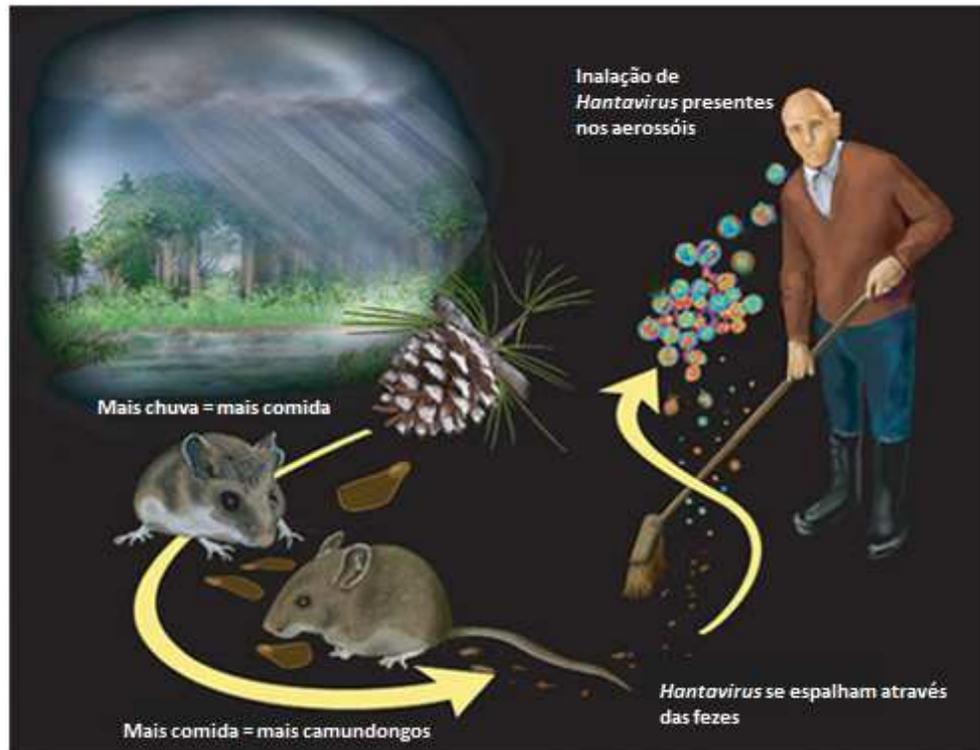


Figura 5. Esquema do processo de infecção por hantavírus através da inalação de partículas virais. O aumento das chuvas leva a um aumento na disponibilidade de alimentos. Como consequência há um aumento na quantidade de roedores silvestres que podem estar infectados por hantavírus. Estes roedores assintomáticos eliminam as partículas virais na urina e/ou fezes. Do contato com os seres humanos aerossóis contendo essas partículas virais dos excrementos secos, quando inalados, podem infectar o ser humano e/ou roedores.

Adaptado de: Coordenação de informação estratégia em vigilância em saúde (<https://cievsrio.wordpress.com/2012/03/02/alerta-para-hantavirose-na-america-latina/>)

A SPH foi inicialmente descrita nos EUA. Apesar disso o continente norte americano apresenta um número menor de casos da síndrome, comparado às ocorrências de casos em território argentino, brasileiro e chileno (PINCELLI et al., 2003).

A ocorrência de casos de SPH está associada à biologia dos reservatórios e à variação na densidade populacional de roedores, devido à competição interespecífica e predatória, mudanças climáticas, entre outros fatores (BRASIL, 2013; LEMOS; SILVA, 2013).

No homem, o período de transmissibilidade dos hantavírus não é conhecido, embora seja sugerido que ocorram alguns dias que antecedem o surgimento dos sinais e sintomas, período no qual uma maior viremia tem sido observada (BRASIL, 2017).

1.2.3.2 Reservatórios

Os principais reservatórios dos hantavírus associados à doença humana, seja FHSR ou SPH, são roedores silvestres da ordem Rodentia, famílias Muridae (subfamília Murinae) e Cricetidae (subfamílias Arvicolinae e Sigmodontinae) (BRASIL, 2017; FULHORST et al., 2007; LEE et al., 1981; LEMOS; SILVA, 2013; TRAVASSOS DA ROSA, 2008; TRAVASSOS DA ROSA et al., 2013). É pertinente considerar que há milhões de anos os roedores murídeos estão presentes nas Américas, fato comprovado por estudos fósseis (TRAVASSOS DA ROSA, 2008) e que no continente americano as hantavíroses estão relacionadas com os roedores das subfamílias Sigmodontinae e Neotominae, ambos da família Cricetidae (FULHORST et al., 2007). Mais recentemente, como reportado na revisão realizada por Oliveira e colaboradores, em 2015, diversos estudos têm demonstrado a presença de outros hantavírus em quirópteros e insetívoros, mas que até a presente data, sem correlação com doença humana (Figura 6). Assim, apesar dos roedores silvestres serem apontados como os principais reservatórios de hantavírus, estudos recentes tem comprovado que outros mamíferos podem atuar como reservatórios e reforçam a possibilidade de transmissão interespecífica (VAHERI et al., 2013; KLEMPA et al., 2013).

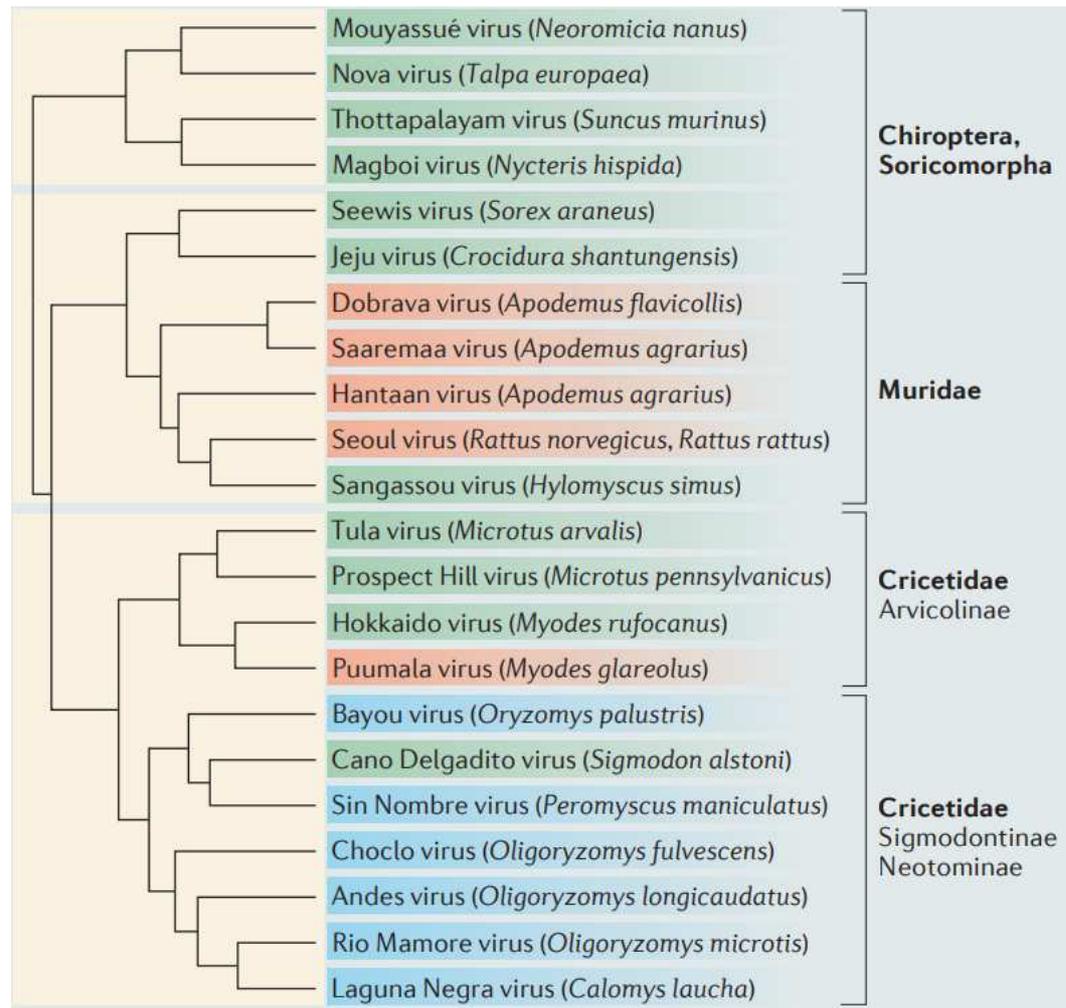


Figura 6. Árvore filogenética dos principais genótipos e seus reservatórios associados com os três principais grupos. Em verde estão os vírus que até o momento não foram relacionados com doença no ser humano. Marcados de vermelho os hantavírus causadores da FHSR (continente europeu e asiático). Destacados em azul os vírus responsáveis pela SPH nas Américas. (Fonte: VAHERI et al., 2013).

Por fim, ainda neste contexto, a análise genética tem demonstrado similaridade entre hantavírus Soricomorpha com vírus patogênicos da família Muridae, sugerindo que esses genótipos tenham co-evoluído filogeneticamente com seus hospedeiros, modificando seus reservatórios de roedores para musaranhos (VAHERI et al., 2013). Recentemente, outros pequenos mamíferos, além de musaranhos, foram identificados como reservatórios de diferentes genótipos de hantavírus, como morcegos e toupeiras (Figura 7) (GUO et al., 2013; VAHERI et al., 2013; KLEMPA et al., 2013).

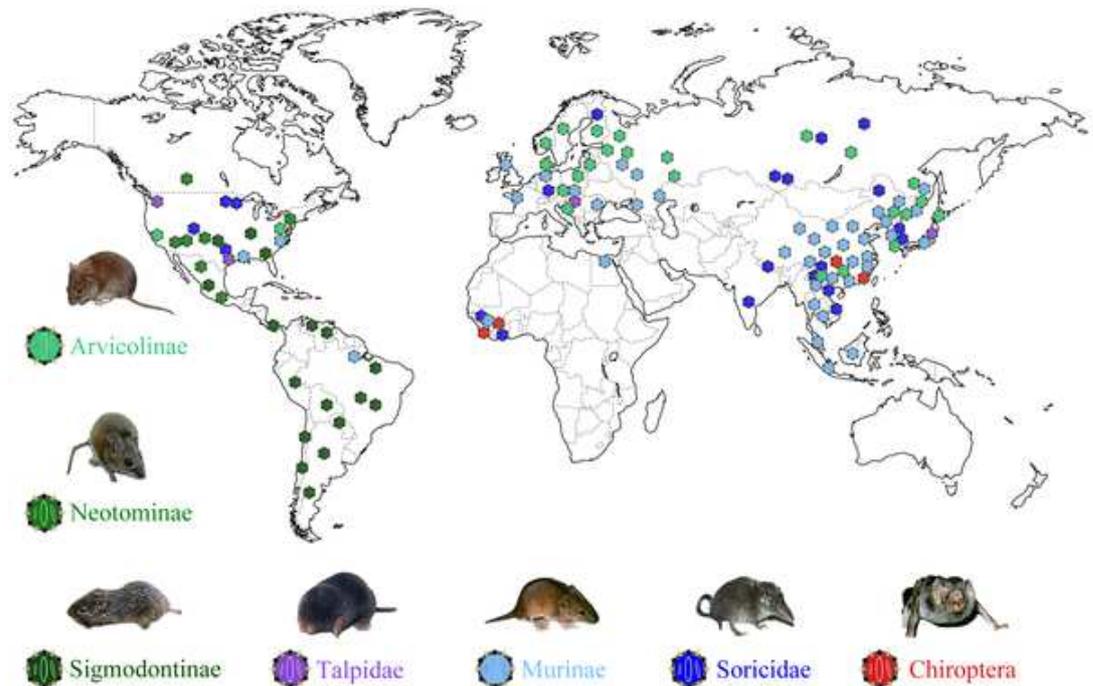


Figura 7. Mapa global com a distribuição geográfica dos hantavírus identificados por grupos hospedeiros associados a reservatórios mamíferos. (Fonte: GUO et al., 2013).

Nos roedores a infecção por hantavírus se apresenta assintomática e não letal, mantendo-se persistente como uma infecção crônica e tornando esses roedores um reservatório por longos períodos, possivelmente por toda sua vida. (BRASIL, 2017; GUIMARÃES et al., 2013; KLEMPA et al., 2013; LEMOS; SILVA, 2013). Assim, mesmo após meses de infecção, é possível detectar hantavírus em diferentes órgãos dos roedores (FIGUEIREDO, 2001). A transmissão entre roedores indica ser horizontal, através da disputa entre espécies principalmente de machos adultos, sugerido através da presença de hantavírus na saliva e da sensibilidade de inoculação viral intramuscular (BRASIL, 2017; PINCELLI et al., 2003; SCHMALJOHN; HJELLE, 1997).

Embora de uma forma geral os genótipos virais parecem estar associados a uma única espécie de roedor, com o desenvolvimento dos diversos estudos têm sido possível detectar espécies distintas de reservatório com mesmo vírus, estando esses roedores intimamente relacionados (SCHMALJOHN; HJELLE, 1997). Assim como diferentes genótipos, na mesma espécie de roedor como ANDV e vírus *Oran* (ORNV) na espécie *Oligoryzomys longicaudatus* e as variantes virais SEOV e HTNV

nas espécies *R. norvegicus* e *R. rattus*, conforme descrito anteriormente (LEE et al., 1981; LEE; BAEK; JOHNSON, 1982; LEMOS; SILVA, 2013; NICHOL, 2001).

Diante do exposto é possível concluir que o padrão epidemiológico e distribuição geográfica dos diferentes genótipos de hantavírus causadores de FHSR e SPH estão limitados à distribuição geográfica de seus roedores reservatórios, podendo ser observado em algumas regiões padrões de sazonalidade (BRASIL, 2017; LEMOS; SILVA, 2013; NICHOL, 2001).

1.2.4 Síndrome pulmonar por hantavírus no Brasil

A doença tem sido registrada em 16 unidades federadas brasileiras: Amazonas, Bahia, Distrito Federal, Goiás, Maranhão, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Pará, Paraná, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Rio Grande do Norte, Rondônia, Santa Catarina e São Paulo. As regiões brasileiras que concentram o maior número de casos confirmados são as regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste. De 1993 a 2017, foram confirmados mais de 2000 casos, com taxa de letalidade de 46,5%. Os dados brasileiros seguem a literatura, na qual se observa que a doença predomina no sexo masculino, na faixa etária em torno dos 30 anos (20 a 39 anos), com forte relação ocupacional rural (BRASIL, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

No estado do Rio de Janeiro, o primeiro caso confirmado de hantavirose foi notificado ao Ministério da Saúde em oito de maio de 2015, após óbito ocorrido no município de Rio Claro, Região do Médio Paraíba. Tratava-se de um homem de 34 anos que habitava região periurbana e trabalhava como motorista de empilhadeira de caixa de uma granja de criação de frango em área rural do mesmo município (OLIVEIRA et al., 2017).

Os hantavírus identificados, até a presente data, no Brasil são: ANJV, ARAV, CASV, JUQV, LANV e vírus Rio Mamore (RIOMV) associados com a SCPH. Os genótipos JABV, RIMEV e SEOV ainda não possuem correlação com doença

humana, sendo identificados apenas em roedores (DE OLIVEIRA et al., 2014a; DE OLIVEIRA et al., 2014b; RABONI et al., 2009). Na figura 8 são apresentados todos os genótipos de hantavírus identificados e seus respectivos principais roedores reservatórios no Brasil.



Figura 8. Diferentes genótipos dos hantavírus circulantes no Brasil, associados aos seus respectivos reservatórios. Os quadros em vermelho representam os genótipos patogênicos e os em azul aos não patogênicos. As setas apontadas para o mapa indicam os estados brasileiros onde cada genótipo foi identificado. (Fonte: Informações obtidas no Laboratório de Hantavírus e Rickettsioses, IOC, FIOCRUZ, 2018).

1.2.5 Diagnóstico laboratorial

Exames inespecíficos podem ser utilizados quando associados com informações clínicas e epidemiológicas. De maneira geral, são alterações sugestivas observadas nas infecções provocadas por hantavírus: leucocitose com desvio a esquerda, trombocitopenia e hemoconcentração. Análises radiológicas e bioquímicas podem auxiliar na avaliação do comprometimento pulmonar e cardíaco respectivamente (LEMOS; SILVA, 2013).

Os métodos diagnósticos específicos para todas as hantaviroses e que usualmente são utilizados pelos laboratórios de referência incluem ensaio imunoenzimático (ELISA), reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR) e imuno-histoquímica. A técnica de ELISA para detecção de anticorpos IgM é o método mais efetivo para o diagnóstico e esclarecimentos de casos clínicos, uma vez que aproximadamente 95% dos pacientes apresentam o anticorpo detectável no início dos sintomas (fase aguda da doença). A captura de IgG em amostra humana ou de roedores é normalmente escolhida em investigações epidemiológicas. No diagnóstico sorológico a reação cruzada entre os genótipos deve ser considerada, permitindo a aplicação do teste com antígenos recombinantes distintos dos hantavírus de circulação do possível local de infecção. Mas não permite distinguir os diferentes genótipos virais (BRASIL, 2013; GUIMARÃES; MENDES; MENDONÇA, 2013; LEMOS; SILVA, 2013).

A técnica de RT-PCR, que em geral não é utilizada nos exames de rotina, possibilita a caracterização do vírus e do genótipo viral através do sequenciamento nucleotídico. Já a imunohistoquímica tem importante aplicação no diagnóstico de pacientes que foram a óbito (BRASIL, 2013; GUIMARÃES; MENDES; MENDONÇA, 2013; LEMOS; SILVA, 2013).

Devido ao quadro clínico variável e a ausência de sinais e sintomas patognomônicos, é recomendável o diagnóstico diferencial com outras doenças de origem infecciosa, como leptospirose, arenavirose (febre de Lassa), arboviroses (dengue hemorrágica) e pneumonias (viral, bacteriana, fúngica ou atípica); e com doenças de origem não infecciosa, como abdomen agudo de etiologia variada,

síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) e edema agudo de pulmão (cardiogênico) (BRASIL, 2017; GUIMARÃES; MENDES; MENDONÇA, 2013).

1.2.6 Medidas preventivas e de controle

Não existe vacina disponível contra os hantavírus causadores de SPH, embora atualmente na China e na Coreia vacinas monovalentes e bivalentes venham sendo aplicadas nos casos de FHSR (GUIMARÃES; MENDES; MENDONÇA, 2013; LEMOS; SILVA, 2013). Neste contexto, passa a ser importante o treinamento dos profissionais de saúde para uma identificação precoce da doença, manejo adequado dos casos suspeitos, além de isolamento, sempre que possível, com adoção de proteção de barreiras e utilização de equipamentos de proteção. Essas medidas de biossegurança são recomendadas, mesmo sem o relato de transmissão inter-humana no Brasil (LEMOS; SILVA, 2013).

Uma vez que a infecção na população humana está relacionada principalmente ao contato com roedores silvestres e suas excretas, as medidas de controle devem visar ao controle do acesso, instalação e proliferação desses animais em domicílios e peridomicílios, sempre considerados como possíveis locais de infecção (BRASIL, 2013; BRASIL, 2017; GUIMARÃES; MENDES; MENDONÇA, 2013; LEMOS; SILVA, 2013).

Para os profissionais sob o risco frequente, é recomendável a utilização de equipamentos de proteção individual (luvas, máscara / peça facial filtrante) e equipamentos de proteção coletiva (equipamentos com pressão negativa e filtro de alta eficiência), considerando que o nível de proteção desses profissionais deve ser proporcional ao nível de exposição ao risco de infecções (BRASIL, 2017; DE OLIVEIRA; DE LEMOS, 2014; GUIMARÃES; MENDES; MENDONÇA, 2013; LEMOS; SILVA, 2013).

1.2.7 Hantavírus como doença ocupacional com ênfase nos profissionais que manuseiam animais

Considerando a infecção por hantavírus dentro de um contexto ocupacional, incluindo profissionais que manuseiam animais também em ambientes de laboratório, coleção e experimentação de animais, neste tópico se encontram compilados alguns dos principais estudos que demonstram, entre outros pontos, para a necessidade de programas educativos visando à orientação dos profissionais quanto ao conhecimento e às recomendações preventivas, não somente quanto aos hantavírus, mas também em relação a outros agentes zoonóticos.

Em relação à FHSR, entre 1971 e 1979, a partir da investigação sorológica realizada em profissionais de laboratório com relato de exposição a roedores silvestres e/ou de laboratório no Instituto de Virologia da Coréia do Sul, foi possível identificar a presença de anticorpos contra hantavírus em nove indivíduos, dentre os quais quatro deles adoeceram após início da pesquisa de infecção de HTNV com ratos Wistar (*R. norvegicus*). Os autores sugeriram que aerossóis infectados com partículas virais seria a principal fonte de infecção, além de correlacionar a infecção com a diminuição da umidade e circulação limitada de ar na sala dos animais (LEE; JOHNSON, 1982).

Na Bélgica, em 1978, após identificação de quadros de insuficiência renal aguda em três profissionais de laboratório de uma universidade, foi realizado um levantamento em animais e demais colaboradores, cujo resultado indicou uma possível infecção desses profissionais no ambiente laboratorial. Teste sorológico realizado nos ratos mantidos em cativeiro demonstrou que esses animais seriam os transmissores da infecção aos profissionais. Do total dos profissionais submetidos ao estudo, 39 apresentaram sororeatividade e a maioria deles trabalhava no mesmo local dos ratos infectados ou relatava contato com o ambiente. Outros animais de laboratório foram testados, como camundongos, coelhos, canídeos, felinos, primatas não humanos, mas todos foram soronegativos (DESMYTER et al., 1983).

No Japão, Kawamata et al. (1987) após observação do número elevado de FHSR adquirida em ambiente de laboratório, realizaram em 1985 um estudo sorológico em ratos de laboratório. Neste estudo eles identificaram profissionais com

elevados títulos de anticorpos séricos anti-HTNV e outros vírus identificados também nas amostras dos animais, utilizando teste de imunofluorescência, exatamente nas áreas laboratoriais onde casos de FHSR foram identificados.

Na Argentina, após a confirmação sorológica de infecção por hantavírus em profissionais de instalação animal (WEISSENBACHER et al., 1987 apud GAJDUSEK; CHU; LEE, 1990), uma pesquisa realizada em roedores de laboratório e silvestres (áreas urbanas e de campo) confirmou uma prevalência sorológica de 22,5% em *R. norvegicus* de laboratório e em 23,5% em *Calomys musculinus* silvestres. Diante dos resultados os autores enfatizaram a relevância do resultado obtido considerando que roedores da espécie *C. musculinus* são reservatórios do vírus Junín, arenavírus associado com a FH argentina, que será apresentado no item 1.3. (GAJDUSEK; CHU; LEE, 1990).

Nos Estados Unidos, mais precisamente no estado da Califórnia (EUA), após internação numa unidade de terapia intensiva em agosto de 1994, um profissional de 56 anos que apresentava dispneia após cinco dias de febre e mialgia, foi diagnosticado com SPH. Ele trabalhava como operador de serviços públicos e havia passado a maior parte daquela semana na sala de controle de uma das quatro subestações de hidroelétrica que trabalhava. Relatou que semanas antes de seu adoecimento, durante um procedimento de troca de painéis do teto teve contato com poeira e excrementos de roedores, sem luva ou proteção respiratória. Exames sorológicos revelaram elevados títulos de anticorpos IgM e IgG para o SNV e, após uma investigação sorológica e genética nos roedores capturados em distintos locais de trabalho e residência do paciente, foi possível confirmar a similaridade genotípica entre os vírus (SNV) do paciente e dos roedores, confirmando, assim, o caráter ocupacional da doença (JAY et al. 1996).

Em Novo México, Vitek e colaboradores (1996) visando analisar o risco de trabalhadores da saúde envolvidos com SPH, conduziram um inquérito sorológico em 396 funcionários que tiveram contato com pacientes confirmados para SPH ou manipularam suas amostras. Com os resultados foi possível confirmar a falta de evidencia sorológica da ocorrência de transmissão pessoa a pessoa ou mesmo de transmissão decorrente do não cumprimento dos preceitos da biossegurança durante a manipulação das amostras.

Ainda naquele mesmo ano de 1996, um estudo analisou a evidência de infecção de hantavírus em profissionais de florestas e parques no sudoeste dos EUA, que exerciam diferentes atividades, desde função ao ar livre a tarefas de escritório, e apesar de a área ser considerada endêmica, os autores não encontraram qualquer sororeatividade nos 140 profissionais incluídos do estudo (VITEK et al., 1996).

Em outro estudo, foi avaliado o risco ocupacional de hantavírus em 494 profissionais de diferentes áreas do Arizona e do Novo México que, apesar de não terem como atividade principal contato com roedores, mais de 75% deles relatavam contato com excrementos de roedores. Embora todos os profissionais tenham sido soronegativos, os autores reforçaram a necessidade de atender às recomendações para redução do contato de profissionais com os roedores (ZEITZ et al., 1997).

Ainda nos EUA, Fritz e colaboradores (2002) realizaram um estudo de prevalência de anticorpos IgG anti-hantavírus (SNV) em 81 indivíduos com exposição ocupacional, incluindo 72 participantes com contato próximo a roedores em atividade profissional, e todas as amostras não apresentaram evidência de infecção.

Diante dos resultados obtidos e do conceito das hantaviroses como doença ocupacional, outros estudos foram desenvolvidos, entre eles, um estudo realizado na América do Norte por Fulhorst e colaboradores (2007). Assim, com o objetivo de avaliar a exposição ocupacional a roedores (subfamílias Neotominae e Sigmodontinae) de diferentes profissionais presentes no encontro do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), foi realizado um estudo com a participação de 757 pessoas, entre elas biólogos de campo, mastozoólogos, operadores de controle da peste e pesquisadores, cujas atividades estavam relacionadas com roedores e/ou zoonoses. Após análise sorológica utilizando ELISA, encontraram anticorpos anti-hantavírus (SNV) em quatro indivíduos, com uma prevalência de 0,5%. Diante dos resultados, o risco ocupacional e as medidas de biossegurança foram reforçados, já que os quatro profissionais soropositivos para hantavírus relataram não utilizar equipamentos de proteção individual como luva, máscara ou óculos. Embora sem o risco ocupacional diretamente relacionado, mas enfatizando a exposição com roedores e suas excretas sem utilização de

equipamentos de proteção individual, dois casos de SPH ocorridos em julho de 2004 na Virgínia Ocidental (EUA), publicados por Sinclair e colaboradores, foram selecionados para acrescentar dados ao nosso levantamento. O primeiro caso trata-se de um estudante que realizava trabalho de campo e que adquiriu a infecção provavelmente a partir do contato direto com os roedores, pela pele não íntegra, mordeduras ou arranhaduras ou mesmo pela ingestão após manuseio de roedores sem lavar as mãos. O segundo paciente foi um morador local que teve contato com roedores na cabana da família e que por algumas vezes realizou a limpeza do local sem proteção respiratória. Além das questões de biossegurança, foi ressaltada a importância da notificação dos órgãos de saúde de SPH, que parece ter sido fundamental no diagnóstico do segundo caso (SINCLAIR et al., 2007).

Na China, em 2004, de acordo com Yin e Li (2007 apud LIU et al., 2016) um quadro infeccioso foi identificado em nove profissionais de laboratório, com um caso fatal associado com insuficiência renal. Este surto foi relacionado com ratos *Wistar* que já estavam previamente infectados com hantavírus e que foram introduzidos nas instalações da instituição chinesa.

Também na China, após acometimento de um profissional de laboratório com FHSR, um estudo foi realizado por Luo e colaboradores (2008) que identificaram anticorpos anti-hantavírus em amostras de soro (2/8) e pulmão (4/43) de camundongos de instalação animal. Além da prevalência nos animais, a pesquisa incluiu análise sorológica dos profissionais cujo resultado confirmou um dos 60 profissionais IgG reativo. Diante do resultado foi sugerido que os animais e o profissional provavelmente teriam se infectado a partir da entrada de roedor silvestre numa área aberta da instalação (LUO; DONG; WANG, 2008).

Já em 2008, Levine e colaboradores avaliaram 18 instalações de Serviços Florestais na Califórnia, nos EUA, a partir de roedores capturados nos locais entre setembro de 2004 e maio de 2005. O resultado indicou presença de anticorpos do SNV nos roedores que circulam nas instalações, com uma soroprevalência de 19.6%. Mesmo com a indicação de transmissão do vírus entre os roedores, o estudo não permitiu maiores avaliações de risco para os seres humanos, especialmente trabalhadores das instalações pesquisadas.

Quanto aos estudos na América do Sul, Adesiyun e colaboradores (2011) desenvolverem um estudo preliminar em Trinidad e Tobago (Caribe), onde a partir da investigação sorológica em 236 profissionais de abatedouros, agrícolas, escritório e outros, encontraram uma soroprevalência de 11,4% (27 de 236) para anticorpos anti-hantavírus, com maiores percentuais de soropositivos em profissionais sem contato direto com animais (como agrícolas e escritório). Além de ressaltarem a escassez de estudos no país, os autores reforçaram a importância de incluir a SPH no diagnóstico diferencial com outras doenças infecciosas na população local.

Existem poucos estudos sobre a presença de infecção por hantavírus em profissionais que trabalham com animais no Brasil. Oliveira e colaboradores (2004), em seu estudo com roedores mantidos em cativeiro e profissionais que trabalham com captura de roedores e outros mamíferos, não identificaram evidência de infecção por hantavírus em uma colônia de roedores pertencentes às subfamílias Echimyidae e Sigmodontinae. Neste estudo foi realizado o teste imunoenzimático utilizando a nucleoproteína do hantavírus Andes para a pesquisa de anticorpos da classe IgG e todas as amostras foram soronegativas. Apesar da inexistência de amostras sororreativas, os autores reforçaram a importância da investigação de infecção por hantavírus em profissionais que manipulam ou estão expostos aos roedores silvestres, como medida de biossegurança e evitando também a introdução de patógenos em colônias de instalações não contaminadas.

Em 2013, Costa e colaboradores após análise de amostras de profissionais que manuseavam roedores silvestres e de laboratório no campo da vigilância da peste no Brasil, identificaram duas amostras com anticorpos anti-hantavírus, com uma prevalência de 3,1%. Para os autores essas informações são relevantes e apontam para a necessidade de se reforçar medidas que possam minimizar os riscos ocupacionais, com ênfase na biossegurança.

Mais recentemente, em Pernambuco (Brasil), Silva e colaboradores (2016) realizaram um inquérito sorológico com 88 empregados de limpeza urbana e catadores de material reciclado e 68 trabalhadores rurais. A prevalência de anticorpos anti-hantavírus foi de 1,9% (3/156) e os profissionais soropositivos eram todos de áreas urbanas.

Na figura 9 são apresentados os principais estudos sorológicos sobre hantavírus e de relatos de casos associados à atividade ocupacional.

Figura 9 – Estudos de anticorpos anti-*Hantavirus* em populações humanas com contato com animais e/ ou exposição ocupacional no mundo: inquéritos sorológicos e casos de doença

País	Ano	População / Profissionais	Dados do estudo	Referência
CORÉIA DO SUL	1971 a 1979	Profissionais envolvidos com roedores silvestres e de laboratório	Inquérito com evidência sorológica em nove pessoas	LEE e JOHNSON, 1982
BÉLGICA	1978 / 1981 e 1982	Profissionais de laboratório e ratos	Inquérito sorológico em ratos após três casos de profissionais com FHSR	DESMYTER et al., 1983
JAPÃO	1985	Ratos de laboratório	Evidência de anticorpos contra HTNV em ratos	KAWAMATA et al., 1987
ARGENTINA	1985 a 1987	Roedores silvestres e de laboratório, devido infecção prévia confirmada em profissionais de instalações animais	Inquérito com evidência em <i>Rattus norvegicus</i> de laboratório e <i>Calomys musculinis</i> silvestres	GAJDUSEK; CHU; LEE, 1990
ITÁLIA	1992	Biólogos e pacientes de diálise	Inquérito com evidência sorológica (prevalência de 10%)	NUTI et al., 1992
EUA *	1992	Profissionais com exposição a roedores	Inquérito sem evidência sorológica para hantavírus (evidência arenavírus)	FRITZ et al., 2002
HOLANDA *	1993	Médicos veterinários	Inquérito sorológico sem evidência em humanos (prevalência em suínos de 1,6% anti- <i>Hantaviruse</i> 2,6% anti-LCMV)	ELBERS et al., 1999

Figura 9 – Estudos de anticorpos anti-*Hantavirus* em populações humanas com contato com animais e/ ou exposição ocupacional no mundo: inquéritos sorológicos e casos de doença (**continuação**)

País	Ano	População / Profissionais	Dados do estudo	Referência
EUA	1993	Trabalhadores florestais e parques	Inquérito sem evidência sorológica	VITEK et al., 1996
EUA	1993	Profissionais da saúde	Inquérito sem evidência sorológica	VITEK et al., 1996
EUA	1994	Operários de serviços públicos	Caso de doença, confirmado. Confirmação também no roedor.	JAY et al., 1996
EUA *	1994	Biólogos, mastozoólogos, controle da peste e pesquisadores	Inquérito com evidência sorológica para hantavírus (0,5%) e arenavírus (0,3%)	FULHORST et al., 2007
ALEMANHA	1995	Diversificada (caçadores, trab. florestais e trab. fazenda de cavalos)	Inquérito com evidência sorológica (prevalência de 10%)	ZÖLLER et al., 1995
ÁUSTRIA	1995	Médicos veterinários	Inquérito sem evidência sorológica	NOWOTNY et al., 1997
EUA	1997	Diversificada sem necessário contato com animais	Inquérito sem evidência sorológica	ZEITZ et al., 1997
ÁUSTRIA	2003	Médicos veterinários, agricultores e açougueiros	Inquérito com evidência sorológica (prevalência de 10%)	DEUTZ et al., 2013
ÁUSTRIA	2004	Funcionários de jardim zoológico	Inquérito com evidência sorológica (prevalência de 3%)	JUNCKER-VOSS et al., 2004
EUA	2004	Estudante em trabalho de campo e Morador do local estudo	Dois casos de SCPH, confirmados (um óbito).	SINCLAIR et al., 2007

Figura 9 – Estudos de anticorpos anti-*Hantavirus* em populações humanas com contato com animais e/ ou exposição ocupacional no mundo: inquéritos sorológicos e casos de doença (continuação)

País	Ano	População / Profissionais	Dados do estudo	Referência
CHINA	2004	Profissionais de laboratório	Infecção em humanos relacionada a ratos Wistar.	YIN e LI, 2007 apud LIU et al., 2016
EUA	2004 e 2005	Roedores capturados em 18 Instituições de serviços florestais	Associação com profissionais a partir de análise em roedores (prevalência de 19,6%)	LEVINE; FRITZ; NOVAK, 2008
CHINA	2007	Profissional de laboratório com FHSR e evidência em camundongos (amostras de soro e pulmão) e um funcionário IgG reativo	Caso de FHSR associada com camundongos de laboratório (confirmação de infecção animal)	LUO; DONG; WANG, 2008
Brasil	2007 e 2010	Trabalhadores do controle da peste	Inquérito com evidência sorológica anti-hantavírus (3,1%) e demais agravos	COSTA et al., 2013
Trinidad e Tobago	2011	Agricultores e profissionais de abatedouros (entre outros)	Inquérito com evidência sorológica	ADESIUN et al., 2007
Brasil	2016	Trabalhadores rurais e de limpeza urbana	Inquérito com evidência sorológica (1,9%)	SILVA et al., 2016

Em negrito, estudos ocorridos no continente americano. * Estudos que também investigaram anticorpos anti-LCMV.

Por fim, reforçando o perfil ocupacional da infecção por hantavírus, no período de 1979 a 2004, com a publicação na literatura mundial de Harding e Byers (2006 apud LEMOS, 2014), foram identificados mais de 1.200 relatos de infecções adquiridas em laboratório, incluindo as hantavirose.

1.3 Arenavírus

Os arenavírus são agentes causadores de doença humana de elevada letalidade, caracterizadas por febres hemorrágicas e/ou meningites. Com exceção da coriomeningite linfocítica (LCM) que tem uma distribuição mundial, todas as outras arenavirose apresentam uma distribuição espacial definida/limitada, na dependência do seu roedor reservatório. A LCM que ocorre em forma de pequenos surtos esporádicos, geralmente em crianças e adultos jovens, é uma doença febril geralmente sem sinais neurológicos, que pode evoluir para meningite (AMMAN et al., 2007; BUCHMEIER et al., 2001; CDC, 2018; COIMBRA et al., 1994; FISCHER et al., 2006; FULHORST et al., 2007; RIEIRA et al., 2005; YAMA et al., 2012).

Na figura 10 se encontram listados os arenavírus associados com doença humana e sua distribuição geográfica.

Figura 10 – Distribuição geográfica dos genótipos de *Mammarenavirus* patogênicos associados a doenças humanas e os principais reservatórios

Arenavírus	Abreviação	Linhagem	Distribuição	Reservatórios	Doença associada
<i>Lassa</i>	LASV	OW	África	<i>Mastomys</i> sp.	Febre do Lassa
<i>Coriomeningite Linfocítica</i>	LCMV	OW	Mundial	<i>Mus musculus</i>	Doença febril / Meningite asséptica

Figura 10 – Distribuição geográfica dos genótipos de *Mammarenavirus* patogênicos associados a doenças humanas e os principais reservatórios (**continuação**)

Arenavírus	Abreviação	Linhagem	Distribuição	Reservatórios	Doença associada
<i>Lujo</i>	LUJV	OW	África	Desconhecido*	FH de Transmissão nosocomial
<i>Chapare</i>	CHPV	NW – B	Bolívia	Desconhecido*	Febre Hemorrágica
<i>Flexal</i>	FLEV	NW - A	Brasil (Pará)	<i>Oryzomys</i> spp.	Doença febril
<i>Guanarito</i>	GTOV	NW - B	Venezuela	<i>Zigodontomys brevicauda</i>	FH Venezuelana
<i>Junín</i>	JUNV	NW – B	Argentina	<i>Calomys musculus</i>	FH Argentina
<i>Machupo</i>	MACV	NW – B	Bolívia	<i>Calomys callosus</i>	FH Boliviana
<i>Sabiá</i>	SABV	NW – B	Brasil	Desconhecido *	FH Brasileira
<i>Tacaribe</i>	TACV	NW – B	Trinidad E Tobago	<i>Artibeus</i> sp. (morcego)	Doença febril
<i>Whitewater Arroyo</i>	WWAV	NW – A rec	EUA	<i>Neotoma</i> spp.	Febre Hemorrágica

Legenda: OW – *Old Word* (Velho Mundo). NW – *New Word* (Novo Mundo). FH – Febre Hemorrágica.

A, B, A rec – Divisão dos arenavírus através de análise filogenética: Clade A, Clade B, Clade C e Clade A-rec.

*Arenavírus isolados apenas em pacientes humanos, sem identificação dos reservatórios.

(Fonte: BUCHMEIER et al., 2016; GÓMEZ et al., 2011; FERNANDES et al., 2015; ICTV, 2018; JESUS, 2014)

1.3.1 Breve histórico

A família *Arenaviridae* faz parte do grupo de agentes zoonóticos causadores das FHV's, conforme anteriormente explicado no item 1.1. Existem pelo menos cinco arenavírus associados com as FHV's em humanos, as espécies *Lassa* (LASV), *Junín* (JUNV), *Machupo* (MACV), *Guanarito* (GTOV) e *Sabiá* (SABV) (COIMBRA, 1994; ICTV, 2018; RADOSHITZKY, et al., 2007).

Agentes de doenças humanas de elevada letalidade como as FH e meningite no continente sul americano, os principais arenavírus do Novo Mundo identificados são o vírus JUNV, da FH argentina, vírus MACV, agente da FH boliviana, vírus GTOV, causador da FH venezuelana, e o vírus SABV, agente etiológico da febre hemorrágica brasileira (FHB) (COIMBRA et al., 1994; BUCHMEIER et al., 2016; FERNANDES et al., 2015; ICTV, 2018).

É pertinente ressaltar que o Brasil se destaca pelo maior número de espécies de arenavírus detectados no continente americano, todos, com exceção do Sabiá, sem associação com doença humana como *Amaparí* (AMPV), *Cupixi* (CPXV), *Flexal* (FLEV), *Pinhal, Oliveros* (OLVV) e *Latino* (LATV) (FERNANDES et al., 2015).

O vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV) foi o primeiro arenavírus isolado, em 1933, de um caso fatal com grave comprometimento do sistema nervoso central no estado americano de Missouri (ARMSTRONG; LILLIE, 1934; BUCHMEIER et al., 2001; CDC, 2018).

Historicamente é preciso registrar que diversos outros arenavírus foram descobertos na década de 1960, todos eles apresentando semelhanças morfológicas e bioquímicas. Após o isolamento do vírus *Tacaribe* (TACV) em Trinidad e Tobago em 1956, outros arenavírus foram descobertos, como o GTOV (1991) a partir de surtos observados em 1989 e 1990 em Portuguesa (Venezuela), o SABV isolado de um caso fatal ocorrido em São Paulo em 1990, e o vírus *Whitewater Arroyo* (WWAV) em 1996 (BUCHMEIER et al., 2001; COIMBRA et al., 1994; ICTV, 2018; FERNANDES et al., 2015; SALAS et al., 1991).

Com registro inicialmente endêmico nos países da África Ocidental, o LASV, identificado pela primeira vez em 1969 na Cidade da Nigéria, é o arenavírus responsável pela FH denominada de febre do Lassa, muitas vezes fatal e caracterizada por atingir múltiplos órgãos como pulmão, coração, rins e cérebro (COIMBRA, 1994; FERNANDES et al., 2015; ICTV, 2018; LEVINSON, 2014). Estudos com o LASV e o recente membro da família *Arenaviridae*, vírus *Lujo* (LUJV) (BRIESE et al., 2009), demonstram potencial desses genótipos na transmissão pessoa a pessoa (BOWEN et al. 2000; BRIESE et al., 2009).

Embora o LCMV, considerado um protótipo do gênero *Mammarenavirus*, esteja potencialmente presente em todo o mundo, considerando a dispersão ampla de seus roedores reservatórios da espécie *M. musculus* e do seu importante papel como agente zoonótico para a população humana (FULHORST et al., 2007; RIEIRA et al., 2005; YAMA et al., 2012), nunca foi descrito no território brasileiro.

1.3.2 Etiologia

Os arenavírus são membros da família *Arenaviridae* (Latim, *arenosus* = areia) e estão distribuídos em três gêneros *Hartmanivirus*, *Mammarenavirus* e *Reptarenavirus* e que são constituídos por 41 espécies virais reconhecidas pelo ICTV (BUCHMEIER et al., 2001; ICTV, 2018b; RADOSHITZKY et al., 2015). Os *Mammarenavirus* são classificados em dois grandes grupos filogeneticamente relacionados: o grupo do Velho Mundo (sorocomplexo Lassa - Vírus da coriomeningite linfocítica) e o grupo do Novo Mundo (sorocomplexo Tacaribe) que é composto por todos os arenavírus identificados nas Américas (BUCHMEIER et al., 2015; FERNANDES et al., 2015; MAES et al., 2018; MEYER e GROSETH, 2017).

Os arenavírus são vírus esféricos ou pleomórficos, com diâmetro em média de 110 a 130 nm e envelope com dupla camada lipídica. O genoma é constituído por uma molécula de RNA de fita simples circular, polaridade negativa e bi-segmentado (Figura 11). Os dois segmentos do gene, denominados de S (*small* /

pequeno \cong 3.5 kb) e L (*large* / grande \cong 7,5 kb), possuem sequências de nucleotídeos complementares nas extremidades. O segmento S codifica a proteína N (NP) do nucleocapsídeo (proteína mais abundante) e o precursor das glicoproteínas (GPC) clivada secundariamente em GP1 (ou G1) e GP2 (ou G2), e L uma RNA polimerase (proteína L) e proteína de matriz ligada ao zinco (Z). Como codificam apenas essas quatro proteínas, as mesmas devem ser altamente multifuncionais, principalmente para desempenharem com sucesso o ciclo de replicação viral (BRIESE et al., 2009; BUCHMEIER et al., 2001; ICTV, 2018; MEYER; GROSETH, 2017).

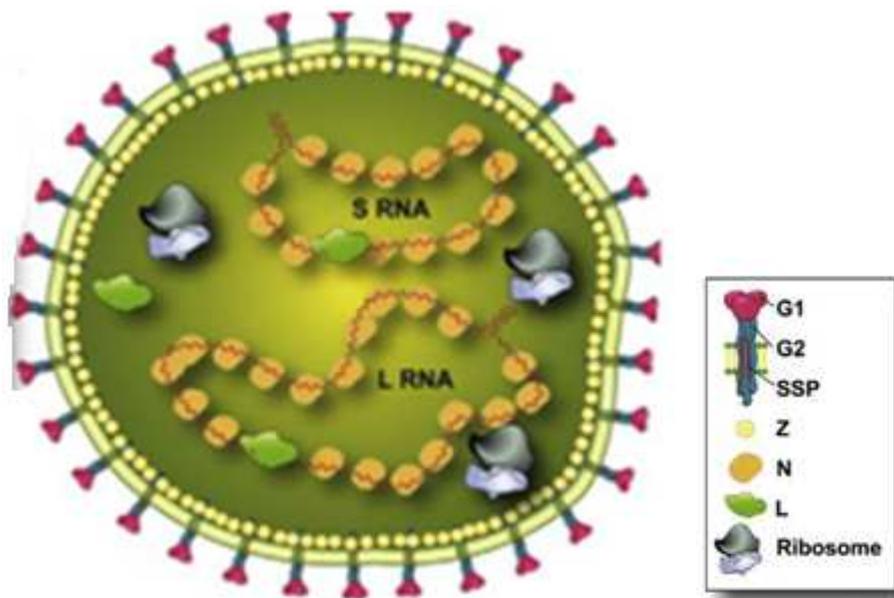


Figura 11. Representação esquemática dos arenavírus. Envelope com dupla camada lipídica. O genoma é constituído por uma molécula de RNA fita simples circular, polaridade negativa. Os dois segmentos são denominados Pequeno (S RNA) e Grande (L RNA).

(Adaptado de GÓMEZ et al., 2011).

1.3.3 Epidemiologia do vírus da coriomeningite linfocítica

1.3.3.1 Transmissão

A transmissão humana ocorre através do contato direto, a partir da inalação de aerossóis contendo LCMV, exposição à urina fresca, fezes, saliva, ou materiais de nidificação de roedores infectados (CDC, 2018; CHARLES RIVER, 2018; FULHORST et al., 2007). Os profissionais que trabalham com animais e que exercem atividades em áreas rurais e silvestres são particularmente mais vulneráveis à infecção (FULHORST et al., 2007).

Contato da pele não integra e mucosas com materiais contaminados com o vírus também são considerados possíveis mecanismos de transmissão, assim como possivelmente mordida de roedores infectados. Infecções verticais da mãe para o filho e por transplante de órgãos também foram relatadas (CDC, 2018), como foi confirmado em 2005 quando pacientes transplantados foram a óbito (LEVINSON, 2014), mas sem qualquer indicação de transmissão pessoa a pessoa (CDC, 2018).

Surtos envolvendo profissionais de saúde, que trabalham em centros de produção de roedores para pesquisa ou para as indústrias de animais e de roedores para alimentação também já foram descritos (HINMAN et al., 1975; DYKEWICZ et al., 1992; KNUST et al., 2014). Desta forma, programas de controle e monitoramento sorológico para detectar patógenos, incluindo LCMV, devem ser instituídos tanto para a população humana quanto para os animais destas instalações e para as lojas de animais (*pet shops*). Neste último grupo de animais é pertinente registrar casos de arenavirose nos EUA e na Alemanha, cuja fonte de infecção foi roedor revendido como animal de estimação (AMMAN et al. 2007, KNUST et al. 2014).

Até o momento, somente cinco arenavírus pertencentes ao sorocomplexo Tacaribe foram identificados em espécies de roedores silvestres de diferentes regiões do Brasil, com um único caso humano de FH, no estado de São Paulo, causado pelo SABV (COIMBRA et al., 1994).

1.3.3.2 Reservatórios

Os arenavírus do Novo Mundo estão relacionados aos roedores da família Cricetidae (subfamília Sigmodontinae), enquanto os arenavírus do Velho Mundo, incluindo o LCMV, estão associados aos roedores da família Muridae (BRIESE et al., 2009).

Os roedores da família Muridae, subfamília Murinae, espécie *M. musculus* (*Mus m. musculus* e *Mus m. domesticus*) são os hospedeiros primários de LCMV (CDC, 2018; CHARLES RIVER, 2018; DAMY, 2009; RIERA et al., 2005). Estudos associam populações de camundongos de casa (CDC, 2018; RIERA et al., 2005), silvestres (CHARLES RIVER, 2018) e de laboratório (CHARLES RIVER, 2018; DAMY, 2009) como possíveis reservatórios naturais. Dados epidemiológicos mostram que até 11% dos roedores silvestres podem estar infectados com LCMV (RIERA et al., 2005; YAMA et al., 2012).

Além dos camundongos outros roedores são apontados como susceptíveis à infecção com LCMV, como hamsters que podem ser contaminados em ambientes de laboratório, em *pet shops* ou em casa a partir de camundongos silvestres que albergue o vírus (CDC, 2018; CHARLES RIVER, 2018). As cobaias, também conhecidas como porquinhos da Índia (*Cavia porcellus*) apresentariam mesma susceptibilidade ao LCMV (DAMY, 2009), enquanto ratos apresentam natural resistência à infecção (CHARLES RIVER, 2018; DAMY, 2009). Nos roedores o LCMV é mantido possivelmente através da infecção transplacentária e assintomática, na qual o reservatório pode eliminar o vírus ao longo da vida (CHARLES RIVER, 2018).

Em 2005 durante uma investigação visando identificar a contaminação de órgãos transplantados com LCMV, amostras de hamsters (n=55), cobaias (8), camundongos (10), gerbil (7) e ratos (5) de diferentes *pet shops* nos EUA foram analisadas e uma cobaia e dois hamsters foram positivos por vários métodos diagnósticos (AMMAN et al., 2007).

É preciso reforçar que diferente dos demais membros da família *Arenaviridae* que possuem restrição geográfica, o LCMV é considerado cosmopolita

devido à presença de seus reservatórios em todos os continentes (FULHORST et al., 2007; RIEIRA et al., 2005; YAMA et al., 2012), como previamente informado.

1.3.4 Diagnóstico laboratorial da coriomeningite linfocítica

A infecção por LCMV provavelmente tem sido subdiagnosticada (BUCHMEIER et al., 2001), principalmente pela ausência de sinais e sintomas específicos e que, com frequência, são compartilhados com outras infecções causadas por diferentes agentes etiológicos, incluindo outros arenavírus.

O diagnóstico clínico presuntivo de arenavirose tem que ser apoiado nos sinais e sintomas associados (TRAVASSOS DA ROSA et al., 2013) e, assim, qualquer quadro febril deve ser investigado para arenavirose, principalmente diante de um histórico de contato direto ou indireto com roedores, incluindo animais de estimação, silvestres ou de instalações.

Os exames inespecíficos podem mostrar com o surgimento da manifestação neurológica um aumento nos níveis séricos de proteína, leucocitose e no exame do líquido cefalorraquidiano (LCR), uma diminuição nos níveis de glicose (CDC, 2018b).

Quanto ao diagnóstico específico, este geralmente é realizado através da confirmação de anticorpos IgM ou IgG no soro ou LCR, além, do isolamento viral e a RT-PCR mais raramente, mas que são alternativas seguras e rápidas (CDC, 2018b).

1.3.5 Medidas preventivas e de controle para LCM

Como a ocorrência de infecção por LCMV está relacionada com o contato com roedores e/ou suas excretas, as medidas de controle incluem, evitar contato

com camundongos silvestres associada com medidas de precauções ao manusear roedores oriundos de *pet shops* (entre eles camundongos, hamsters ou cobaias) (CDC, 2018d).

Mesmo que a infecção nos roedores silvestres seja considerada rara, instalações animais de criação, lojas de animais e donos de animais devem tomar medidas para prevenir infestações. Caso a entrada de roedores silvestres aconteça na residência, instituições ou ao redor dos mesmos, medidas de biossegurança e prevenção devem ser tomadas, assim como higiene após manipular roedores, gaiolas ou materiais de nidificação (CDC, 2018d).

A compreensão epidemiológica das infecções ocasionadas pelo LCMV auxilia no desenvolvimento de estratégias preventivas eficazes, estimula a pesquisa e desenvolvimento terapêutico e ajuda no reconhecimento dos fatores de risco, uma vez que a coriomeningite linfocítica muito certamente vem sendo subnotificada e, assim, totalmente negligenciada pelos profissionais da saúde.

1.3.6 Coriomeningite linfocítica como doença ocupacional com ênfase nos profissionais que manuseiam animais

Embora casos e pequenos surtos de LCMV venham sendo identificados na América do Norte, Europa, Austrália e Japão (CDC, 2012; CDC, 2018; KNUST et al., 2014), assim como evidência sorológica de infecção associada entre camundongos e profissionais de instalações comerciais de roedores nos EUA em 2012, no Brasil a situação é completamente desconhecida (CDC, 2012; KNUST et al., 2014).

Estima-se que, apesar da influência da distribuição geográfica dos roedores e conseqüentemente dos seus respectivos arenavírus, 5% das populações de camundongos nos EUA estejam infectados por LCMV. Esses dados reforçam o papel dos camundongos como importantes reservatórios transmissores, uma vez que os animais podem transmitir o vírus ao longo de toda sua vida sem que demonstrem qualquer sinal de doença (CDC, 2018).

Segundo Hinman e colaboradores (1975) um surto de LCMV em 48 profissionais do Centro Médico de Rochester, em 1972 e 1973 nos EUA, foi identificado através de estudos epidemiológicos em hamsters sírios utilizados em pesquisa tumoral (e as próprias linhagens celulares) e que seriam as fontes de infecção dos profissionais. A distribuição dos profissionais (colaboradores de manejo nas salas dos animais, profissionais da radioterapia e outros) demonstrou contaminação não somente pelo contato direto com os animais infectados, mas também com o ambiente onde eram mantidos.

Ainda nos EUA, em 1992, um profissional de um instituto de pesquisa do câncer que trabalhava com camundongos (*M. musculus*), foi diagnosticado com LCMV. Uma investigação sorológica retrospectiva em 82 dos 90 funcionários do mesmo instituto confirmou mais sete casos de LCMV, além de um trabalhador com provável infecção. O estudo mostrou associação significativa entre a prevalência de anticorpos e contato com os animais (DYKEWICZ et al., 1992).

Nos EUA, um estudo de prevalência de anticorpos anti-arenavírus e anti-hantavírus realizado com 81 pessoas com exposição ocupacional, encontrou evidência sorológica em um (1.2%) profissional contra LCMV. Não encontrou nenhuma evidência de anticorpos para outro arenavírus de circulação na América do Norte, WWAV, e também não houve evidência para hantavírus. Do total, 72 participantes relataram contato próximo aos roedores durante as atividades funcionais, mas não foi descrita significância estatística sorológica nos resultados dessa investigação (FRITZ et al., 2002).

Em 1994, ainda nos EUA, Fulhorst e colaboradores (2007) em seu estudo com 757 profissionais com exposição ocupacional a roedores (biólogos, mastozoólogos, pesquisadores e operadores de controle da peste), não identificaram amostras com anticorpos anti-LCMV. Outros arenavírus e hantavírus tiveram prevalência no estudo, conforme relatado anteriormente (Figura 12). No entanto, no ano anterior, na Holanda, embora a análise sorológica em médicos veterinários não demonstrasse anticorpos anti-LCMV nesses profissionais semelhante ao estudo de Fulhorst et al., curiosamente 2,6% e 1,6% dos suínos testados apresentaram sororreatividade para LCMV e hantavírus, respectivamente (ELBERS et al., 1999).

A infecção a partir de órgãos transplantados em pacientes de dois hospitais dos EUA, em abril de 2005, revelou uma única linhagem de LCMV ocasionando a infecção a partir de hamster de estimação, demonstrando o papel desse roedor como reservatório. O animal foi adquirido 17 dias antes da doação de órgãos e os receptores do transplante adoeceram, incluindo óbitos. Análises filogenéticas identificaram outros hamsters na loja de animais infectados com LCMV (AMMAN et al., 2007; FISCHER et al., 2006).

Um levantamento realizado em 2011 demonstrou que 96% das infecções ocasionadas pelo LCMV em trabalhadores da saúde (hospitais e laboratórios de pesquisa) ocorreram pela inalação de partículas virais presentes em aerossóis, reforçando a importância das normas e medidas de biossegurança (PEDROSA e CARDOSO, 2011).

Um inquérito sorológico realizado em 2012, em profissionais e roedores de instalações comerciais de criação, identificou 31% de profissionais com anticorpos (IgM e/ou IgG) contra LCMV, com diagnóstico de meningite asséptica em quatro desses empregados. Nos animais não houve evidência de infecção em ratos (*R. norvegicus*), mas 21% dos camundongos (*M. musculus*) testados foram soropositivos (IgG) para LCMV, 0.7% foram confirmados por análise genética (RT-PCR) e o isolamento viral foi possível em oito amostras (KNUST et al., 2014).

No Brasil, as infecções por arenavírus foram identificadas em três casos, um único caso de contaminação natural, FHB causada pelo SABV, e mais dois relatos de infecção em ambiente laboratorial. A infecção por FHB ocorrida naturalmente foi em 1990, uma mulher de 25 anos, que trabalhava como engenheira num escritório e antes do início dos sintomas havia viajado para o interior do estado de São Paulo, e que após evolução das alterações neurológicas, morreu ao quarto dia de internação. Curiosamente e reforçando o risco ocupacional destas zoonoses, incluindo a FHB e o vírus Sabiá, em 1992 e 1994, mais dois casos foram posteriormente descritos em profissionais que manipularam as amostras com o isolado viral do único caso naturalmente infectado (BARRY et al. 1995; COIMBRA et al. 1994, GONZALEZ et al. 1996; VASCONCELOS et al. 1993).

Quanto à infecção pelo LCMV em humanos ou roedores no Brasil, não há nem relatos de infecção nem existem estudos de soroprevalência.

Figura 12 – Estudos de anticorpos anti-LCMV e/ou outros arenavírus em populações humanas com contato com animais e/ou exposição ocupacional no mundo: inquéritos sorológicos e casos de doença

País	Ano	População / Profissionais	Dados do estudo	Referência
EUA	1972 e 1973	Profissionais de um Centro Médico envolvidos com hamsters de experimentação.	Inquérito com evidência sorológica em 48 pessoas	HINMAN et al., 1975
EUA	1992	Profissionais de laboratório envolvidos com camundongos (<i>Mus musculus</i>)	Inquérito sorológico em 82/90 profissionais após um caso confirmado de LCMV em trabalhador. Evidência de anticorpos em mais oito colaboradores	DYKEWICZ et al., 1992
EUA*	2002	Profissionais com exposição ocupacional (N=81), possuindo 72 colaboradores contato com roedores	Evidência de anticorpos anti-LCMV em um trabalhador (prev. 1.2%). Sem evidência para hantavírus	FRITZ et al., 2002
HOLANDA *	1993	Médicos veterinários	Sem evidência sorológica em humanos. Suínos testados apresentaram prevalência anti- <i>Hantaviruse</i> 2,6% anti-LCMV.	ELBERS et al., 1999
EUA *	1994	Biólogos, mastozoólogos, controle da peste e pesquisadores	Inquérito sem evidência anti-LCMV. Prevalência de 0,3% para outros arenavirus e 0,5% para hantavírus	FULHORST et al., 2007

Figura 12 – Estudos de anticorpos anti-LCMV e/ou outros arenavírus em populações humanas com contato com animais e/ ou exposição ocupacional no mundo: inquéritos sorológicos e casos de doença **(continuação)**

País	Ano	População / Profissionais	Dados do estudo	Referência
EUA	2005	Pacientes transplantados apresentaram infecção ao LCMV. Doador possuía hamster de estimação.	Análises filogenéticas identificando o hamsters de estimação como reservatório de LCMV, incluindo outros hamsters da loja de animais infectados	AMMAN et al., 2007; FISCHER et al., 2006
EUA	2012	Inquérito sorológico em profissionais e animais de instalações. Nos colaboradores 31% sororreativos anti-LCMV e roedores (<i>Mus musculus</i>) 21% sororreagentes.	Análise genética identificou 0,7% camundongos positivos e isolamento viral em oito desses roedores	KNUST et al., 2014

* Estudos que também investigaram anticorpos anti-*Hantavirus*.

2. JUSTIFICATIVA

As zoonoses são doenças ou infecções que circulam entre os seres humanos e animais vertebrados e que podem ser transmitidas de forma direta, a partir da inalação de aerossóis formados pelas excretas e secreções de animais contaminados ou indiretamente através de vetores artrópodes (BATTELLI, 2008; LEMOS, 2011). Nesse sentido, Battelli (2008) destaca o caráter ocupacional das zoonoses, que podem envolver um grupo diversificado de profissionais, especialmente aqueles com atividades relacionadas com criação animal.

Os profissionais que manuseiam animais, como os que trabalham em instalações de produção e utilização animal, estão expostos a agentes zoonóticos virais como os hantavírus e os arenavírus (LCMV), vírus transmitidos por roedores e, cuja ocorrência no Brasil é negligenciada. Estudos como os realizados por Firth et al. (2014), Knust et al. (2014) e Van Cuong et al. (2015) em amostras de humanos e roedores para investigação de hantavírus e arenavírus e outros patógenos zoonóticos, apontam para a necessidade de novas e contínuas investigações em profissionais expostos a estes animais.

A SPH é uma doença emergente de notificação obrigatória no Brasil e com letalidade média de 46,5% (BRASIL, 2017).

Inquéritos sorológicos sobre hantavírus, em roedores e das síndromes clínicas em seres humanos, SPH nas Américas e FHSR no continente Euroasiático, vêm sendo realizados em todo o mundo. Entretanto, observamos um limitado número de pesquisas no Brasil e especialmente sobre estudos relacionados ao risco ocupacional. Quanto às infecções causadas pelo vírus da coriomeningite linfocítica, a lacuna de informações é ainda mais proeminente, considerando que a sua circulação é totalmente desconhecida em nosso país.

Entre os anos de 1993 e 2003, um estudo realizado com profissionais de laboratório nos EUA, identificou 28 casos de infecção com agentes zoonóticos associados ao ambiente de laboratório, no qual seis colaboradores obtiveram a confirmação médica dessas infecções. Os autores, mesmo sem fazer referência à hantavirose e a coriomeningite linfocítica, relatam a subestimação do risco na exposição ocupacional de algumas zoonoses através das evidências de infecções assintomáticas ou subclínicas (WEIGLER; DI GIACOMO; ALEXANDER, 2005).

Considerando a falta de conhecimento sobre o risco de infecção por hantavírus e LCMV em profissionais cujas atividades laborais estão associadas ao contato direto ou indireto com roedores, especialmente no Brasil, e a importância do monitoramento da saúde destes profissionais, este estudo teve como meta investigar a presença de anticorpos séricos IgG anti-LCMV e anti-*Hantavirus* em profissionais do Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos (ICTB) da Fundação Oswaldo Cruz, município do Rio de Janeiro.

Com o apoio do Laboratório de Hantavíroses e Rickettsioses do Instituto Oswaldo Cruz que desde 1998 vem atuando como laboratório de referência para o Ministério da Saúde, o presente estudo visa não somente gerar conhecimento sobre estas zoonoses virais transmitidas por roedores, cuja ocorrência no Brasil tem sido frequentemente subestimada ou desconhecida, demonstrando a soroprevalência em profissionais que trabalham em instalações de produção e utilização animal. Assim, não apenas ressaltando os aspectos relativos à qualidade sanitária animal dentro de instalações (biotério), mas também sensibilizando os profissionais do ICTB quanto ao risco ocupacional de doenças zoonóticas e à importância da adoção de medidas de prevenção e controle destes agentes virais.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Investigar a presença de infecção por hantavírus (*Orthohantavirus*) e pelo vírus da coriomeningite linfocítica (*Mammarenavirus*) em profissionais do Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos (ICTB), no município do Rio de Janeiro.

3.2 Objetivos específicos

- Realizar inquérito sorológico em amostras de sangue de profissionais de saúde de instalações de criação e experimentação animal.
 - Analisar a presença de anticorpos da classe IgG anti-LCMV (*Mammarenavirus*).

- Analisar a presença de anticorpos da classe IgG anti-Araraquara (*Orthohantavirus*).
- Correlacionar os resultados sorológicos obtidos com os dados epidemiológicos relacionados às atividades realizadas pelos profissionais.
 - Identificar os fatores de risco que podem estar associados à detecção de anticorpos IgG anti-*Hantavirus* na população de trabalhadores do ICTB expostos e não-expostos ao contato com animais.
 - Identificar os fatores de risco que podem estar associados à detecção de anticorpos IgG anti-LCMV na população de trabalhadores do ICTB expostos e não-expostos ao contato com animais.
- Restituir os resultados dos testes realizados para os profissionais participantes do estudo e para o Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos com a indicação das medidas para detecção e prevenção de agentes infecciosos zoonóticos em consonância com as práticas adotadas pela Unidade.
 - Elaborar e encaminhar os laudos referentes aos resultados sorológicos realizados neste estudo.
 - Gerar um informe técnico que possa colaborar com as ações preconizadas de detecção e controle de agentes infecciosos nas instalações do ICTB.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

O presente inquérito sorológico faz parte de um estudo maior intitulado “Avaliação da condição de saúde dos profissionais e da qualidade sanitária dos

animais do Centro de Criação de Animais de Laboratório – CECAL FIOCRUZ, RJ (PAPES VI 407784/2012-8)”, sob a responsabilidade da Dra. Maria Inês Doria Rossi que vem sendo desenvolvido desde 2012 com a colaboração do Laboratório de Hantavirose e Rickettsioses do IOC/Fiocruz.

Trata-se de um estudo transversal em que a seleção da população ocorreu em função do local de trabalho, sendo uma instalação de produção e utilização animal. Apesar do contexto de doença ocupacional, para a participação no estudo não houve avaliação prévia quanto a possível exposição profissional a agentes virais transmitidos por roedores.

O desenho experimental contou com as seguintes etapas (i) aplicação de questionário epidemiológico e do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE); (ii) coleta de sangue para pesquisa de anticorpos; (iii) construção e análise de um banco de dados (BD) desenvolvido para o estudo considerando as variáveis disponíveis; (iv) análise sorológica e; (v) elaboração dos laudos diagnósticos e informe técnico.

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos (ICTB), antigo Centro de Criação de Animais de Laboratório (CECAL), unidade técnico-científica da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), no município do Rio de Janeiro (região metropolitana). Localizado no bairro de Manguinhos, zona norte da capital fluminense, a FIOCRUZ é vinculada ao Ministério da Saúde. O ICTB é responsável pela produção e fornecimento de biomodelos, dentre eles, animais de laboratório, sangue e hemoderivados.

Segundo a Resolução Normativa nº 33, de 18 de Novembro de 2016, o ICTB é considerado como uma instalação de produção e utilização animal, com papel estratégico na área de ciência de animais de laboratório, através de assessoria técnica e fornecimento de biomodelos para as pesquisas da Fiocruz e

outras instituições nacionais. A produção no ICTB consiste em: (i) produção de camundongos (*Mus musculus*), ratos (*Rattus norvegicus*), cobaias (*Cavia porcellus*), hamsters (*Mesocricetus auratus*) e coelhos (*Oryctolagus cuniculus*), fornecidos para a pesquisa, (ii) produção de caprinos (*Capra hircus*), ovinos (*Ovis aries*) e equinos (*Equus caballus*), para produção de hemoderivados e (iii) produção de primatas não humanos (PNH) das espécies macacos rhesus (*Macaca mulatta*), macacos cynomolgus (*M. fascicularis*) e macacos de cheiro de duas espécies (*Saimiri sciureus* e *S. ustus*), para produção e utilização científica.

4.3 - População do estudo

No período de julho a agosto de 2016 o estudo contou com a participação de 161 profissionais de um total de 218, conforme número fornecido pelo Serviço de Gestão do Trabalho do local de estudo. Houve uma seleção de candidatos do ICTB, por livre iniciativa, onde a comunidade foi convidada a participar após convite verbal. Funcionários de diferentes setores envolvidos com atividades distintas participaram da pesquisa (Figura 13).

Figura 13 – Distribuição das atividades dos profissionais no Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos, de acordo com o número de participantes e os setores (serviços)

Setores (N)	N	Atividades
Serviços finalísticos (89)	66 14	Contato direto com animais e/ou materiais e ambientes nos quais os mesmos são mantidos. ^a Contato direto com animais (eutanasiados ou não), parte de carcaças, sangue, embriões ou outros fragmentos de roedores, lagomorfos, ovinos, caprinos, equinos ou primatas não humanos para procedimentos laboratoriais.

Figura 13 – Distribuição das atividades dos profissionais no Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos, de acordo com o número de participantes e os setores (serviços) **(continuação)**

Setores (N)	N	Atividades
	9	Contato indireto com animais e/ou ambientes nos quais os mesmos são mantidos, em atividades administrativas, liderança, visitas/inspeções técnicas realizadas nas áreas finalísticas, acompanhamento na retirada de carcaças ou outras questões de sustentabilidade ambiental, motoristas e demais colaboradores da distribuição animais. ^a
Serviços de infraestrutura (9)	1 8	Atividades administrativas do ICTB, exceto dos serviços finalísticos. Atividades de apoio (infraestrutura e manutenção, segurança, distribuição de materiais, outras) do ICTB.
Serviços gerais (13)	8 5	Atividades de limpeza das áreas do ICTB. Atividades de apoio (infraestrutura e manutenção, segurança, distribuição de materiais, outras) do ICTB.
Serviços de assistência (10)	2 6 2	Atividades de apoio (infraestrutura e manutenção, segurança, distribuição de materiais, outras) do ICTB. Contato indireto com animais e/ou ambientes nos quais os mesmos são mantidos, em atividades administrativas, liderança, visitas/inspeções técnicas realizadas nas áreas finalísticas, acompanhamento na retiradas de carcaças ou outras questões de sustentabilidade ambiental, motoristas e demais colaboradores da distribuição animais. ^a Atividades administrativas do ICTB, exceto dos serviços finalísticos.

Figura 13 – Distribuição das atividades dos profissionais no Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos, de acordo com o número de participantes e os setores (serviços) **(continuação)**

Setores (N)	N	Atividades
Serviços administrativos (40)	37	Atividades administrativas do ICTB, exceto dos serviços finalísticos.
	1	Atividades de apoio (infraestrutura e manutenção, segurança, distribuição de materiais, outras) do ICTB.
	2	Contato indireto com animais e/ou ambientes nos quais os mesmos são mantidos, em atividades administrativas, liderança, visitas/inspeções técnicas realizadas nas áreas finalísticas, acompanhamento na retiradas de carcaças ou outras questões de sustentabilidade ambiental, motoristas e demais colaboradores da distribuição animais. ^a

^a-Os animais considerados com contato direto ou indireto foram camundongos, ratos, hamsters, cobaias, coelhos, ovinos, caprinos, equinos e primatas não humanos.

Na primeira etapa do projeto foi realizada a sensibilização dos profissionais por meio de palestra sobre a importância do inquérito sorológico e avaliação das condições de saúde. Posteriormente, todos os profissionais foram convidados a participar do projeto e os que aceitaram voluntariamente a participação subsequentemente realizaram o autopreenchimento de um questionário epidemiológico (Anexo 1) e foram submetidos à coleta de sangue venoso, após a assinatura do TCLE, conforme consta no Anexo 2. No questionário foram abordadas questões como atividade profissional dos participantes, espécie animal que têm contato, tempo de trabalho, biossegurança, em especial sobre a utilização de equipamentos de proteção individual e informações de viagens para o exterior ou regiões rurais.

As etapas acima foram realizadas no ICTB durante o período de 19 de julho de 2016 a 01 de agosto de 2016, com exceção da palestra ministrada em 18 de julho de 2016 na Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio (EPSJV/FIOCRUZ), conforme *folder online* de Comunicação Interna (Anexo 3).

4.4 Coleta de material biológico e envio para diagnóstico laboratorial

Amostras de sangue venoso periférico, em um volume aproximado de 8 mL, foram coletadas sem anticoagulante em tubos de vácuo (5mL, *Labor Import*©, São Paulo – Brasil), seguindo as normas de Biossegurança e Boas Práticas de Laboratório (BPL). No momento da coleta todos os tubos receberam uma identificação interna (ID ICTB) presente no questionário para garantia da rastreabilidade e do sigilo.

Após a coleta, as amostras de sangue foram encaminhadas para o Laboratório de Hantavíroses e Rickettsioses (LHR) do Instituto Oswaldo Cruz (IOC - FIOCRUZ, RJ) onde receberam novo número de registro (ID LHR). O material foi centrifugado a 300rpm por 5 minutos e o soro foi separado em três alíquotas de soro, cerca de 2mL, cada uma delas que foram acondicionado à -20⁰C para posterior análise.

4.5 Testes sorológicos

4.5.1 Pesquisa de anticorpos anti-*Hantavirus*

As amostras de soro foram submetidas ao teste sorológico imunoenzimático (ELISA) para detecção de anticorpos da classe IgG, segundo os procedimentos estabelecidos no LHR e de acordo com o protocolo desenvolvido por Figueiredo e colaboradores (2009), como descrito a seguir:

Para a realização do teste de ELISA, utilizou-se microplacas de 96 poços (Nunc, Denmark) sensibilizadas com antígeno específico da proteína recombinante do nucleocapsídeo (proteína N) do hantavírus Araraquara (ARAV-N, USP/Ribeirão

Preto, São Paulo) na parte superior da placa, e antígeno inespecífico utilizado como controle negativo (lisado de *Escherichia coli*) na metade inferior da placa, diluídos em tampão carbonato-bicarbonato 0,05 M, pH 9,6, previamente mantidas a 4°C em câmara úmida por uma noite. Após período de incubação as microplacas foram lavadas cinco vezes com solução de lavagem PBS (tampão fosfato 0,01M, pH 7.4) acrescido de Tween 20 a 0,1% (PBST) e bloqueadas com PBST e leite em pó desnatado a 5% (LPD) Skim Milk (DIFCO®). Após incubação a 37°C em câmara úmida por uma hora as microplacas foram lavadas com PBST e adicionaram-se os soros humanos, colocando-se na microplaca em duplicata, em volume final de 100 µL/orifício na diluição de 1:400. Após adição dos soros à placa, a mesma foi incubada por uma hora a 37°C em câmara úmida e levada por seis vezes em PBST. Em seguida, adicionou-se anticorpo anti-IgG humano (anti-*human*) marcado com a peroxidase (conjugado) (Kierkegaard and Perry Laboratories, Gaithersburg, MD), na diluição 1:400 e titulado em 1:2000 em solução de bloqueio (PBST contendo 5% de LPD). As placas que foram incubadas por mais uma hora a 37°C, foram subsequentemente lavadas por mais seis vezes com adição no final de 100 µL/orifício do substrato enzimático 2.2'-azino-di-(3-ethylbenzthiazoline sulfonate) - ABTS *substrate* (Kierkegaard and Perry, Laboratories, Gaithersburg, MD). Após a adição do substrato em toda microplaca, a mesma foi mantida a 37°C durante 30 minutos com a posterior leitura da absorbância em espectrofotômetro (405nm).

Para a obtenção dos resultados dos testes das densidades ópticas (DOs) obtidas com a reação ao antígeno ARAV-N foram subtraídas dos valores das DOs obtidas com a reação frente ao lisado de *E. coli* (DOs líquidas). Foram consideradas positivas, as diluições dos soros cujas DOs foram maiores que o valor de corte (*cut off*), considerado 0,3 (título maior ou igual a 1:400).

4.5.2 Pesquisa de anticorpos anti-*Mammarenavirus* (LCMV)

As amostras de soro foram submetidas ao teste sorológico imunoenzimático (ELISA) para detecção de anticorpos da classe IgG, segundo os

procedimentos estabelecidos no LHR e de acordo com o protocolo fornecido pelo *Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas "Julio I. Maiztegui"*, como descrito a seguir:

Para a realização do teste de ELISA, utilizou-se microplacas de 96 poços (Nunc, Denmark), sensibilizadas com antígeno específico arnavírus (vírus LCMV inativado) e antígeno inespecífico utilizado como controle negativo (Células Vero não infectadas) diluídos em PBS (tampão fosfato 0,01M, pH 7.4), previamente mantidas a 4°C em câmara úmida por uma noite. Após período de incubação, as microplacas foram lavadas cinco vezes com solução de lavagem PBS acrescido de Tween 20 a 0,1% (PBST) e bloqueadas com PBST e leite em pó desnatado a 5% (LPD) Skim Milk (DIFCO®). Após incubação a 37°C em câmara úmida por uma hora, as microplacas foram lavadas com PBST com subsequente adição dos soros humanos, colocando-se na microplaca em duplicata, em volume final de 100 µL/orifício na diluição de 1:400. Após adição dos soros à placa, a mesma foi incubada por uma hora a 37°C em câmara úmida e levada por cinco vezes em PBST. Em seguida, adicionou-se anticorpo anti-IgG humano (*anti-human*) marcado com a peroxidase (conjugado) (Kierkegaard and Perry Laboratories, Gaithersburg, MD), na diluição 1:400 e titulado em 1:2000 em solução de bloqueio (PBST contendo 5% de LPD). Após incubação das placas por mais uma hora a 37°C, foi realizada a última lavagem por mais cinco vezes com a adição de 100 µL/orifício do substrato enzimático 2.2'-azino-di-(3-ethylbenzthiazoline sulfonate) - ABTS *substrate* (Kierkegaard and Perry, Laboratories, Gaithersburg, MD). Após a adição do substrato em toda microplaca, a mesma foi mantida a 37°C durante 30 minutos com subsequente leitura da absorbância em espectrofotômetro (405nm - 450nm).

Para a obtenção dos resultados dos testes das densidades ópticas (DOs) obtidas com a reação ao antígeno LCMV foram subtraídas dos valores das DOs obtidas com a reação frente ao controle negativo (DOs líquidas). Foram consideradas positivas, as diluições dos soros cujas DOs foram maiores que o valor de corte (*cut off*) considerado 0,2 (título maior ou igual a 1:400).

4.6 Análise estatística

Foi estimada a prevalência de infecção por hantavírus para todo o conjunto analisado e para cada variável amostrada separadamente. As soroprevalências, assim como o N amostral de cada extrato estão apresentados nas tabelas 2, 3 e 4.

Para testar a relação entre variáveis, utilizou-se o teste do qui-quadrado (X^2) para verificar aquelas que possuíssem relação com a variável desfecho “reatividade IgG anti-Hantavirus”. De forma a estabelecer a associação entre as variáveis, foram estimadas as razões de chance de prevalência (*Prevalence Odds Ratios*) e seus intervalos de confiança de 95 por cento (IC95%) por meio de regressão logística univariada, para aquelas variáveis que obtiveram significância estatística menor que 0,3 ($p < 0,3$), anteriormente nos testes do qui-quadrado. Não houve seleção para a análise multivariada devido à insuficiência de variáveis significantes nos testes univariados. A análise dos dados foi realizada utilizando o programa estatístico R (versão 3.1.1).

4.7 Confeção dos laudos e da nota técnica

Este estudo é parte de um projeto maior sobre saúde do trabalhador, conforme capítulo 4.1. Assim, foram elaborados para cada participante os laudos com os patógenos investigados no projeto, incluindo IgG anti-Hantavirus e anti-LCMV, a partir dos resultados obtidos nos ensaios dos quais foram computados no BD.

Em adição foi produzida uma nota de esclarecimentos técnicos com propostas de medidas para a prevenção e detecção dos agentes infecciosos zoonóticos Hantavirus e LCMV, destinada à direção do ICTB.

4.8 Considerações éticas

Todos os procedimentos foram realizados seguindo as determinações do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) conforme a licença nº 559/10 emenda 0044.0.011.000-07 (Anexo 4).

5. RESULTADOS

5.1 Perfil da população em estudo

A população em estudo foi constituída por 161 profissionais, dentre os quais, 70 (43%) eram do sexo feminino e 91 foi do sexo masculino (57%) (Tabela 2). A média de idade foi igual a 39 anos e a mediana de 38 anos, com idades variando entre 17 a 69 anos (desvio padrão igual a 10 anos). A faixa etária ficou concentrada entre 36 e 45 anos (40%).

Tabela 1 – Distribuição, segundo a faixa etária e sexo dos profissionais que participaram do estudo.

Faixa etária	Mulheres	Homens	Quantidade de participantes	Percentual da faixa etária
≤ 25 anos	9	5	14	9%
26 a 35 anos	20	27	47	29%
36 a 45 anos	28	36	64	40%
≥ 46 anos	13	23	36	22%
Total	70 (43%)	91 (57%)	161	-

A adesão ao projeto foi de 74% do total esperado, com uma estimativa inicial de 218 profissionais. Desse total, 03 (1,86%) residiam no município de Belford Roxo, 07 (4,34%) em Duque de Caxias, 01 (0,62%) em Guapimirim, 01 (0,62%) em Itaboraí, 02 (1,24%) em Magé, 04 (2,48%) em Maricá, 01 (0,62%) em Mendes, 01 (0,62%) em Mesquita, 06 (3,72%) em Niterói, 02 (1,24%) em Nova Iguaçu, 01 (0,62%) em Resende, 121 (75,15%) no Rio de Janeiro, 08 (4,96%) em São Gonçalo, e 03 (1,86%) em São João de Meriti. Na Figura 14 é apresentada a distribuição dos municípios de residência dos profissionais no estado do Rio de Janeiro, com suas regiões e municípios.

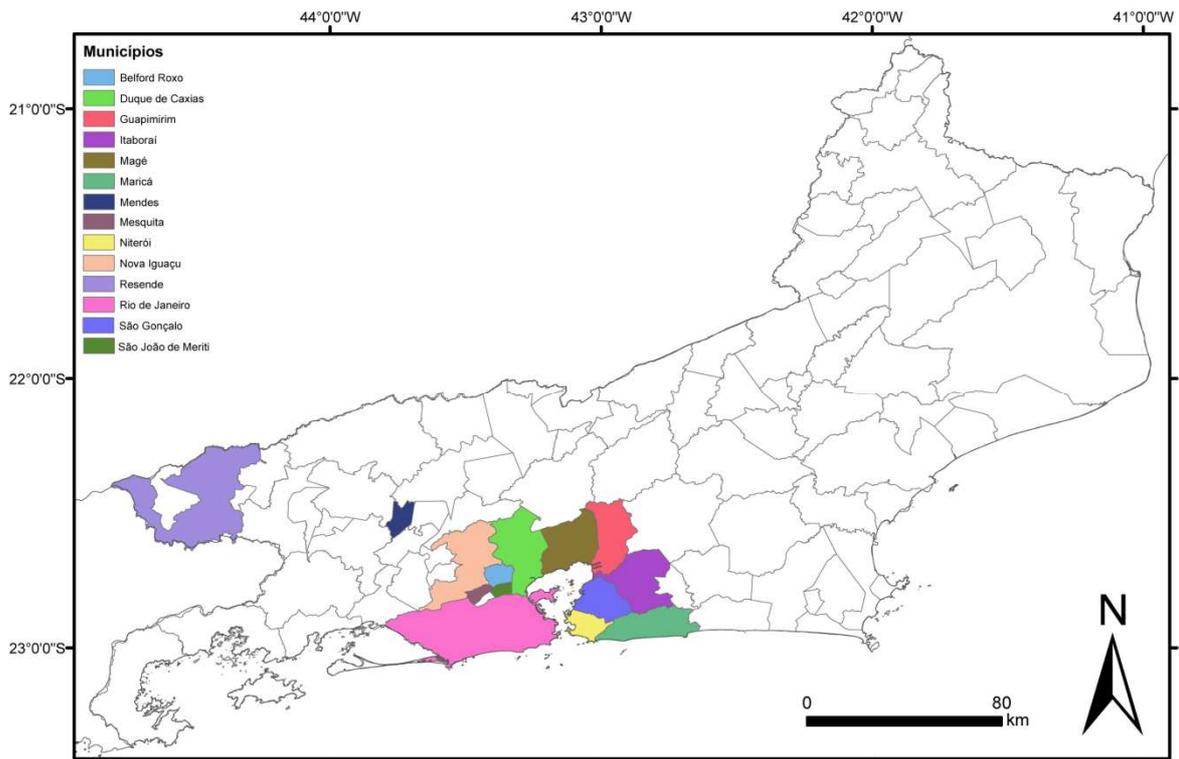


Figura 14. Municípios de residência dos profissionais do ICTB no estado do Rio de Janeiro, incluídos no estudo. Fonte: Próprio, 2018.

Em relação ao local de trabalho, na Figura 15 é apresentada uma distribuição dos profissionais por setores, considerando: (i) serviços finalísticos, como colaboradores dos serviços de produção e fornecimento de animais de laboratório, sangue, hemoderivados, controle da qualidade e biotecnologia animal; (ii) serviços de infraestrutura e manutenção predial; (iii) serviços gerais como profissionais da limpeza e recepção; (iv) serviços de assistência tais como recebimento, distribuição de materiais e sustentabilidade ambiental de todos os serviços, outros e (v) serviços administrativos.

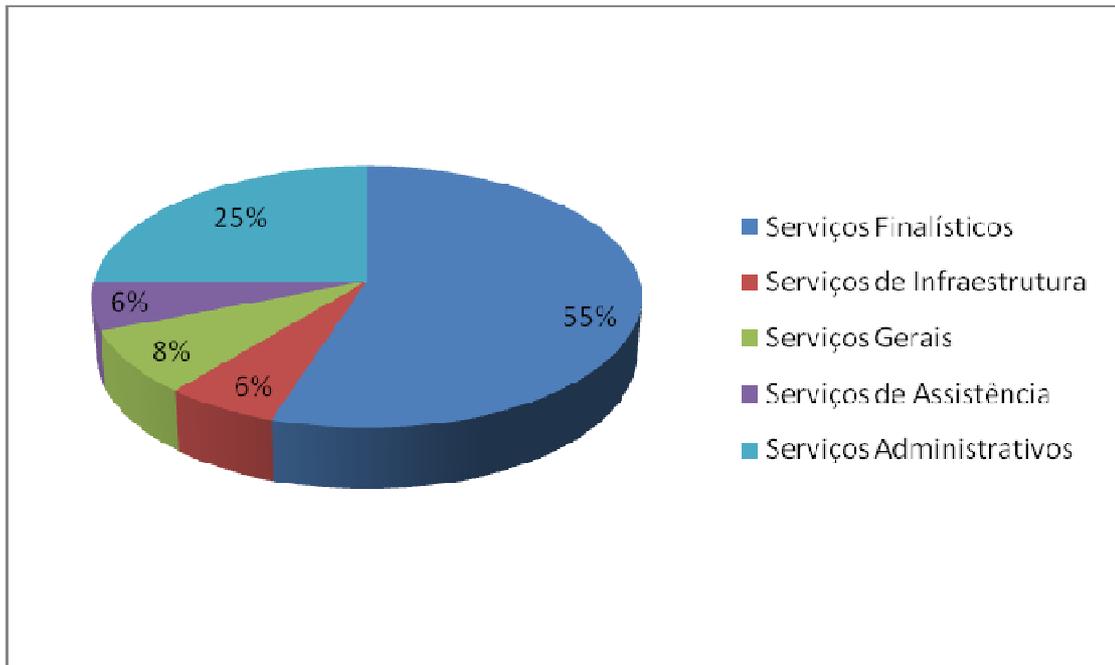


Figura 15. Distribuição da população quanto ao local de trabalho: Serviços Finalísticos (89), Serviços de Infraestrutura (09), Serviços Gerais (13), Serviços de Assistência (10) e Serviços Administrativos (40).

5.2 Características dos profissionais com evidência sorológica de infecção por hantavírus

Das 161 amostras analisadas para pesquisa de anticorpos da classe IgG anti-*Hantavirus*, 39 amostras foram consideradas sororreativas, com uma prevalência igual a 24,2%.

A maioria dos profissionais soropositivos foi do sexo feminino, com idade entre 36-45 anos, de escolaridade nível superior e nascida no estado do Rio de Janeiro, conforme apresentado na Tabela 2. A média das idades dos indivíduos IgG sororreativos foi igual a 39 anos, mediana de 40 anos e desvio padrão de 11 anos.

No teste do qui-quadrado, a variável sexo apresentou significância estatística com p valor igual a 0,03. A associação (OR) demonstrou que os profissionais da instalação animal do sexo masculino têm 57% menos chance de infecção por hantavírus que os profissionais da instalação animal do sexo feminino, com significância estatística.

Na variável escolaridade, estatisticamente significativa (X^2 p-valor igual a 0,02), os profissionais da instalação animal com escolaridade *Ensino Médio* apresentaram 57% menos chance de infecção por hantavírus que os profissionais da instalação animal com escolaridade *Ensino Superior*, estatisticamente significativa.

Tabela 2 - Sexo, idade, UF de nascimento e escolaridade da população em estudo e dos profissionais sororreativos para anticorpos anti-*Hantavirus*.

Variáveis	N (%)	N Sororreativos (95%CI)	X^2 p-valor*	OR (95%CI)**
Sexo			0,03	
Feminino	70 (44)	23		1
Masculino	91 (57)	16		0,43 (0,20-0,90)
Idade (anos)			0,88	
≤ 25	14 (9)	4		
26 – 35	47 (29)	10		
36 – 45	64 (40)	17		
≥ 46	36 (22)	8		
UF de nascimento			0,47	
Rio de Janeiro	133 (83,1)	32		
Minas Gerais	11 (6,9)	3		
São Paulo	2 (1,2)	0		
Bahia	3 (1,9)	1		
Ceará	1 (0,6)	0		
Alagoas	1 (0,6)	0		
Distrito Federal	1 (0,6)	1		
Maranhão	1 (0,6)	0		
Mato Grosso	1 (0,6)	1		
Paraíba	1 (0,6)	0		
Pernambuco	1 (0,6)	0		
Rio Grande do Norte	1 (0,6)	0		
Espírito Santo	1 (0,6)	1		
Outras Nacionalidades	1 (0,6)	0		

Tabela 2 - Sexo, idade, UF de nascimento e escolaridade da população em estudo e dos profissionais sororreativos para anticorpos anti-*Hantavirus* (**continuação**).

Variáveis	N (%)	N Sororreativos (95%CI)	X ² p-valor*	OR (95%CI)**
Escolaridade ***			0,02	
Ensino Superior	82 (56)	27		1
Ensino Fundamental	8 (5)	0		-
Ensino Médio	57 (39)	10		0,43 (0,19-0,98)

* Em negrito, resultados significantes a $p < 0,05$. ** OR calculada quando $p < 0,3$ no qui-quadrado.

*** Brancos ou nulos não foram considerados. A unidade de referência em escolaridade foi substituída por Ensino Superior, pois não havia N suficiente para comparação (Ensino Fundamental).

Nas tabelas 3 e 4 são apresentadas as análises de associação entre as variáveis - *Setor, Função (atividade no cargo) e Necessidade de utilização de EPIs* - com o teste sorológico para investigação de anticorpos anti-*Hantavirus*.

Podemos observar que, conforme a Tabela 3, os profissionais que apresentaram anticorpos IgG anti-*Hantavirus* eram 19/89 (21%) dos setores finalísticos e 15/40 (38%) dos setores administrativos.

De acordo com os resultados de OR, os profissionais da instalação animal do setor de Serviços Gerais têm 70% menos chance de infecção por hantavírus que profissionais da instalação animal do Setor Finalístico, sem significância estatística. Já os profissionais da instalação animal dos setores de Assistência e Administrativo têm, respectivamente, 2.43 e 2.20 vezes mais chance de infecção por hantavírus do que profissionais da instalação animal do setor Finalístico, sem significância estatística (Tabela 4).

Em relação à atividade desenvolvida no cargo (trabalho atual), os sororreativos foram profissionais: (i) com função administrativa dos serviços não finalísticos 12/40 (30%), (ii) com contato direto com os animais e/ou ambientes e materiais oriundos da produção ou utilização de primatas não humanos 7/36 (19%), (iii) com contato indireto com animais e/ou ambientes de produção ou utilização (atividades administrativas, de liderança ou distribuição de animais dos serviços finalísticos, visitas ou inspeções técnicas nessas áreas) 8/17 (47%), (iv) com contato direto com os animais e/ou ambientes e materiais oriundos da produção de roedores

e/ou lagomorfos 4/26 (15%), (v) com contato direto com carcaça, sangue, embriões ou outros fragmentos de roedores, lagomorfos, caprinos, ovinos, equinos ou primatas não humanos 4/14 (29%), (vi) com atividades de apoio (infraestrutura, segurança, portaria entre outras) nas áreas finalísticas, administrativas ou demais áreas do estudo 3/16 (19%), (vii) com contato direto com os animais e/ou ambientes e materiais oriundos da produção de ovinos, caprinos e equinos 1/5 (20%). Curiosamente, nenhum dos profissionais que relatou atividade de limpeza de qualquer área do estudo apresentou resultado reativo no teste (Tabela 3).

Segundo as análises de OR, os colaboradores da instalação animal que relataram atividade profissional de contato direto com roedores e lagomorfos têm 61% menos chance de infecção por hantavírus que profissionais da instalação animal que relataram atividade administrativa dos setores não finalísticos, sem significância estatística. Já profissionais da instalação animal com atividade de contato direto com primatas não humanos têm 48% menos chance de infecção por hantavírus que profissionais da instalação animal com atividade administrativa dos setores não finalísticos, sem significância estatística (Tabela 3).

Nesse sentido, ainda associando ao contato com animais de instalação de produção ou utilização durante as atividades funcionais, os profissionais com atividade de contato direto com ovinos, caprinos e equinos ou contato direto com carcaça, sangue ou outros fragmentos apresentam respectivamente, 46% e 29% menos chance de infecção por hantavírus do que os profissionais com atividade administrativa dos setores não finalísticos, sem significância estatística. Da mesma forma, a chance de infecção por hantavírus em profissionais da instalação animal com atividade de apoio nas áreas do ICTB tem 50% menos chance de infecção por hantavírus do que nos profissionais com atividade administrativa dos setores não finalísticos, sem significância estatística (Tabela 3).

Entretanto colaboradores da instalação animal que relataram atividade profissional de contato indireto com animais ou ambiente têm chance de infecção por hantavírus 2.66 vezes maior do que os profissionais com atividade administrativa dos setores não finalísticos, sem significância estatística (Tabela 3).

Tabela 3 - Setor, trabalho no cargo atual (atividade funcional) e a necessidade de utilização de EPI da população em estudo e dos profissionais sororreativos anti-Hantavirus

Variáveis	N (%)	Sororreativos (95%CI)	X ² p-valor*	OR (95%CI)**
Setor				
Finalístico	89 (55)	19 (21)	0,03	1
Infraestrutura	9 (6)	0 (0)		-
Gerais	13 (8)	1 (8)		0,30 (0,03-2,51)
Assistência	10 (6)	4 (40)		2,43 (0,62-9,59)
Administrativo	40 (25)	15 (38)		2,20 (0,97-5,00)
Atividade atual			0,16	
Administrativo não finalístico	40 (25)	12 (30)		1
Contato direto com roedores e lagomorfos	26 (16)	4 (15)		0,39 (0,11-1,37)
Contato direto com ovinos, caprinos e equinos	5 (3)	1 (20)		0,54 (0,05-5,30)
Contato direto com primatas não humanos	36 (22)	7 (19)		0,52 (0,18-1,49)
Contato direto com carcaça, sangue ou outros fragmentos	14 (9)	4 (29)		0,71 (0,19-2,65)
Contato indireto com animais ou ambientes	17 (11)	8 (47)		2,66 (0,62-7,41)
Apoio	16 (10)	3 (19)		0,50 (0,12-2,05)
Limpeza	8 (5)	0 (0)		0,00
EPI			0,21	
Não	51 (32)	16 (31)		1
Sim	110 (68)	23 (21)		0,57 (0,27-1,22)

* Em negrito, resultados significantes a $p < 0,05$. ** OR calculada quando $p < 0,3$ no qui-quadrado.

Quando questionados sobre a necessidade de utilização de EPI, 23/110 (21%) profissionais sororreativos relataram que necessitam utilizar EPI na atividade desenvolvida e 16/51 (31%) informaram não necessitar utilizar EPI no trabalho. No questionário foram perguntados ainda quais os EPIs utilizados, se usavam luva (104/161), máscara cirúrgica (104/161), óculos (76/161) e máscara com filtro ou peça facial filtrante (PFF) (51/161). A frequência de utilização dos EPIs foi também abordada, mas foram constatados preenchimentos imprecisos e esta última informação precisou ser desconsiderada. A associação demonstrou que profissionais de instalação de produção ou utilização animal que utilizam EPI têm 43% menos chance de infecção por hantavírus que profissionais de instalação animal que não utilizam EPI, sem significância estatística (Tabela 3).

Referente ao contato com animais de produção foi possível observar que, mesmo sem significância estatística, 21 dos 87 profissionais que trabalham ou já trabalharam com animais de instalações foram sororreativos ao teste de anticorpos

anti-*Hantavirus*, enquanto 18/74 que não relataram contato atual ou anterior com animais de produção foram reagentes (Tabela 4).

Dos 39 profissionais sororreativos para IgG anti-*Hantavirus*, 29 não relataram contato com camundongos de produção, 01 trabalha ou trabalhou com camundongos de produção por menos de 1 ano, 05 profissionais trabalham ou trabalharam com camundongos de produção de 1 – 5 anos, 02 trabalham ou trabalharam com camundongos de produção por 6 – 15 anos, 01 trabalha ou trabalhou com camundongos de produção por tempo maior ou igual a 16 anos e 01 colaborador relatou trabalho atual ou anterior com camundongos de produção, mas não informou o tempo. Entretanto, apenas 02 profissionais que foram sororreativos relataram trabalhar ou já ter trabalhado com ratos de produção e 37 nunca trabalharam com ratos de produção. Na tabela 4 é apresentado ainda o tempo de trabalho com hamster, cobaias e primatas não humanos de produção, assim como o contato dos profissionais do estudo com roedores de estimação (34/148) ou com contato com roedores silvestres (5/12).

Tabela 4 - Distribuição do número de profissionais e percentual, conforme o resultado sorológico IgG anti-*Hantavirus* e as variáveis do questionário aplicado ao grupo em estudo referente a contato com animais de produção e/ou utilização, roedores de estimação ou roedores silvestres

Variáveis	N (%)	Sororreativos N (%) (95%IC)	X ² p- valor*	OR (95%IC)**
Trabalho com animais			0,97	
Não	74 (46)	18 (24)		
Sim	87 (54)	21 (24)		
Trabalho com camundongo			0,95	
Não	120 (75)	29 (24)		
Menos de 1 ano	5 (3)	1 (20)		
1 – 5 anos	18 (11)	5 (28)		
6 – 15 anos	10 (6)	2 (20)		

Tabela 4 - Distribuição do número de profissionais e percentual, conforme o resultado sorológico IgG anti-Hantavirus e as variáveis do questionário aplicado ao grupo em estudo referente a contato com animais de produção e/ou utilização, roedores de estimação ou roedores silvestres **(continuação)**

Variáveis	N (%)	Sororreativos N (%) (95%IC)	X ² p- valor*	OR (95%IC)**
≥ 16 anos	7 (4)	1 (14)		
Trabalho com rato			0,43	
Não	143 (89)	37 (26)		
Menos de 1 ano	4 (2,5)	0 (0)		
1 – 5 anos	7 (4)	2 (29)		
6 – 15 anos	4 (2,5)	0 (0)		
≥ 16 anos	3 (2)	0 (0)		
Trabalho com hamster			0,19	
Não	147 (91)	37 (25)		1
Menos de 1 ano	6 (4)	0 (0)		-
1 – 5 anos	1 (0,6)	1 (100)		-
6 – 15 anos	4 (2,5)	1 (25)		0,99 (0,10-9,82)
≥ 16 anos	3 (2)	0 (0)		
Trabalho com cobaia			0,52	
Não	138 (86)	36 (26)		
Menos de 1 ano	7 (4)	0 (0)		
1 – 5 anos	8 (5)	2 (25)		
6 – 15 anos	5 (3)	1 (20)		
≥ 16 anos	2 (1)	0 (0)		
Trabalho com primatas NH			0,26	
Não	123 (77)	29 (24)		1

Tabela 4 - Distribuição do número de profissionais e percentual, conforme o resultado sorológico IgG anti-Hantavirus e as variáveis do questionário aplicado ao grupo em estudo referente a contato com animais de produção e/ou utilização, roedores de estimação ou roedores silvestres **(continuação)**

Variáveis	N (%)	Sororreativos N (%) (95%IC)	X ² p- valor*	OR (95%IC)**
Menos de 1 ano	5 (3)	3 (60)		4,86 (0,77-30,52)
1 – 5 anos	12 (7,5)	4 (33)		1,62 (0,45-5,77)
6 – 15 anos	16 (10)	2 (12,5)		0,46 (0,09-2,15)
≥ 16 anos	4 (2,5)	1 (25)		1,08 (0,09-2,15)
Roedores de estimação			0,46	
Não	154 (96)	36 (23)		
Sim	7 (4)	3 (43)		
Roedores silvestres			0,27	
Não	148 (92,5)	34 (23)		1
Sim	12 (7,5)	5 (42)		2,39 (0,71-8,03)

Legenda : Primatas NH – primatas não humanos.

*p-valor sem associação significativa ($p > 0,05$).

**Razão de chance de prevalência (Prevalence Odds Ratio-OR) calculada quando $p < 0,3$ no qui-quadrado.

Conforme a associação de OR observada na tabela 4, os profissionais da instalação de produção e utilização animal com contato com roedores silvestres, mesmo sem significância estatística, têm 2.39 vezes mais chance de infecção por hantavírus que profissionais de instalação de produção e utilização animal sem contato com roedores silvestres.

Informações detalhadas podem ser vistas no sumário apresentado no quadro suplementar contido no Apêndice A, a fim de elucidar o perfil dos sororreativos com as principais variáveis relacionadas com o desfecho do estudo a partir de uma análise exploratória dos dados.

Considerando os setores e as atividades dos profissionais, foi possível observar que no setor A, referente aos serviços finalísticos, apenas dois profissionais que foram sororreativos negavam trabalhar ou já ter trabalhado com animais de produção. Um deles informou atividade profissional com contato indireto com animais ou ambientes enquanto que o outro profissional descreveu contato com ambientes e/ou materiais (necessitando utilizar EPIs).

No setor B (serviços gerais) apenas um colaborador foi sororreativo, enquanto que no setor C (serviço de assistência) quatro pessoas apresentaram anticorpos anti-*Hantavirus*; dois deles sem relato de trabalho com animais e os outros dois relataram trabalho atual com animais de produção.

Em adição, com a análise dos dados foi possível obter a informação de que nenhum dos profissionais citados anteriormente (setor A, B e C) tinha histórico de contato com roedores de estimação ou silvestre, embora dois profissionais do setor C relatassem viagens para áreas rural (Região Centro-Sul Fluminense) e exterior (Bahamas, EUA e República Dominicana).

Dos 15 profissionais sororreativos pertencentes ao setor D, apenas dois já trabalharam com animais de produção; um com PNH e camundongos e o segundo profissional com roedores, lagomorfos e outros animais como canídeos, felídeos e bovinos. Quanto ao histórico de viagens, os dois informaram viagens para áreas consideradas por eles como rurais (RJ e MG). Em relação aos países visitados por estes dois profissionais desse setor foram à Argentina, Canadá, Chile e Estados Unidos da América.

A partir da análise exploratória dos dados disponíveis no BD, identificamos que sete profissionais descreveram outra atuação profissional: (i) três com atividades em clínica médica veterinária, (ii) dois professores, (iii) um administrador e (iv) atividade relacionada com agricultura orgânica. Dez profissionais sororreativos tiveram problemas de saúde com necessidade de afastamento, mas apenas três, dois do setor A e um do setor B (HANT.3, HANT.32 e HANT.33 – ver quadro complementar Apêndice A) relataram gripe, pneumonia e/ou dengue.

Dois colaboradores relataram no questionário que já haviam realizado investigação sorológica para a presença de IgG anti-*Hantavirus*. Após uma busca no

banco de dados do LHR, identificamos que os testes sorológicos foram realizados nos anos de 2009 e 2010, no LHR, cujos resultados foram não reativos.

O primeiro profissional, HANT.35, é do sexo masculino, residente do município do Rio de Janeiro, não relatou o costume de viajar para áreas rurais no Brasil ou para o exterior no período de dois anos, e não possui contato com roedores de estimação ou silvestre. Está inserido nos serviços finalísticos, necessita utilizar EPIs e sua atividade profissional inclui contato direto com animais (eutanasiados ou não), parte de carcaças, sangue, embriões ou outros fragmentos de roedores, lagomorfos, ovinos, caprinos, equinos ou primatas não humanos para procedimentos laboratoriais. Relatou também trabalho atual ou anterior com animais de criação ou experimentação, especificando camundongo e hamster, pelo período de seis a 15 anos.

O outro participante, HANT.36, é do sexo feminino e também residente do município do Rio de Janeiro. Relatou viagens para regiões rurais do Rio de Janeiro e Minas Gerais, mas sem especificar as regiões. Costuma viajar, no período de dois anos, para regiões da Argentina e Chile. Como roedores de estimação, possui hamster, gerbil e chinchila, além do contato atual ou anterior com roedores silvestres. Trabalha em serviços administrativos, apesar de necessitar utilizar EPIs, e suas atuais atividades são administrativas (gestão ou ensino). Descreveu trabalho anterior com camundongo, rato, caprinos, ovinos, equinos e outros (Apêndice A), pelo período de um a cinco anos, e com coelhos de seis a 15 anos.

5.3 Características dos profissionais com evidência sorológica de infecção por LCMV

A prevalência de anticorpos anti-LCMV foi de 1,2% (2/161). A média e mediana das idades dos sororreativos IgG anti-LCMV foram iguais a 29 anos e desvio padrão de 10 anos. Devido o número reduzido de profissionais sororreativos

para LCMV não foi possível realizar a análise de associação entre as variáveis do estudo com o desfecho.

A profissional LCMV.1, sexo feminino, de 36 anos e residente da zona norte do município do Rio de Janeiro informou que, possui contato indireto com animais de produção ou ambientes, do setor finalístico, e que não tem necessidade de qualquer nível de biossegurança durante suas atividades profissionais (utilização de EPI). Nunca apresentou qualquer quadro clínico ou comprometimento de saúde que necessitasse de afastamento do trabalho. A profissional também negava contato com animais silvestres ou viagens para regiões rurais no Brasil e exterior.

Em relação ao segundo profissional que apresentou amostra sororreativa, LCMV.2, sexo masculino, 22 anos e residente no município do Rio de Janeiro, também não relatou, no questionário aplicado, sobre a necessidade de utilização de EPI, assim como o contato com animais de produção ou silvestres, problemas de saúde ou viagens para regiões rural ou exterior. Como atividade profissional fora do ambiente de produção animal, o colaborador informou trabalhos como *freelancer*, sem detalhar as atividades desenvolvidas (não informado).

Nenhuma amostra foi reagente para hantavírus e para LCMV concomitantemente.

Em adição, é digno de nota que este foi o primeiro estudo realizado no estado do Rio de Janeiro a demonstrar evidência sorológica de infecção por LCMV e hantavírus em profissionais de instalação animal no estado.

5.4 Restituição dos laudos e da nota técnica

Os laudos (Anexo 5) elaborados a partir dos resultados sorológicos e do BD, foram finalizados e serão restituídos para os colaboradores participantes do estudo conforme determinação da coordenação do Projeto Papes VI em parceria com o Programa ICTB com Saúde (Anexo 3). O grupo pretende realizar a entrega

pessoalmente para cada colaborador com o acompanhamento de um médico ou outro profissional da saúde treinado para orientar os participantes sobre a pesquisa sorológica de anticorpos da classe IgG para os agentes infecciosos zoonóticos analisados.

Além disso, foi preparada uma nota técnica para o ICTB, encaminhada para a direção da Unidade, sugerindo medidas para a inclusão da detecção de hantavírus nos programas de monitoramento da saúde animal e reforçando a necessidade de prevenção e controle das zoonoses de acordo com as práticas que já são realizadas pelo Instituto.

6. DISCUSSÃO

Em nosso estudo foi possível realizar uma análise de situação numa população humana constituída por profissionais com histórico de exposição ocupacional a animais, devido atuação em uma instalação animal de um instituto federal de ensino e pesquisa localizado no município do Rio de Janeiro, onde geralmente a possibilidade de infecção por hantavírus e vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV) não são consideradas. Utilizamos métodos sorológicos para detecção das viroses pesquisadas nas amostras de sangue dos profissionais associado com a aplicação de um questionário visando a obtenção de informações referentes à proteção individual, atividade funcional, contato com roedores silvestres, doenças profissionais, entre outras. Weigler e colaboradores (2005) utilizaram metodologia similar, incluindo em suas pesquisas profissionais veterinários, técnicos de cuidado animal, equipe de higienização de materiais, pesquisadores, profissionais do administrativo, manutenção, entre outros.

Neste cenário, pretendíamos associar se o contato, direto ou indireto, com animais de instalação e ambientes teria ou não associação com infecção por hantavírus e LCMV. Os resultados obtidos demonstraram a evidência sorológica de infecção (IgG) por hantavírus e LCMV, considerando os limites do nosso estudo já

que o questionário não foi elaborado exclusivamente para o presente estudo e a identificação do local provável de infecção não foi incluída na metodologia. Nenhum dos profissionais foi sororreativo para os dois agravos concomitantemente.

Cabe ressaltar que alguns agentes zoonóticos não possuem transmissão associada somente com animais de laboratório (instalações), já que existe também o risco de infecção através de animais de estimação (*pet shop*) ou silvestres (WEIGLER; DI GIACOMO; ALEXANDER, 2005) como as zoonoses em estudo. Diante dos resultados obtidos e em concordância com Fulhorst et al. (2007) é preciso reforçar a necessidade de diminuir os riscos de infecção por zoonoses emergentes, com altas taxas de letalidade para as quais não existem vacina ou terapia específica disponíveis.

O monitoramento da saúde animal é fator essencial para que se tenham padrões de qualidade em instalações animais, contribuindo para a reprodutibilidade das pesquisas científicas. As publicações da Federação Europeia das Associações de Ciência em Animais de Laboratório (FELASA) recomendam o monitoramento da saúde animal com programas que incluam vários aspectos, incluindo indicações de diversos agentes patogênicos. Referente aos agravos deste estudo tem sido preconizada a investigação do LCMV anualmente em colônias de camundongos (*M. musculus*) e a cada três meses em salas de hamsters (*M. auratus*). Quanto ao hantavírus, tem sido sugerida a vigilância anual em ratos (*R. norvegicus*) e em colônias de camundongos, como agente adicional a ser avaliado com a sua inclusão nos programas de monitoramento da saúde dos animais, opcional conforme necessidade específica da instalação animal (MÄHLER et al., 2014).

Dados recentes da literatura indicam outros pequenos mamíferos como reservatórios de hantavírus, incluindo toupeiras, musaranhos e morcegos (KLEMPA et al., 2013), além dos inquéritos de prevalência de hantavírus e/ou LCMV em roedores de laboratório, provenientes de lojas de animais, animais de estimação ou outras espécies (AMMAN et al., 2007; DESMYTER et al., 1983; DYKEWICZ et al., 1992; ELBERS et al., 1999; GAJDUSEK; CHU; LEE, 1990; HINMAN et al., 1975; LUO; DONG; WANG, 2008; KAWAMATA et al., 1987; KNUST et al., 2014), aumentando, conseqüentemente, o número de grupos de animais potencialmente infectados por arenavírus e hantavírus.

6.1 Soroprevalência de IgG anti-*Hantavirus*

A prevalência encontrada nesse estudo foi de 24,2% para IgG anti-*Hantavirus*, indicando uma prevalência alta na população em estudo, mais elevada do que as prevalências observadas nos estudos de Campos e colaboradores (2003); Levine, Fritz e Novak (2008), Santos e colaboradores (2013) e Oliveira e colaboradores (2017) que encontraram em seus estudos prevalência de 14,3%, 19,6%, 13% e 22%, respectivamente. Santos e colaboradores (2013), encontraram prevalência de 13% (7/54) de IgG anti-*Hantavirus* (Araraquara) em estudo sorológico realizado numa população rural de Marcelândia (Mato Grosso, Brasil). Sugeriram que a infecção poderia estar relacionada tanto ao município de residência em estudo (devido confirmação de casos em Marcelândia), quanto ao local de nascimento (enquanto residente na região sul do Brasil). De acordo com os autores, a alta soroprevalência pode indicar que infecções por hantavírus sejam subdiagnosticadas, especialmente em manifestações oligossintomáticas.

No estado de São Paulo um inquérito sorológico realizado em 818 pessoas das áreas rurais e urbanas do município de Jardinópolis, no ano de 2001, demonstrou que 14,3% da população possuíam anticorpos anti-*Hantavirus*, sem correlação com profissão, idade, sexo, atividade rural ou contato com roedores. Foi sugerido ainda que, além das manifestações clínicas características da SCPH, seriam comuns infecções assintomáticas, inespecíficas ou benignas, que poderiam estar associadas com diferentes genótipos de hantavírus circulando no local em estudo (CAMPOS et al., 2003).

Estudos anteriores realizados no estado do Rio de Janeiro em populações humanas e de roedores demonstraram a circulação do hantavírus Jujutiba em roedores silvestres das espécies *O. nigripes* nos municípios de Teresópolis, Valença e Rio Claro, neste último também foi detectada a presença de hantavírus em *A. cursor* (Oliveira et al. 2009, 2017). Quanto a população humana, em 2006, Lamas e colaboradores (2013) detectaram anticorpos IgG contra hantavírus em pacientes HIV-positivos (1,6%) no município do Rio de Janeiro, na região de Jacarepaguá. Oliveira e colaboradores (2017) em um estudo mais recente, após confirmação do primeiro caso de SPH no estado do Rio de Janeiro em 2015, em Rio Claro,

demonstraram uma prevalência sorológica de 22% em 45 indivíduos associados ao caso humano, tanto no ambiente de trabalho quanto no ambiente residencial.

É preciso registrar que em outros estudos, no entanto, apresentaram prevalências mais baixas, como: (i) Frey e colaboradores (2003) com uma prevalência de 2,15%, (ii) Fulhorst e colaboradores (2007) sororreatividade de 0,3%, (iii) Silva e colaboradores (2016) que detectou prevalência de 1,9%.

Dados da literatura indicam uma prevalência de infecção por hantavírus maior no sexo masculino, possivelmente relacionado à atividade ocupacional rural, limpeza de terrenos, galpões ou coleta de lixo (BRASIL, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; SILVA, et al. 2016). Nossos dados demonstram que, apesar da população geral do estudo e de profissionais que trabalham ou trabalharam com animais de criação ser em sua maioria homens, a sororreatividade foi significativa maior em profissionais do sexo feminino (23/70, 33%, $p=0,43$), com idade entre 36-45 anos.

Uma investigação epidemiológica retrospectiva realizada no estado do Rio de Janeiro, após confirmação do primeiro caso de SPH no local, entrevistou 31 casos considerados suspeitos, e após diagnóstico laboratorial identificaram quatro amostras IgG reagentes. Dessas, 75% eram do sexo feminino, corroborando com nossos achados (Ministério da Saúde/SVS, relatório técnico 2015).

Em geral, os relatos de soroprevalência de hantavírus no sexo feminino são associados com atividades que envolvam a limpeza (residência e entorno) em ambientes rurais e urbanos, como relatado em Lamas e colaboradores (2013). Não obstante, é preciso também considerar que profissionais do sexo feminino vêm ganhando espaço em funções antes majoritariamente ocupadas por homens, como atividades técnicas em instalações animais.

Quanto à faixa etária, embora tivesse sido observado um maior número de sororreativos na faixa etária de 36 a 45 anos ($N=17$) e 26 a 35 anos ($N= 10$), não foi observada associação significativa entre a faixa etária neste estudo. Resultado semelhante foi encontrado por Gimaque e colaboradores (2012) que também não encontraram diferença significativa na faixa etária em seus estudos, indicando que os indivíduos sororreativos eram cinco do sexo feminino e cinco do sexo masculino.

Observou-se que profissionais de instalação animal com ensino médio têm 57% menos chance de infecção por hantavírus que profissionais de escolaridade ensino superior, estatisticamente significativa. Os profissionais com ensino superior foi maioria entre a população em estudo, e provavelmente esse dado em conjunto com as atividades desenvolvidas, como contato com animais de instalação dos profissionais com nível superior de escolaridade, justifiquem nosso achado. Dos vinte e sete profissionais sororreativos para anti-*Hantavirus*, treze trabalham ou já trabalharam com animais de instalação animal.

Um estudo soroepidemiológico em ratos de laboratório realizado em 1985 no Japão sugeriu que a maioria dos casos de FHSR no ambiente laboratorial apresentou maior associação com os pesquisadores do que com os técnicos de laboratório/criação, apesar de um óbito nesse último grupo (KAWAMATA et al., 1987). Tal fato talvez possa explicar nossos achados, que de modo semelhante, demonstraram que os profissionais com escolaridade nível médio têm menos chance de infecção por hantavírus do que profissionais de escolaridade superior.

Os profissionais do setor administrativo e setor de assistência possuem 2.20 vezes e 2.43 vezes, respectivamente, mais chance de infecção por hantavírus que profissionais do setor finalístico, mesmo sem significância estatística. Atividades laborais de contato direto com animais (roedores, lagomorfos, caprinos, ovinos, equinos, primatas não humanos, carcaças ou fragmentos de animais) também demonstraram menor chance de infecção quando comparadas com as atividades administrativas (setores não finalísticos). Outras pesquisas também encontraram maior prevalência (sem significância estatística) em profissionais com menor contato com animais, incluindo profissionais de escritório ou com contato mínimo com animais (ADESIYUN et al., 2011).

Considerando que a fonte de infecção poderia ser o sistema de circulação de ar condicionado entre os setores do instituto, foi realizada uma visita técnica acompanhada do engenheiro mecânico, dos técnicos de refrigeração e da responsável pelo serviço de segurança do trabalho e sustentabilidade ambiental do instituto em estudo. A circulação de ar nos serviços finalísticos (como exemplo, a sala de roedores e lagomorfos e higienização de materiais) funciona através de equipamento industrial *Chiller* (*fan-coil* ou unidades terminais e central de água

gelada - CAG). De maneira simplificada, o ar externo é capturado, entra no *Fan-coil* (que possuem filtros manta, bolsa e HEPA, dependendo do nível de biossegurança) com a troca de temperatura em outro compartimento (serpentina). Cada sala de criação de animais possui um sistema *fan-coil* independente, com saída (exaustão) igualmente independente. Apenas a CAG é única para todas as áreas. Atualmente a maioria das salas administrativas possui sistemas de ar condicionado do tipo split, enquanto outras possuem *fan-coil* (ou *fan-coil baby*) que funcionam de maneira similar aos modelos maiores.

Ainda nesse contexto, após análise da visita técnica e das instalações do instituto, podemos sugerir que a circulação de ar não pode ser considerada como uma possível fonte de infecção dos profissionais.

Em nosso estudo observamos evidência sorológica em profissionais com atividades administrativas e que não relataram trabalho anterior com animais ou ambientes da instalação. Frey e colaboradores (2003) não encontraram associação entre a soroprevalência e a exposição direta com roedores, provavelmente porque esse tipo de exposição é frequente em todos os grupos da região de estudo, ocorrendo tanto no local de trabalho como domiciliar. Este resultado está de acordo com o observado por Oliveira e colaboradores em 2017, que ao se investigar o local provável de infecção (LPI) do primeiro caso confirmado de SPH no estado do Rio de Janeiro, em um motorista de empilhadeira de caixa de uma granja de criação de frango, que dias antes do início dos primeiros sintomas havia manuseado tábuas dispostas na garagem de sua residência, mas que também frequentava locais empoeirados e que constantemente dormia sobre lonas que cobriam a ração dos animais no local de trabalho, conclui sobre a dificuldade de se identificar com precisão aonde ocorreu a infecção.

Neste contexto e considerando que os profissionais com atividade de contato indireto com animais ou ambientes possuem 2,66 vezes mais chance de infecção que profissionais com atividade administrativa dos serviços não finalísticos, os dados obtidos neste estudo corroboram, mesmo sem confirmação do LPI (que não é o objeto principal deste estudo), para a necessidade de atenção quanto às atividades executadas por profissionais com contato indireto com animais ou ambientes, especialmente aqueles cuja atividade principal não seja exigida o uso de

EPI, como motoristas envolvidos na distribuição de animais, profissionais de sustentabilidade ambiental, visitas e inspeções técnicas, entre outras.

Em relação à utilização de EPI, nosso estudo demonstrou sem significância estatística que profissionais, cuja atividade necessita da utilização desses equipamentos e que os utilizam, têm 43% menos chance de infecção por hantavíroses. Pesquisas enfatizam a importância desses equipamentos, tentando associar com o risco de infecção por agentes zoonóticos (LEE e JOHNSON, 1982; LIU et al., 2016; VITEK et al., 1996). Dados da literatura indicam também que devemos ter atenção especial com exposições acidentais com animais ou seus excrementos (JAY et al., 1996; ZEITZ, P. S. et al., 1997), seja em ambiente profissional, residencial ou em ambiente silvestre.

É preciso registrar o caso do operador de serviços públicos, nos EUA (1994), que teve como LPI o ambiente de trabalho, uma hidroelétrica que apresentava uma infestação de roedores silvestres e que durante um procedimento de manutenção esse trabalhador foi exposto à poeira e aos excrementos dos animais. Este caso em particular gerou uma recomendação para que fossem desenvolvidas estratégias para avaliação e gestão do risco para os profissionais expostos a doenças infecciosas emergentes no ambiente profissional (JAY et al., 1996).

Em relação a problemas de saúde, três colaboradores relataram gripe, pneumonia e/ou dengue após início das atividades no instituto investigado. Não foi possível associar histórico de doenças com a prevalência encontrada, já que os sinais e sintomas como febre, mialgia e cefaleia, são descritos pelos profissionais são comuns em outras infecções.

Em investigação similar, Desmyter et al. (1983) também não conseguiram uma estimativa confiável entre relato de doenças nos profissionais reativos e a infecção por hantavírus, pela ausência de sinais e sintomas específicos, exceto em três profissionais que deram início a pesquisa por apresentarem insuficiência renal aguda. Em concordância com a sugestão do presente estudo de que o resultado possa ser decorrente de infecção subclínica, Campos e colaboradores (2003) justificam resultado semelhante a partir da ocorrência de infecções assintomáticas ou subclínicas que estar relacionadas à variação de genótipos virais, como

observado nas infecções assintomáticas e mais benignas (FREY et al., 2003) geralmente associadas ao vírus Puumala (Europa) e Seoul (Ásia).

O vírus Seoul tem distribuição mundial em consequência do roedor sinantrópico *R. norvegicus* e *R. rattus*. No Brasil, estudos de soroprevalência em área urbana têm demonstrando a circulação de anticorpos anti-*Hantavirus*, como os realizados nos estados de São Paulo, Pernambuco e Pará, esse último apresentando uma prevalência de 56% nos animais capturados em Belém (30/54) (LEDUC et al., 1985). Diante da falta de identificação do genótipo é possível especular que as infecções detectadas nesse ambiente sejam decorrentes de infecção pelo Seoul.

Costa e colaboradores realizaram uma investigação utilizando amostras coletadas de *R. norvegicus* em favelas urbanas de Salvador em 1998 e 2010 para análise de co-infecção por diferentes patógenos zoonóticos. Os autores identificaram nos ratos urbanos uma prevalência de 18% do SEOV (1998 e 2010), 83% (1998) e 63% (2010) para *Leptospira* spp., e 19% (2010) para *Bartonella* spp. (COSTA et al., 2014).

O presente estudo também demonstrou soroprevalência em profissionais com relato de viagens para áreas rurais, porém sem significância estatística. De acordo com Badra et al. (2012) não é fácil separar com precisão exposição de origem urbana e rural, já que muitas vezes habitantes urbanos possuem o hábito de viajar para áreas rurais a lazer, como fazendas, ou possuir propriedades rurais próximas a cidade. Geralmente nesses locais são exercidas atividades agrícolas, o que possibilitaria o contato com roedores silvestres e seus excrementos. No entanto, das sete pessoas que apresentaram IgG reagente para hantavírus e que relataram outra atuação profissional, apenas uma informou realizar atividades relacionadas a agricultura.

Na maior parte dos estudos consultados sobre hantavírus e exposição ocupacional foi possível observar o escasso número de publicações nacionais, especialmente, em instalações animais, onde é comum a presença de roedores das espécies *R. norvegicus* e *M. musculus*, roedores previamente incriminados nos relatos de infecções em ambiente de laboratório. Há que se registrar que os poucos estudos sobre hantavírus e doença ocupacional são em sua maioria com

profissionais e/ou animais do continente asiático, na década de 1990, conforme previamente demonstramos na Figura 9 da introdução.

A evidência sorológica de anticorpos IgG anti-*Hantavírus* sugere que estes indivíduos foram expostos em algum momento da vida ao hantavírus, fato que reforça a importância de estudos relacionados com identificação de possíveis reservatórios. No entanto, embora a sensibilidade e especificidade do teste sorológico sejam consideradas elevadas, não é possível descartar totalmente a possibilidade de reação cruzada com outros agentes, como, por exemplo, com *plasmodium*, em caso de malária como ocorreu no estado do Pará (LEMOS, ERS, informação pessoal, 2018), utilizando testes sorológico com a pesquisa de imunoglobulina da classe IgM.

Liu et al. (2016) realizaram estudo retrospectivo sobre as infecções por FHSR que ocorreram na China, entre os anos 1995 a 2015, e observaram que camundongos e ratos de laboratório infectados foram as principais causas dos casos de FHSR entre os funcionários destes laboratórios, em consonância com os estudos anteriores.

A transmissão de hantavírus aos roedores em ambiente laboratorial parece estar associada principalmente com a entrada de animais infectados de uma instalação animal para outra, reforçando a importância do monitoramento da saúde animal como medida de prevenção (GAJDUSEK; CHU; LEE, 1990; KAWAMATA et al., 1987; YIN e LI, 2007 apud LIU et al., 2016).

Segundo a última publicação da FELASA, direcionada a instalações que trabalhem com roedores e lagomorfos, alguns fatores contribuem para a introdução de agentes patogênicos em instalações animais. Entre estes fatores considera-se de alto risco o acesso de insetos e roedores silvestres nas salas dos animais, assim como nos locais de armazenamento de alimentos e demais materiais, como, por exemplo, material de cama (maravalha, sabugo de milho, entre outros) (MÄHLER et al., 2014).

Dois colaboradores já haviam realizado investigação sorológica anti-*Hantavirus* anteriormente a esse estudo, em 2009 e 2010, e os resultados foram não reagentes, demonstrando uma exposição posterior. Os soros dos outros

profissionais do estudo não foram coletados e avaliados para investigação sorológica anterior, não sendo possível observar uma soroconversão. Reforçando a necessidade do monitoramento sorológico dos profissionais, especialmente durante o processo de admissão dos mesmos.

Diante do exposto, fica evidente a necessidade de se realizar estudos sobre a infecção por hantavírus nos ambientes de instalações animais, tanto nos profissionais quanto nos animais, particularmente nas instituições que se localizam nos estados onde casos de hantavirose ou mesmo de animais infectados tenham sido identificados.

6.2 Soroprevalência de IgG anti-LCMV

A LCM é considerada uma doença subnotificada, o que dificulta precisar a taxa de incidência e estima a prevalência por região geográfica, em especial no Brasil onde a situação é completamente desconhecida (CDC, 2012; CDC, 2018; KNUST et al., 2014). Nos ambientes urbanos têm sido demonstrada taxa de anticorpos anti-LCMV de 2 a 5% na população humana, estimando-se que 5% dos camundongos nos EUA estejam infectados por LCMV, dado que reforça o papel desses roedores como principais reservatórios (CDC, 2018). Recentemente, o LCMV foi detectado em roedores *M. musculus* na Colômbia e na Guiana Francesa, países limítrofes, o que aponta para a necessidade de uma vigilância ativa em humanos, bem como nas populações de camundongos domésticos (CASTELLAR et al. 2017, LAVERGNE et al. 2016).

Neste trabalho, encontramos uma prevalência para anticorpos anti-LCMV igual a 1.2% (2/164), semelhante a outras pesquisas descritas na literatura, como o estudo realizado nos EUA, onde foi detectada uma prevalência de 1.2% em profissionais com histórico de exposição ocupacional (FRITZ et al., 2002). Entretanto, difere das pesquisas realizadas por Fulhorst e colaboradores (2007) e Elbers et al. (1999), que não detectaram prevalência em suas pesquisas com

médicos veterinários, biólogos, mastozoólogos e demais profissionais com trabalho com roedores.

Um trabalho realizado no Brasil e que merece destaque foi o conduzido pelo LHR/FIOCRUZ/RJ durante o VI Congresso Brasileiro de Mastozoologia em 2008, no qual foi possível a participação voluntária de mastozoólogos com identificação de um profissional reativo (2%), dentre os 48 indivíduos que foram submetidos à análise sorológica para LCMV, todos associados com atividades em colônias de roedores dentro de uma instalação animal. Este profissional, do sexo feminino, relatou no questionário ter contato direto com roedores, além de trabalhar no zoológico de Belo Horizonte e manusear diversos animais domésticos como cachorros, gatos, aves, iguanas e hamsters (OLIVEIRA, RC e LEMOS, ERS, comunicação pessoal, 2018).

Em consonância com a literatura, esta baixa prevalência já era esperada, já que dados disponíveis na literatura demonstram que mesmo em profissionais com elevada exposição a roedores considerados reservatórios de LCMV, a infecção é um evento raro (FRITZ et al., 2002; FULHORST et al., 2007; JESUS, 2014). No entanto, curiosamente um estudo realizado por Knust e colaboradores (2014) em profissionais e em roedores de instalações comerciais de criação demonstrou 31% de soroprevalência anti-LCMV (IgM e/ou IgG) nos profissionais e em 21% (IgG) em *M. musculus*, sem evidência de infecção em *R. norvegicus*.

Em nosso estudo não podemos estabelecer associação analítica com a soroprevalência de anti-LCMV, já que observamos apenas dois profissionais com anticorpos IgG, o que determinou a realização apenas de uma análise descritiva dos indivíduos sororreativos.

De acordo com Dykewicz et al. (1992), o contato direto com animais ou tecidos é um fator que pode aumentar a exposição de profissionais ao LCMV, já que em seus estudos foi possível encontrar uma associação entre soroprevalência e a manipulação de materiais oriundos dos animais, como gaiolas, cama e água, estatisticamente significativa. No nosso estudo os dois profissionais reagentes relataram não ter contato direto com roedores ou com outros animais de instalações animais, embora um colaborador informasse contato indireto com animais ou ambiente. Esses achados corroboram com os estudos experimentais com hamsters

de Hinman e colaboradores (1975) que concluíram que profissionais com contato indireto nas salas onde os animais eram mantidos também demonstraram sororreatividade para LCMV. Nos estudos consultados, foi possível identificar que 96% das infecções ocasionadas pelo LCMV ocorreram em trabalhadores da saúde, como hospitais e laboratórios de pesquisa e que a infecção ocorreu pela inalação de aerossóis contaminados com partículas virais, reforçando a importância das normas e medidas de biossegurança (PEDROSA e CARDOSO, 2011). Quanto aos resultados obtidos em nossa investigação, os dois profissionais informaram que não tinham necessidade de utilizar EPI durante suas atividades profissionais.

Em relação a doenças ou infecções, nenhum dos sororreagentes relatou qualquer quadro clínico durante as atividades profissionais ou que necessitasse afastamento durante os últimos 10 anos. Cabe ressaltar que em pessoas imunocompetentes infectadas com LCMV as manifestações clínicas geralmente são assintomáticas ou leves, semelhantes a um resfriado, ou auto-limitada, caracterizada por um quadro febril sem maiores complicações (AMMAN et al., 2007; CDC, 2018; FISCHER et al., 2006).

Nenhum dos profissionais, residentes no município do Rio de Janeiro, relatou contato com roedores silvestres, contato direto com animais de instalações, viagens para áreas rurais ou viagem para o exterior. Segundo dados preliminares, ainda não publicado de um estudo desenvolvido no LHR/FIOCRUZ, com diferentes populações de roedores sinantrópicos do gênero *Mus* e *Rattus* coletados no estado do Rio de Janeiro, foi possível observar uma alta prevalência de anticorpos para LCMV (16%) com a identificação molecular do vírus em um roedor, configurando, assim, a primeira evidência irrefutável da circulação de LCMV no Brasil que reforça a evidência sorológica encontrada neste estudo.

7. CONCLUSÕES

- 1) A alta soroprevalência de anticorpos anti-hantavírus (24,2%) e a evidência sorológica encontrada para LCMV (1,2%) entre os profissionais de instalação de produção e utilização animal do ICTB, Fiocruz / Rio de Janeiro, indica um contato prévio destes profissionais com hantavírus e LCMV.
- 2) Esses achados alertam, no contexto do risco ocupacional, para a necessidade de estabelecer procedimentos para acompanhamento da saúde desses trabalhadores, incluindo análise sorológica periódica de hantavírus e o LCMV.
- 3) A inexistência de histórico clínico e ou epidemiológico compatível com a síndrome pulmonar por hantavírus apontam para a possibilidade de infecção pelo hantavírus *Seoul*.
- 4) O resultado sorológico obtido no presente estudo, em concordância com o levantamento bibliográfico realizado, reforça para a relevância do monitoramento da saúde dos animais de instalações quanto à presença de infecção por hantavírus em roedores murídeos (gêneros *Rattus* e *Mus*) e LCMV em hamsters, entre outros roedores.
- 5) A inclusão da investigação de hantavírus nos programas de monitoramento animal e alertando para a necessidade de reforçar as medidas preventivas e de controle em consonância com as práticas adotadas pela Unidade.

8. PERSPECTIVAS

- Realizar o monitoramento sorológico periódico dos profissionais do ICTB para hantavírus e LCMV, inserindo a coleta de sangue durante o processo de admissão de novos funcionários.

- Expandir o estudo realizado através da análise sorológica retrospectiva e prospectiva dos animais mantidos nas colônias do ICTB para hantavírus e LCMV, incluindo todos os roedores, especialmente murédeos e hamsters.
- Realizar parcerias para obtenção de amostras de outras instalações de produção, manutenção ou utilização de animais no estado do Rio de Janeiro.

9. REFERÊNCIAS

ADESIYUN, A.; DOOKERAN, S.; STEWART-JOHNSON, A.; RAHAMAN, S.; BISSESSAR, S.; THOMPSON, N. Serological Evidence of Hantavirus Infection in Farm and Abattoir Workers in Trinidad—A Preliminary Study. **Journal of Agromedicine**, v. 16, n. 3, p. 194-199, 2011.

AMMAN, B. R.; PAVLIN, B. I.; ALBARIÑO, C. G.; COMER, J. A.; ERICKSON, B. R.; OLIVER, J. B.; SEALY, T. K.; VINCENT, M. J.; NICHOL, C. D. P.; TUMPEY, A. J.; WAGONER, K. D.; GLAUER, R. D.; SMITH, K. A.; WINPISINGER, K. A.; PARSELY, M. S.; WYRICK, P.; HANNAFIN, C. H.; BANDY, U.; ZAKI, S.; ROLLIN, P. E.; KSIAZEK, T. G. Pet rodents and fatal lymphocytic choriomeningitis in transplant patients. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 5, p. 719, 2007.

ARMSTRONG, C.; LILLIE, R. D. Experimental lymphocytic choriomeningitis of monkeys and mice produced by a virus encountered in studies of the 1933 St. Louis encephalitis epidemic. **Public Health Reports**, v. 49, p. 1019–1027, 1934.

BADRA, S. J.; MAIA, F. G. M., FIGUEIREDO, G. G., JUNIOR, S., CAMPOS, G. M., FIGUEIREDO, L. T. M., PASSOS, A. D. C. A retrospective serologic survey of hantavirus infections in the county of Cássia dos Coqueiros, State of São Paulo, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 4, p. 468-470, 2012.

BARRY, M.; RUSSI, M.; ARMSTRONG, L.; GELLER, D.; TESH, R.; DEMBRY, L.; GONZALEZ, J. P.; KHAN, A. S.; PETERS, C. J. Treatment of a laboratory-acquired Sabia virus infection. **New England Journal of Medicine**, v. 333, n. 5, p. 294-296, 1995.

BATTELLI, Giorgio. Zoonoses as occupational diseases. **Veterinaria Italiana**, v. 44, n. 4, p. 601-609, 2008.

BAUSCH, D. G.; KSIAZEK, T. G. Viral hemorrhagic fevers including hantavirus pulmonary syndrome in the Americas. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 22, n. 4, p. 981-1020, 2002.

BOWEN, M. D.; ROLLIN, P. E.; KSIAZEK, T. G.; HUSTAD, H. L.; BAUSCH, D. G.; DEMBY, A. H.; BAJANI, M. D.; PETERS, C. J.; NICHOL, S. T. Genetic diversity among Lassa virus strains. **Journal of Virology**, v. 74, n. 15, p. 6992-7004, 2000.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância, prevenção e controle das hantavíroses**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de vigilância epidemiológica**. Volume único. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRIESE, T.; PAWESKA, J. T.; McMULLAN, L. K.; HUTCHISON, S. K.; STREET, C.; PALACIOS, G.; KRRISTOVA, M. L.; WEYER, J.; SWANEPOEL, R.; EGHOLM, M.; NICHOL, S. T.; LIPKIN, W. L. Genetic detection and characterization of Lujo virus, a new hemorrhagic fever-associated arenavirus from southern Africa. **PLoS Pathogens**, v. 5, n. 5, p. e1000455, 2009.

BRIESE, T. C.; ALKHOVSKY, S.; BEER, M.; CALISHER, C. H.; CHARREL, R.; EBIHARA, H.; JAIN, R. KUHN, J. H.; LAMBERT, A.; MAES, P. M.; NUNES, M.; PLYUSNIN, A.; SCHMALJOHN, C.; TESH, R. B.; YEH, S. D. M. Create a new order, Bunyavirales, to accommodate nine families (eight new, one renamed) comprising thirteen genera (The ICTV Bunyaviridae Study Group). In: ICTV Taxonomy history: *Bunyavirales*. **International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)**, p.1 - 45, 2016.

BUCHMEIER, M. J.; BOWEN, M. D.; PETERS, C. J. *Arenaviridae: The viruses and their replication*. In: KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. (eds.). **Fields Virology**. 4. ed. v.2. Lippincott, Williams & Wilkins, chap. 50, p. 1635-1663, 2001.

BUCHMEIER, M. J.; CHARREL, R.; CLEGG, C. S.; DE LA TORRE, J. C.; EMONET, S.; GONZALEZ, J. P.; KUHN, J. H.; LUKASHEVICH, I. S.; PETERS, C. J.;

RADOSHITZKY, S. R.; ROMANOWSKI, V.; SALVATO, M. S. Rename one (1) genus and twenty-five (25) species in the family Arenaviridae (ICTV Arenaviridae Study Group). In: ICTV Taxonomy history: *Mammarenavirus*. **International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)**, p.1 - 6, 2015.

CAMARA, F. P.; CARVALHO, L. M. F. Febres Hemorrágicas Virais. In: **SANTOS, N. S. O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. (Org.). Virologia Humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 572, 2015.

CASTELLAR, A.; GUEVARA, M.; RODAS, J. D.; LONDOÑO, A. F.; ARROYAVE, E.; DÍAZ, F. J.; BLANCO, P. J. First evidence of lymphocytic choriomeningitis virus (Arenavirus) infection in *Mus musculus* rodents captured in the urban area of the municipality of Sincelejo, Sucre, Colombia. **Biomédica**, v. 37, p. 75-85, 2017.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC et al. Update: hantavirus pulmonary syndrome--United States, 1993. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 42, n. 42, p. 816, 1993.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Laboratory management of agents associated with hantavirus pulmonary syndrome: interim biosafety guidelines. **Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports**, v.43, i-7, 1994.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC et al.) Notes from the field: lymphocytic choriomeningitis virus infections in employees of a rodent breeding facility--Indiana, May-June 2012. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 61, n. 32, p. 622, 2012.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). *Factsheet: Lymphocytic Choriomeningitis (LCM)*. Última revisão/atualização da página. May 6, 2014. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/vhf/lcm/index.html>>. Acesso em: 24 de fevereiro de 2018.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Lymphocytic Choriomeningitis (LCM): Diagnosis. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/vhf/lcm/diagnosis/index.html>>. Acesso em: 01 de março de 2018b.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Lymphocytic Choriomeningitis (LCM): Treatment. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/vhf/lcm/treatment/index.html>>. Acesso em: 01 de março de 2018c.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Lymphocytic Choriomeningitis (LCM): Prevention. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/vhf/lcm/prevention/index.html>>. Acesso em: 01 de março de 2018d.

CHARLES RIVER. Technical sheet: *Lymphocytic Choriomeningitis Virus* (LCMV). Disponível em: <<https://www.criver.com/sites/default/files/resources/LymphocyticChoriomeningitisVirusTechnicalSheet.pdf>>. Acesso em: 28 de fevereiro de 2018a.

CHARLES RIVER. Technical sheet: Hantaviruses. Disponível em: <<https://www.criver.com/sites/default/files/resources/HantavirusesTechnicalSheet.pdf>>. Acesso em: 02 de março de 2018b.

CHOMEL, B. B.; BELOTTO, A.; MESLIN, F. X. Wildlife, exotic pets, and emerging zoonoses. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, p. 6, 2007.

COIMBRA, T. L. M.; NASSAR, E. S.; DE SOUZA, L. T. M.; FERREIRA, I. B.; ROCCO, I. M.; BURATTINI, M. N.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; VASCONCELOS, P. F. C.; PINHEIRO, F. P. P.; LEDUC, J. W.; RICO-HESSE, R.; GOANZALEZ, D. J.; TESH, R. B.; JAHRLING, P. B. New arenavirus isolated in Brazil. **The Lancet**, v. 343, n. 8894, p. 391-392, 1994.

COSTA, E. C. V.; CHIORATTO, G. T. D. S.; GUARANA, P. T. M.; SOBREIRA, M.; ARAGAO, I.; SILVA, R.; ROCHA, S. S.; TAVARES, C.; ALMEIDA, A. M. P. D. Seroprevalence of hantavirus and *Yersinia pestis* antibodies in professionals from the Plague Control Program. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 46, n. 4, p. 490-492, 2013.

COSTA, F.; PORTES, H.F.; RODRIGUES, G.; FARIAS, H.; DE FARIA, M. T.; WUNDER, E. A.; OSIKOWICZ, L. M.; KOSOY, M. Y.; REIS, M. G.; KO, A. I.; CHILDS, J. E. Infections by *Leptospira interrogans*, Seoul virus, and *Bartonella* spp. among Norway rats (*Rattus norvegicus*) from the urban slum environment in Brazil. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, v. 14, n. 1, p. 33-40, 2014.

CUBAS, Z. S. Special challenges of maintaining wild animals in captivity in South America. *Science Technology*, v.15, p. 267-287, 1996.

DAMY, S.B. Doenças Prevalentes em Animais de Laboratório. In: LAPCHIK, V.B.V.; MATTARAIA, V.G.M.; KO, G M. (Org.). **Cuidados e manejo de animais de laboratório**. Atheneu, p.315-336, 2009.

OLIVEIRA, R. C. D.; ROZENTAL, T.; ALVES-CORRÊA, A. A.; D'ANDREA, P. S.; SCHATZMAYR, H. G.; CERQUEIRA, R.; LEMOS, E. R. S. Study of hantavirus infection in captive breed colonies of wild rodents. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 99, n. 6, p. 575-576, 2004.

DE OLIVEIRA, R. C.; DE LEMOS, E. R. S. Biosafety activities in field with wild rodents. **Virus Reviews & Research**, v. 19, n. 1 (suppl1), p. 7, 2014.

DE OLIVEIRA, R. C.; CORDEIRO-SANTOS, M.; GUTERRES, A.; FERNANDES, J.; DE MELO, A. X.; JOÃO, G. A.; NOVAIS, M. A. M.; TRAVASSOS DA ROSA, E. S.; VASCONCELOS, P. F. D. C.; DE OLIVEIRA, S. V.; DE ALBUQUERQUE, B. C.; DE LEMOS, E. R. S. Rio Mamoré virus and hantavirus pulmonary syndrome, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 20, n. 9, p. 1568, 2014a.

DE OLIVEIRA, R. C.; GUTERRES, A.; FERNANDES, J.; D'ANDREA, P. S.; BONVICINO, C. R.; DE LEMOS, E. R. S. Hantavirus reservoirs: current status with an emphasis on data from Brazil. **Viruses**, v. 6, n. 5, p. 1929-1973, 2014b.

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

DE OLIVEIRA, R. C.; GUTERRES, A.; TEIXEIRA, B. R.; FERNANDES, J.; JÚNIOR, J. M. P.; JÚNIOR, R. D. J. O.; PEREIRA, L. S.; JÚNIOR, J. B.; MENEGUETE, P. S.; DIAS, C. M. G.; BONVICINO, C. R.; D'ANDREA, P. S.; LEMOS, E. R. S. L. A fatal hantavirus pulmonary syndrome misdiagnosed as dengue: an investigation into the first reported case in Rio de Janeiro State, Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 97, n. 1, p. 125-129, 2017.

DESMYTER, J.; JOHNSON, K. M.; DECKERS, C.; LEDUC, J. W.; BRASSEUR, F.; DE STRIHOU, C. V. Y. Laboratory rat associated outbreak of haemorrhagic fever with renal syndrome due to Hantaan-like virus in Belgium. **The Lancet**, v. 322, n. 8365-8366, p. 1445-1448, 1983.

DYKEWICZ, C. A.; DATO, V. M.; SCHONBERGER, L. B.; MCCORMICK, J. B. Lymphocytic Choriomeningitis Outbreak. **JAMA**, v. 267, p. 1349-1353, 1992.

ELBERS, A. R. W.; VECHT, U.; OSTERHAUS, A. D. M. E.; GROEN, J.; WISSELINK, H. J.; DIEPERSLOOT, R. J. A.; TIELEN, M. J. M. Low prevalence of antibodies against the zoonotic agents *Brucella abortus*, *Leptospira* spp., *Streptococcus suis* serotype II, hantavirus, and lymphocytic choriomeningitis virus among veterinarians and pig farmers in the southern part of The Netherlands. **Veterinary Quarterly**, v. 21, n. 2, p. 50-53, 1999.

ENRIA, D. A.; PINHEIRO, F. Rodent-borne emerging viral zoonosis: hemorrhagic fevers and hantavirus infections in South America. **Infectious Disease Clinics**, v. 14, n. 1, p. 167-184, 2000.

FERNANDES, J.; DE OLIVEIRA, R. C.; GUTERRES, A.; DE CARVALHO SERRA, F.; BONVICINO, C. R.; D'ANDREA, P. S.; CUNHA, R. V.; LEVIS, S.; DE LEMOS, E. R. S. Co-circulation of Clade C New World Arenaviruses: New geographic distribution and host species. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 33, p. 242-245, 2015.

FERREIRA, M. S. Hantaviruses. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 1, p. 81-96, 2003.

FIGUEIREDO, L. T. M.; FORSTER, A. C.; FULHORST, C.; RODRIGUES, E. M. S.; KOSTER, F.; CAMPOS, G. M.; KATS, G.; FELIPE, J. D. S.; PEREIRA, L. E.; IVERSSON, L. B.; SIMÃO, M.; PADULA, P.; FELIX, P.; VASCONCELOS, P.; BRADLEY, R.; SHOPE, R.; DE OLIVEIRA, R. C.; HINRICHSEN, S. L. Contribuição ao conhecimento sobre a hantavirose no Brasil. **Informe Epidemiológico do SUS**, v. 9, n. 3, p. 167-178, 2000.

FIGUEIREDO, L. T. M.; CAMPOS, G. M.; RODRIGUES, F. B. Hantavirus pulmonary and cardiovascular syndrome: epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis and management aspects. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, n. 1, p. 13-23, 2001.

FIGUEIREDO, L. T. M.; MORELI, M. L.; BORGES, A. A.; FIGUEIREDO, G. G. D.; BADRA, S. J.; BISORDI, I.; SUZUKI, A.; CAPRIA, S.; PADULA, P. Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay based on Araraquara virus recombinant nucleocapsid protein. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 81, n. 2, p. 273-276, 2009.

FIRTH, C.; BHAT, M.; FIRTH, M. A.; WILLIAMS, S. H.; FRYE, M. J.; SIMMONDS, P.; CONTE, J. M.; NG, J.; GARCIA, J.; BHUVA, N. P.; LEE, B.; CHE, X.; QUAN, P-L; LIPKIN, W. I. Detection of zoonotic pathogens and characterization of novel viruses carried by commensal *Rattus norvegicus* in New York City. **MBio**, v. 5, n. 5, p. e01933-14, 2014.

FISCHER, S. A.; GRAHAM, M. B.; KUEHNERT, M. J.; KOTTON, C. N.; SRINIVASAN, A.; MARTY, F. M.; COMER, J. A.; GUARNER, J.; PADDOCK, C. D.; DEMEO, D. L.; SHIEH, W-J; ERICKSON, B. R. Transmission of lymphocytic choriomeningitis virus by organ transplantation. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 21, p. 2235-2249, 2006.

FREY, M. T.; VIAL, P. C.; CASTILHO, C. H.; GODOY, P. M.; HJELLE, B.; FERRÉS, M. G. Hantavirus prevalence in the IX Region of Chile. **Emerging Infectious Diseases**, v. 9, n. 7, p. 827, 2003.

FRITZ, C. L.; FULHORST, C. F.; ENGE, B.; WINTHROP, K. L.; GLASER, C. A.; VUGIA, D. J. Exposure to rodents and rodent-borne viruses among persons with elevated occupational risk. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 44, n. 10, p. 962-967, 2002.

FULHORST, C. F.; MILAZZO, M. L.; ARMSTRONG, L. R.; CHILDS, J. E.; ROLLIN, P. E.; KHABBAZ, R.; PETERS, C. J.; KSIAZEK, T. G. Hantavirus and arenavirus antibodies in persons with occupational rodent exposure, North America. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 4, p. 532, 2007.

GAJDUSEK, D. C.; CHU, Y. K.; LEE, H. W. Hantavirus infection in laboratory and wild rodents in Argentina. **Revista Medicina**, v. 50, n. 1, p. 43-46, 1990.

GEGUNDEZ, M. I.; LLEDÓ, L. Infection due to Hantavirus and other rodent-borne viruses. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 23, n. 8, p. 492-500, 2005.

GIMAQUE, J. B. L.; BASTOS, M. D. S.; BRAGA, W. S. M.; OLIVEIRA, C. M. D.; CASTILHO, M. D. C.; FIGUEIREDO, R. M. P. D.; MOURÃO, M. P. G. Serological evidence of hantavirus infection in rural and urban regions in the state of Amazonas, Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 1, p. 135-137, 2012.

GÓMEZ, R. M.; de GIUSTI, C. J.; VALLDUVI, M. M. S; FRIK, J.; FERRER, M. F.; SCHATNER, M. Junin virus. A XXI century update. **Microbes and Infection**, v. 13, n. 4, p. 303-311, 2011.

GONZALEZ, J. P. J.; BOWEN, M. D.; NICHOL, S. T.; RICO-HESSE, R. E. B. E. C. A. Genetic characterization and phylogeny of Sabia virus, an emergent pathogen in Brazil. **Virology**, v. 221, n. 2, p. 318-324, 1996.

GUIMARÃES, T.; MENDES, W. S.; MENDONÇA, J. S. Viroses Emergentes e Reemergentes. In: COURA, J. R. (Org.). **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, vol.2, p. 1873-1884, 2013.

GUO, W. P.; LIN, X. D.; WANG, W.; TIAN, J. H.; CONG, M. L.; ZHANG, H.L.; XU, J. Phylogeny and origins of hantaviruses harbored by bats, insectivores, and rodents. **PLoS Pathogens**, v. 9, n. 2, p. e1003159, 2013.

HEYMAN, P.; PLYUSNINA, A.; BERNY, P.; COCHEZ, C.; ARTOIS, M.; ZIZI, M.; PIRNAY, J. P.; PLYSNIN, A. Seoul hantavirus in Europe: first demonstration of the virus genome in wild *Rattus norvegicus* captured in France. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 23, n. 9, p. 711-717, 2004.

HEYMAN, P.; BAERT, K.; PLYUSNINA, A.; COCHEZ, C.; LUNDKVIST, A.; ESBROECK, M. V.; GOOSSENS, E.; VANDENVELDE, C.; PLYUSNIN, A.; STUYCK, J. Serological and genetic evidence for the presence of Seoul hantavirus in *Rattus norvegicus* in Flanders, Belgium. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 41, n. 1, p. 51-56, 2009.

HINMAN, A. R., FRASER, D. W., DOUGLAS, R. G., BOWEN, G. S., KRAUS, A. L., WINKLER, W. G., & RHODES, W. W. Outbreak of lymphocytic choriomeningitis virus infections in medical center personnel. **American Journal of Epidemiology**, v. 101, n. 2, p. 103-110, 1975.

HJELLE, B.; TORRES-PÉREZ, F. Hantaviruses in the Americas and their role as emerging pathogens. **Viruses**, v. 2, n. 12, p. 2559-2586, 2010. **International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)**. Negative Sense RNA Viruses. In: Virus Taxonomy: The Classification and Nomenclature of Viruses, The 9th Report of the ICTV (2011). Disponível em: <https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/negative-sense-rna-viruses-2011/w/negrna_viruses/203/arenaviridae>. Acesso em: 10 de fevereiro de 2018.

JESUS, J. F. de. **Pesquisa de Arenavirus em humanos e roedores silvestres no Mato Grosso do Sul e em profissionais que manuseiam animais no Brasil**. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, p.124. 2014.

KAHN, L.H. Confronting zoonoses, linking human and veterinary medicine. **Emerging Infectious Diseases**, v. 12, n. 4, p. 556, 2006.

KASSAB, G. CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL RESOLUÇÃO NORMATIVA N 33, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2016.

KAWAMATA, J.; Yamanouchi, T.; Dohmae, K.; Miyamoto, H.; Takahashi, M.; Yamanishi, K.; Kurata, T.; Lee, H.W. Control of laboratory acquired hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Japan. **Laboratory Animal Science**, v. 37, n. 4, p. 431-436, 1987.

KNUST, B.; STRÖHER, U.; EDISON, L.; ALBARIÑO, C. G.; LOVEJOY, J.; ARMEANU, E.; HOUSE, J.; CORY, D.; HORTON, C.; FOWLER, K. L.; AUSTIN, J.; POE, J.; HUMBAUGH, K. E.; GUERRERO, L.; CAMPBELL, S.; GIBBONS, A.; REED, Z.; CANNON, D.; MANNING, C.; PETERSEN, B.; METCALF, D.; MARSH, B.; NICHOL, S. T.; ROLLIN, P. E. Lymphocytic choriomeningitis virus in employees and mice at multipremises feeder-rodent operation, United States, 2012. **Emerging Infectious Diseases**, v. 20, n. 2, p. 240-247, 2014.

LAMAS, C. D. C.; OLIVEIRA, R. D.; SILVA, R. G. D.; VICENTE, L. H. B.; ALMEIDA, E. B. D.; LEMOS, E. R. S. D.; BÓIA, M. N. Hantavirus infection in HIV positive individuals in Rio de Janeiro, Brazil: a seroprevalence study. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 120-121, 2013.

LAPCHIK, M.S.; ZECHINATTI, A.C.C. Avaliação do Ambiente e Doenças Ocupacionais. In: LAPCHIK, V.B.V.; MATTARAIA, V.G.M.; KO, G. M. (Org.). **Cuidados e manejo de animais de laboratório**. Atheneu, p.675-683, 2009.

LAVERGNE, A.; DE THOISY, B.; TIRERA, S.; DONATO, D.; BOUCHIER, C.; CATZEFLIS, F.; LACOSTE, V. Identification of lymphocytic choriomeningitis mammarenavirus in house mouse (*Mus musculus*, Rodentia) in French Guiana. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 37, p. 225-230, 2016.

LEDUC, J. W.; SMITH, G. A.; PINHEIRO, F. P.; VASCONCELOS, P. F. C.; ROSA, E. S. T.; MAIZTEGUI, J. I. Isolation of a Hantaan-related virus from Brazilian rats and serologic evidence of its widespread distribution in South America. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 34, n. 4, p. 810-815, 1985.

LEDUC, J. W.; SMITH, G. A.; CHILDS, J. E.; PINHEIRO, F. P.; MAIZTEGUI, J. I.; NIKLASSON, B.; ANTONIADES, A.; ROBINSON, D. M.; KHIN, M.; SHORTRIDGE, K. F.; WOOSTER, M. T.; ELWELL, M. R.; ILBERY, P. L. T.; KOECH, D.; ROSA, E.S.T.; ROSEN, L. Global survey of antibody to Hantaan-related viruses among peridomestic rodents. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 64, n. 1, p. 139-144, 1986.

LEE, H. W. Global update on distribution of haemorrhagic fever with renal syndrome and Hantaviruses. **Virus Information Exchange Newsletter**, v. 5, p. 82-84, 1988.

LEE, H. W.; LEE, P. W. KHF I: demonstration of causative antigen and antibodies. **The Korean Journal of Internal Medicine**, v.19, p. 371-83, 1976.

LEE, H. W.; LEE, P. W.; JOHNSON, K. M. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. **Journal of Infectious Diseases**, v. 137, n. 3, p. 298-308, 1978.

LEE, H. W.; LEE, P. W.; BAEK, L. J.; SONG, C. K.; SEONG, I. W. Intraspecific transmission of Hantaan virus, etiologic agent of Korean hemorrhagic fever, in the rodent *Apodemus agrarius*. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 30, p. 1106- 1112, 1981.

LEE, H. W.; BAEK, L. J.; JOHNSON, K. M. Isolation of Hantaan virus, the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever, from wild urban rats. **Journal of Infectious Diseases**, v. 146, n. 5, p. 638-644, 1982.

LEE, H. W.; JOHNSON, K. M. Laboratory-acquired infections with Hantaan virus, the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. **Journal of Infectious Diseases**, v. 146, n. 5, p. 645-651, 1982.

LEE, P.W.; AMYX, H. L.; YANAGIHARA, R.; GAJDUSEK, D. C.; GOLDGABER, D.; GIBBS JR, C. J. Partial characterization of Prospect Hill virus isolated from meadow voles in the United States. **The Journal of Infectious Diseases**, p. 826-829, 1985.

LEMOS, E. R. S. Hantavírus e Rickettsias: biossegurança no laboratório e no trabalho de campo. In: TEIXEIRA, P.; VALLE, S. (Org.). **Biossegurança: uma abordagem multidisciplinar**. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, p. 305-325, 2010.

LEMOS, E.R.S. Relatório de Progresso de Projeto Intitulado “Condições de saúde dos profissionais que manuseiam animais silvestres”. **Boletim da Sociedade Brasileira de Mastozologia**, v.61, p. 3 – 7, 2011.

LEMOS, E. R. S.; SILVA, M. V. Hantavírus. In: COURA, J. R. (Org.). **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, vol.2, p. 1885-1897, 2013.

LEMOS, E. R. S. Zoonoses como acidente de trabalho. In: LEMOS, E. R. S.; D'ANDREA, P. S. (Org.). **Trabalho de Campo com Animais: procedimentos, riscos e biossegurança**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, p. 27-33, 2014.

LEVINE, J. R.; FRITZ, C. L.; NOVAK, M. G. Occupational risk of exposure to rodent-borne hantavirus at US forest service facilities in California. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 78, n. 2, p. 352-357, 2008.

LEVINSON, W. **Review of Medical Microbiology and Immunology**. 13th. The McGraw-Hill Companies. chap. 46, p. 377-382, 2014.

LIU, X. Y.; XUE, K. N.; RONG, R.; ZHAO, C. H. Fault Tree Analysis: Investigation of Epidemic Hemorrhagic Fever Infection Acquired in Animal Laboratories in China. **Biomedical and Environmental Sciences**, v. 29, n. 9, p. 690-695, 2016.

LUNDKVIST, Å.; VERNER-CARLSSON, J.; PLYSNINA, A.; FORSLUND, L.; FEINSTEIN, R.; PLYUSNIN, A. Pet rat harbouring Seoul hantavirus in Sweden, June 2013. **Eurosurveillance**, v. 18, n. 27, p. 20521, 2013.

LUO, L., DONG, Z. Q.; WANG, Y. L. An Investigation and Analysis of lab infection affair of HFRS in Guangzhou, China. **Chinese Journal of Pest Control**, v. 2, p. 004, 2008.

MACÉ, G.; FEYEUX, C.; MOLLARD, N.; CHANTEGRET, C.; AUDIA, S.; REBIBOU, J. M.; SPAGNOLO, G.; BOUR, J. B.; DENOYEL, G. A.; SAGOT, P.; REYNES, J. M. Severe Seoul hantavirus infection in a pregnant woman, France, October 2012. **Eurosurveillance**, v. 18, n. 17, p. 20464, 2013.

MAES, P.; ALKHOVSKY, S. V.; BÁO, Y.; BEER, M.; BIRKHEAD, M.; BRIESE, T.; BUCHMEIER, M. J.; CALISHER, C. H.; CHARREL, R. N.; CHOI, I. R.; CLEGG, C. S.; DE LA TORRE, J. C.; DELWART, E.; DE RISI, J. L.; DI BELLO, P. L.; DI SERIO, F.; DIGIARO, M.; DOLJA, V. V.; DROSTEN, C.; DRUCIAREK, T. Z.; DU, J.; EBIHARA, H.; ELBEAINO, T.; GERGERICH, R. C.; GILLIS, A. N.; GONZALEZ, J-P. J.; HAENNI, A-L.; HEPOJOKI, J.; HETZEL, U.; HỒ, T.; HÔNG, N.; JAIN, R. K.; VUREN, P. J. V.; JIN, Q.; JONSON, M. G.; JUNGLEN, S.; KELLER, K. E.; KEMP, A.; KIPAR, A.; KONDOV, N. O.; KOONIN, E. V.; KORMELINK, R. K.; KORZYUKOV, Y.; KRUPOVIC, M.; LAMBERT, A. J.; LANEY, A. G.; LEBRETON, M.; LUKASHEVICH, I. S.; MARKLEWITZ, M.; MARKOTTER, W.; MARTELLI, G. P.; MARTIN, R. R.; MIELKE-EHRET, N.; MÜHLBACH, H-P; NAVARRO, B.; ... & KUHN, J. H. Taxonomy of the family Arenaviridae and the order Bunyavirales: update 2018. **Archives of Virology**, p. 1-16, 2018.

MÄHLER, M.; BERARD, M.; FEINSTEIN, R.; GALLAGHER, A.; ILLGEN-WILCKE, B.; PRITCHETT-CORNING, K.; RASPA, M. FELASA working group on revision of guidelines for health monitoring of rodents and rabbits. FELASA recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental units. **Laboratory Animals**, v. 48, n. 3, p. 178-192, 2014.

MEYER, B.; GROSETH, A. Apoptosis during arenavirus infection: mechanisms and evasion strategies. **Microbes and Infection**, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Situação Epidemiológica – Dados. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/hantavirose/11304-situacao-epidemiologica-dados>> . Acesso em: 18 de fevereiro de 2018.

NICHOL, S. T.; SPIROPOULOU, C.F.; MORZUNOV, S.; ROLLIN, P. E.; KSIAZEK, T. G.; FELDMANN, H.; SANCHEZ, A.; CHILDS, J.; ZAKI, S.; PETERS, C. J. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. **Science**, v. 262, n. 5135, p. 914-917, 1993.

NICHOL, S. T. *Bunyaviruses*. In: KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. (eds.). **Fields virology**. 4. ed. v.2. Lippincott, Williams & Wilkins, chap. 49, p. 1603-1633, 2001.

OLIVEIRA, R. C.; TEXEIRA, B. R.; MELLO, F. C. A.; PEREIRA, A. P.; DUARTE, A. S.; BONALDO, M. C.; LEMOS, E. R. S. Genetic characterization of a Jucitaba-like viral lineage in *Oligoryzomys nigripes* in Rio de Janeiro, Brazil. **Acta Tropica**, v. 112, n. 2, p. 212-218, 2009.

PADULA, P. J.; MARTINEZ, V. P.; CUETO, G. R.; CAVIA, R.; SUAREZ, O. V. Partial genetic characterization of Seoul hantavirus in rats from Buenos Aires City, Argentina, and generation of a Seoul recombinant nucleoprotein antigen. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 1, n. 2, p. 97-103, 2010.

PEDROSA, P. B. S.; CARDOSO, T. A. O. Viral infections in workers in hospital and research laboratory settings: a comparative review of infection modes and respective biosafety aspects. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 15, n. 6, p. e366-e376, 2011.

PINCELLI, M. P.; BARBAS, C. S. V.; CARVALHO, C. R. R. C.; SOUZA, L. T. M.; FIGUEIREDO, L. T. M. Síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus. **Jornal de Pneumologia**, v. 29, n. 5, p. 309, 2003.

PLYUSNINA, A.; HEYMAN, P.; BAERT, K.; STUYCK, J.; COCHEZ, C.; PLYUSNIN, A. Genetic characterization of Seoul hantavirus originated from Norway rats (*Rattus norvegicus*) captured in Belgium. **Journal of Medical Virology**, v. 84, n. 8, p. 1298-1303, 2012.

RABONI, S. M.; HOFFMANN, F.G.; OLIVEIRA, R. C.; TEIXEIRA, B. R.; BONVICINO, C. R.; STELLA, V.; SANTOS, C. N. D. Phylogenetic characterization of hantaviruses from wild rodents and hantavirus pulmonary syndrome cases in the state of Parana (southern Brazil). **Journal of General Virology**, v. 90, n. 9, p. 2166-2171, 2009.

RADOSHITZKY, S. R.; ABRAHAM, J.; SPIROPOULOU, C. F.; KUHN, J. H.; NGUYEN, D.; LI, W.; NAGEL, J.; SCHMIDT, P. J.; NUNBERG, J. H.; ANDREWS, N. C.; FARZAN, M.; CHOE, H. Transferrin receptor 1 is a cellular receptor for New World haemorrhagic fever arenaviruses. **Nature**, v. 446, n. 7131, p. 92, 2007.

RADOSHITZKY, S. R.; BÀO, Y.; BUCHMEIER, M. J.; CHARREL, R. N.; CLAWSON, A. N.; CLEGG, C. S.; DERISI, J. L.; EMONET, S.; GONZALEZ, J-P; KUHN, J. H; LUKASHEVICH, I. S.; PETERS, C. J.; ROMANOWSKI, V.; SALVATO, M. S.; STENGLEIN, M. D.; DE LA TORRE, J. C. Past, present, and future of arenavirus taxonomy. **Archives of Virology**, v. 160, n. 7, p. 1851-1874, 2015.

RASMUSON, J.; ANDERSSON, C.; NORRMAN, E; HANEY, M.; EVANDER, M.; AHLM, C. Time to revise the paradigm of hantavirus syndromes? Hantavirus pulmonary syndrome caused by European hantavirus. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 30, n. 5, p. 685-690, 2011.

RIERA, L.; CASTILLO, E.; SAAVEDRA, M. D. C.; PRIOTTO, J; SOTTOSANTI, J.; POLOP, J.; AMBROSIO, A. M. Serological study of the lymphochoriomeningitis virus (LCMV) in an inner city of Argentina. **Journal of Medical Virology**, v. 76, n. 2, p. 285-289, 2005.

SALAS, R.; PACHECO, M. E.; RAMOS, B.; TAIBO, M. E.; JAIMES, E.; VASQUEZ, C.; QUERALES, J.; MANZIONE, N.; GODOY, O.; BETANCOURT, A.; ARAOZ, F.; BRUZUAL, R.; GARCIA, J.; TESH, R. B.; RICO-HESE, R.; SHOPS, R.E. Venezuelan haemorrhagic fever. **The Lancet**, v. 338, n. 8774, p. 1033-1036, 1991.

SANTOS, E. D. d.; GARRETT, D. O. Avaliação do sistema de vigilância de hantavírus no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 14, n. 1, p. 15-31, 2005.

SCHMALJOHN, C.; HJELLE, B. Hantaviruses: a global disease problem. **Emerging Infectious Diseases**, v. 3, n. 2, p. 95, 1997.

SCHMALJOHN, C. S.; HOOPER, J. W. *Bunyaviridae: The viruses and their replication*. In: KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. (eds.). **Fields Virology**. 4. ed. v.2. Lippincott, Williams & Wilkins, chap. 48, p. 1581-1602, 2001.

SILVA, G. M. da; OLIVEIRA, J. M. B. de; SANTOS, H. S. O.; BRANDESPIM, D. F.; BORGES, A. A.; MEDEIROS, N. P. T.; SANTOS JR, J. A. dos; PINHEIRO JR, J. W. Serovigilância para hantavírus em trabalhadores urbanos e rurais no Estado de Pernambuco, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 7, n. 1, p. 33-38, 2016.

TRAVASSOS DA ROSA, E.S.T. Associação vírus-hospedeiro e epidemiologia molecular de hantavírus em distintos ecossistemas amazônicos: Maranhão e Pará-Mato Grosso. **Rio de Janeiro: Tese de Doutorado. Instituto Oswaldo Cruz, 2008.**

TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S.; PINHEIRO, F. de P.; TRAVASSOS DA ROSA, A.P.A. ; VASCONCELOS, P. F. da C. Febres Hemorrágicas Virais. In: COURA, J. R. (Org.). **Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 2. ed. Vol. 2. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, vol.2, p. 1773-1787, 2013.

VAHERI, A.; STRANDIN, T.; HEPOJOKI, J.; SIRONEN, T.; HENTTONEN, H.; MÄKELÄ, S.; MUSTONEN, J. Uncovering the mysteries of hantavirus infections. **Nature Reviews Microbiology**, v. 11, n. 8, p. 539, 2013.

VAN CUONG, N.; CARRIQUE-MAS, J.; VO BE, H.; NGOC NA, N.; TRI TUE, N.; LAM ANH, N.; HONG ANH, P.; THE PHUC, N.; BAKER, S.; VOUTILAINEN, L.; JÄÄSKELÄINEN, A.; HUHTAMO, E.; UTRIAINEN, M.; SIRONEN, T.; VAHERI, A.; HENTTONEN, H.; VAPALAHTI, O.; CHAVAL, Y.; MORAND, S.; BRYANT, J. E. Rodents and risk in the Mekong delta of Vietnam: Seroprevalence of selected zoonotic viruses in rodents and humans. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, v. 15, n. 1, p. 65-72, 2015.

VASCONCELOS, P. F. C. Laboratory acquired infection by the virus SP H 114202 (Arenavirus: Arenaviridae): clinical and laboratory findings. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 35, n. 6, p. 521-525, 1993.

VASCONCELOS, C.G.C. Zoonoses Ocupacionais: Inquérito soro-epidemiológico em estudantes de medicina veterinária e análise de risco para leptospirose, brucelose e toxoplasmose. **São Paulo: Tese de Doutorado. Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2003.**

WEIGLER, B. J.; DI GIACOMO, R. F.; ALEXANDER, S. A national survey of laboratory animal workers concerning occupational risks for zoonotic diseases. **Comparative Medicine**, v. 55, n. 2, p. 183-191, 2005.

WELLS, R. M.; ESTANI, S. S.; YADON, Z. E.; ENRIA, D.; PADULA, P.; PINI, N.; MILLS, J. N.; PETERS, C. J.; SEGURA, E. L. An unusual hantavirus outbreak in southern Argentina: person-to-person transmission? Hantavirus Pulmonary Syndrome Study Group for Patagonia. **Emerging Infectious Diseases**, v. 3, n. 2, p. 171-174, 1997.

YAMA, I. N.; CAZAUX, B.; BRITTON-DAVIDIAN, J.; MOUREAU, G.; THIRION, L.; LAMBALLERIE, X. de; DOBIGNY, G.; CHARREL, R. N. Isolation and characterization of a new strain of lymphocytic choriomeningitis virus from rodents in southwestern France. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, v. 12, n. 10, p. 893-903, 2012.

YANAGIHARA, R.; CHIN, C. T.; WEISS, M. B.; GAJDUSEK, D. C.; DIWAN, A. R.; POLAND, J. B.; KLEEMAN, K. T.; WILFERT, C. M.; MEIKLEJOHN, G.; GLEZEN, W. P. Serological evidence of Hantaan virus infection in the United States. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 34, n. 2, p. 396-399, 1985.

YANAGIHARA, R. Hantavirus infection in the United States: epizootiology and epidemiology. **Clinical Infectious Diseases**, v. 12, n. 3, p. 449-457, 1990.

ZEITZ, P. S.; GRABER, J. M.; VOORHEES, R. A.; KIOSKI, C.; SHANDS, L. A.; KSIAZEK, T. G.; JENISON, S.; KHABBAZ, R. F. Assessment of occupational risk for hantavirusinfection in Arizona and New Mexico. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 39, n. 5, p. 463-467, 1997.

ZOU, Y.; HU, J.; WANG, Z. X.; WANG, D. M.; LI, M. H.; REN, G. D.; ZHANG, Y. Z. Molecular diversity and phylogeny of Hantaan virus in Guizhou, China: evidence for Guizhou as a radiation center of the present Hantaan virus. **Journal of General Virology**, v. 89, n. 8, p. 1987-1997, 2008.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Dados das amostras reagentes dos profissionais dos diferentes setores, incluídos nesse estudo.

Setor	Amostras reativas	Residência município	Atividade	Animais criação	EPI	Viagem Rural	Viagem Exterior	Roedor estimação	Roedor silvestre
A	HANT.1	Duque de Caxias	3	PNH ^{II}	S	MG	N	N	S
	HANT.2	Maricá	5	PNH ^{II}	N	N	N	N	N
	HANT.6	Duque de Caxias	2	COEQ ^{II}	S	MG	N	N	N
	HANT.10	Belford Roxo	5	Camundongo ^{IV}	N	N	N	N	N
	HANT.11	Rio de Janeiro	3	PNH ^I	S	N	AR	Hamster	S
	HANT.12	Rio de Janeiro	3	PNH ^{II}	S	N	N	N	N
	HANT.13	Rio de Janeiro	3	Coelho ^{II} ; PNH ^{III} ; COEQ ^{II}	S	MG;RJ ^{a,e}	N	N	S
	HANT.14	Rio de Janeiro	1	Camundongo ^{II} ; Coelho ^{II} ; Cobaia ^{II}	S	MG;RJ ^e	N	N	N
	HANT.17	Magé	3	PNH ^{IV} ; COEQ ^{II}	S	MG;RJ ^{a,b,c}	N	N	N
	HANT.23	Rio de Janeiro	5	N	N	N	N	N	N
	HANT.25	Rio de Janeiro	4	Camundongo ^{II}	S	N	N	N	N
	HANT.26	Rio de Janeiro	3	PNH ^I	S	N	N	N	N
	HANT.27	Niterói	3	PNH ^{III}	S	N	US	N	N
	HANT.28	Rio de Janeiro	4	Camundongo ^{II} ; Rato ^{II} ; Hamster ^{II} ; Coelho ^{II} ; Cobaia ^{II}	S	N	N	N	N

	HANT.32	Rio de Janeiro	4	Camundongo ^{III} ;Cobaiá ^{III}	S	N	N	N	N
	HANT.33	Rio de Janeiro	1	Camundongo*;Coelho*	S	ES	N	N	N
	HANT.35	Rio de Janeiro	4	Camundongo ^{III} ;Hamster ^{III}	S	N	N	N	N
	HANT.37	Rio de Janeiro	1	N	S	N	N	N	N
	HANT.38	Rio de Janeiro	1	Camundongo ^I	S	N	N	N	N
B	HANT.3	Rio de Janeiro	6	N	S	N	N	N	N
C	HANT.24	Rio de Janeiro	5	N	S	N	BS;US;DO	N	N
	HANT.29	Rio de Janeiro	5	Ñ Inf ^{III}	S	N	N	N	N
	HANT.30	Rio de Janeiro	5	N	N	N	N	N	N
	HANT.39	Mendes	6	PNH ^I	S	RJ ^d	N	N	N
D	HANT.4	São Gonçalo	0	N	N	N	N	N	N
	HANT.5	Itaboraí	0	N	S	RJ ^a	N	N	N
	HANT.7	Rio de Janeiro	0	N	N	N	N	N	N
	HANT.8	Rio de Janeiro	5	N	S	N	N	N	N
	HANT.9	Rio de Janeiro	0	N	N	N	N	N	N
	HANT.15	Rio de Janeiro	0	N	N	N	CA	N	N
	HANT.16	São Gonçalo	0	N	N	N	N	N	N
	HANT.18	São Gonçalo	0	N	N	N	N	N	N

HANT.19	Rio de Janeiro	0	N	N	N	AR;US	N	N
HANT.20	Rio de Janeiro	0	N	N	N	AR	N	N
HANT.21	Rio de Janeiro	0	N	N	N	N	N	N
HANT.22	Rio de Janeiro	5	N	N	N	N	N	N
HANT.31	Rio de Janeiro	0	N	N	N	N	Hamster	S
HANT.34	Rio de Janeiro	6	Camundongo ^I ;PNH ^I	N	RJ ^d ;MG	N	N	N
HANT.36	Rio de Janeiro	0	Camundongo ^{II} ,Rato ^{II} ;Coelho ^{III} ;COEQ ^{II} ;Outros ^{II}	S	RJ ^{**} ;MG	AR;CL	Hamster;Gerbil;Chinchila.	S

Legenda: S- Sim. N- Não. **Setor A-** serviços finalísticos; Setor B- serviços gerais; Setor C- serviços de assistência; Setor D- serviços administrativos. **Atividade** 0- administrativas (gestão ou ensino) dos serviços não finalísticos; 1- Contato direto com os animais e/ou com ambientes e materiais oriundos da criação de roedores e lagomorfos; 2- Contato direto com os animais e/ou com ambientes e materiais oriundos da criação de ovinos, caprinos e equinos; 3- Contato direto com os animais e/ou com ambientes e materiais oriundos da criação ou experimentação de primatas não humanos; 4- Contato direto com animais (eutanasiados ou não), parte de carcaças, sangue, embriões ou outros fragmentos de roedores, lagomorfos, ovinos, caprinos, equinos ou primatas não humanos para procedimentos laboratoriais; 5- Contato indireto com animais e/ou ambientes de criação ou experimentação (atividades administrativas, de liderança ou distribuição de animais dos serviços finalísticos, visitas ou inspeções técnicas nessas áreas; 6- Atividades de apoio (infraestrutura, segurança, portaria entre outras) nas áreas finalísticas, administrativas ou demais áreas do estudo. **Animais de criação-** trabalho anterior ou atual com animais de criação (ou experimentação) por tempo: I- <1 ano; II- 1 a 5 anos; III- 6 a 15 anos; IV- ≥16 anos; *Não informou tempo. PNH- Primatas não humanos. COEQ- Caprinos, ovinos e equinos. N Inf- Não informado/especificado (descarte de carcaças). Outros- Canídeos, felídeos e bovinos. **EPI-** Trabalho atual que necessita utilizar equipamento de proteção individual (EPI). **Viagem Rural-** Costume de viajar, no período de 2 anos, para áreas rurais no Brasil. Regiões do estado do Rio de Janeiro (RJ): a- Norte Fluminense; b- Serrana; c- Metropolitana; d- Centro-Sul Fluminense; e- do Médio Paraíba. ** Local não especificado. **Viagem Exterior-** Costume de viajar, no período de 2 anos, para o exterior. **Roedor de estimação-** profissionais que possuem roedores de estimação. AR- Argentina. BS- Bahamas. CA- Canadá. CL- Chile. US- Estados Unidos da América. DO- República Dominicana. **Roedor silvestre-** profissionais com contato atual ou posterior com roedores silvestres.

ANEXOS

Anexo 1 - Questionário aplicado aos colaboradores do ICTB/CECAL participantes do projeto “Avaliação da condição de saúde dos profissionais e da qualidade sanitária dos animais do ICTB/CECAL – FIOCRUZ, RJ”

Questionário aplicado aos servidores do ICTB/Cecal participantes do projeto" Avaliação da condição de saúde dos profissionais e da qualidade sanitária dos animais do ICTB/Cecal- FIOCRUZ, RJ."

Dados de Identificação		
ID ICTB: _____		
ID LHR: _____		
Nome:		
Sexo: () F ou () M	Idade:	Estado civil:
Local de nascimento: Município	UF	País:
Endereço residencial		
Sempre morou neste endereço? () Sim () Não.		
Em caso negativo, indique outros locais em que morou:		
Profissão (Área de Formação – Graduação ou Equivalente)		
Setor:		
Cargo inicial:	Tempo no cargo:	
Cargo atual:	Tempo no cargo:	
1) Em que consiste seu trabalho nesse cargo?		
() Manipulação direta de roedores e/ou lagomorfos em criação e manutenção(1.1)		
() Manipulação direta de ovinos, caprinos e equinos em criação e manutenção(1.2)		
() Manipulação direta de primatas não humanos em criação e manutenção(1.3)		
() Manipulação direta de primatas não humanos em experimentação(1.4)		
() Higienização de ambientes ou materiais oriundos da criação e manutenção de roedores e/ou lagomorfos(1.5)		
() Higienização de ambientes ou materiais oriundos da criação e manutenção de ovinos, caprinos e equinos (1.6)		
() Higienização de ambientes ou materiais oriundos da criação, manutenção e/ou experimentação de primatas não humanos (1.7)		
() Manipulação de animais eutanasiados, partes de carcaças, sangue ou outros fragmentos de roedores, lagomorfos, ovinos, caprinos, equinos ou primatas não humanos para análise laboratorial(1.8)		
() Manipulação de sangue e hemoderivados de ovinos, caprinos e equinos em criação e manutenção(1.9)		
() Serviço de apoio (manutenção predial, refrigeração ou outros) nas colônias de roedores, lagomorfos, ovinos, caprinos, equinos ou primatas não humanos(1.10)		
() Serviço de limpeza das áreas finalísticas, administrativas entre outras do ICTB/CECAL(1.11)		
() Controle de pragas e vetores ou animais silvestres(1.12)		
() Outros: (1.13)		

<p>2) Caso trabalhe ou já tenha trabalhado com os animais de criação, informar qual animal e o tempo de serviço.</p> <p>() Não trabalho e nunca trabalhei(2.1)</p> <p>() Camundongo () Menos de 1 ano () 1-5 anos () 6-15 anos () 16-25 anos () 26-35 anos () Mais de 36 anos(2.2)</p> <p>() Rato () Menos de 1 ano () 1-5 anos () 6-15 anos () 16-25 anos () 26-35 anos () Mais de 36 anos(2.3)</p> <p>() Hamster () Menos de 1 ano () 1-5 anos () 6-15 anos () 16-25 anos () 26-35 anos () Mais de 36 anos(2.4)</p> <p>() Coelho () Menos de 1 ano () 1-5 anos () 6-15 anos () 16-25 anos () 26-35 anos () Mais de 36 anos(2.5)</p> <p>() Cobaia () Menos de 1 ano () 1-5 anos () 6-15 anos () 16-25 anos () 26-35 anos () Mais de 36 anos (2.6)</p> <p>() Primatas NH () Menos de 1 ano () 1-5 anos () 6-15 anos () 16-25 anos () 26-35 anos () Mais de 36 anos(2.7)</p> <p>() Caprinos,ovinos ou equinos () Menos de 1 ano () 1-5 anos () 6-15 anos () 16-25 anos () 26-35 anos () Mais de 36 anos(2.8)</p> <p>() Outros: _____ () Menos de 1 ano () 1-5 anos () 6-15 anos () 16-25 anos () 26-35 anos () Mais de 36 anos (2.9)</p>
<p>3) Seu trabalho necessita utilizar Equipamentos de Proteção Individual (EPI)? () Sim () Não</p> <p>Em caso afirmativo:</p> <p>() Óculos () Luva () Máscara cirúrgica () Máscara com filtro / PFF-Peça facial filtrante</p> <p>() Jaleco () Outros: _____</p>
<p>4) Para os profissionais que necessitam utilizar luva, máscara e/ou óculos, com qual frequência utiliza?</p> <p>() Não necessito utilizar () Sempre (> 90% do tempo) () Geralmente (50-89% do tempo)() As vezes (11 – 49% do tempo) () Raramente (<10% do tempo)() Nunca</p>
<p>5) O(s) animal(ais) do seu trabalho apresentou(aram) alguma doença ou infecção? () Sim () Não () Não trabalho com animais</p> <p>Se afirmativo, informe:</p>
<p>6) Além do trabalho atual nessa Instituição, tem alguma outra atuação profissional?() Sim () Não</p> <p>Se afirmativo:</p> <p>() Clínica médica veterinária () Análise laboratorial (animal) () Análise laboratorial (humana)</p> <p>() Atividade com animais silvestres, pragas ou vetores() Outros: _____</p>
<p>7) Possui ou possuía animal de estimação em casa?() Sim () Não</p> <p>Se afirmativo:</p> <p>() Gato () Cachorro () Aves() Rato () Hamster() Gerbil() Chinchila () Outros: _____</p>

<p>8) Seu(s) animal(ais) de estimação apresentou(aram) alguma doença ou infecção? () Sim () Não () Não tenho animal de estimação</p> <p>Se afirmativo, informe:</p>
<p>9) Possui ou possuía contato com animais de fazenda? () Sim () Não</p> <p>Se afirmativo:</p> <p>() Bovinos () Suínos () Aves () Caprinos () Equinos () Ovinos () Outros: _____</p>
<p>10) O(s) animal(ais) de fazenda apresentou(aram) alguma doença ou infecção? () Sim () Não () Não tenho contato com animais de fazenda</p> <p>Se afirmativo, informe:</p>
<p>11) Possui ou possuía contato com animais silvestres? () Sim () Não</p> <p>Se afirmativo:</p> <p>() Roedores () Morcegos () Outros: _____</p>
<p>12) Já teve algum tipo de doença decorrente de contato com animais (domésticos, silvestres, criação ou fazenda)?</p> <p>() Sim () Não</p> <p>Se afirmativo, informe:</p>
<p>13) Você tem o hábito de ingerir carne mal cozida, leite ou queijo não pausterizado?</p> <p>() Sim () Não () Eventualmente</p>
<p>14) Já fez alguma investigação sorológica para a detecção de anticorpos específicos para:</p> <p>() Toxoplasmose () Hantavirose () Bartonelose () FebreQ () Nunca fiz</p>
<p>15) Qual a última vez que apresentou algum problema de saúde? Quais foram? Algum destes problemas de saúde fez que você necessitasse afastar-se do trabalho? () Sim () Não. Em caso afirmativo, informar.</p>

16) Você ou alguém da sua família possui algum problema de saúde relacionada a algum tipo de alergia ou doença de caráter auto imune?

17) Costuma viajar para regiões rurais no Brasil? Sim Não
Quando e para onde foram as viagens nos últimos dois anos (Município/Estado)?

18) Costuma viajar para o exterior? Sim Não
Quando e para onde foram as viagens nos últimos dois anos (Cidade/País)?

19) Informe abaixo quais as vacinas que fez nos últimos 10 anos

Dupla (tétano e difteria)(19.1)

Febre Amarela(19.2)

HPV(19.3)

Hepatite A(19.4)

Hepatite B(19.5)

Influenza (19.6)

Meningococo(19.7)

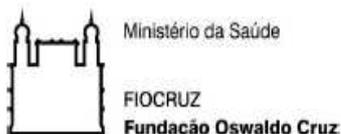
Raiva – Informar tempo: _____(19.8)

(_____) Outra

(especificar): _____

(19.9)

Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) pelas equipes do Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos (ICTB)* e Laboratório de Hantavirose e Rickettsioses (LHR) do Instituto Oswaldo Cruz (IOC) para participar como voluntária(o) da pesquisa *“Avaliação da condição de saúde dos profissionais e da qualidade sanitária dos animais do Centro de Criação de Animais de Laboratório –CECAL FIOCRUZ, RJ”*

A JUSTIFICATIVA, OS OBJETIVOS E OS PROCEDIMENTOS: O objetivo desse projeto é avaliar a prevalência de anticorpos da classe IgG anti *Toxoplasma gondii*, *Leptospira* spp., *Mycoplasma* spp., *Arenavirus*, *Hantavirus*, *Rickettsia* latu sensu e anti-HAV, anti-HCV, anti-HBV, além de quantificar HBSag e IgG anti-rábica. O(s) procedimento(s) de coleta de material e dos dados serão da seguinte forma: O sangue será colhido em apenas uma etapa e, neste momento, será preenchido o questionário com informações pertinentes ao risco laboral.

Os procedimentos que serão realizados nesta pesquisa incluem: (1) responder a um questionário para levantamento de dados pessoais, de sua família, bem como de informações acerca das doenças ocorridas no passado (2) realizar a coleta de sangue com material descartável e estéril.

DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS: Existe um desconforto e risco mínimo para você que irá submeter à coleta de sangue. Você poderá sentir uma dor discreta no local da picada da agulha, que se justifica pelo benefício que os resultados dos exames trarão para a o monitoramento da sua saúde e de sua comunidade.

FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA: Caso você apresente resultado positivo para qualquer agravo estudado, você receberá todas as orientações e tratamento, quando necessário, pela Coordenação de Saúde do Trabalhador (CST) da Fiocruz

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO: Você será esclarecido (a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

O(s) pesquisador(es) irá(ão) tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados dos exames laboratoriais serão entregues para você e permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Esse termo será impresso em duas vias de igual teor, sendo que uma cópia deste consentimento informado será arquivada pela Coordenação do PAPES VI junto com Seção de Saúde do Trabalhador (SST/SGT/ICTB/FIOCRUZ) e outra cópia de igual teor será recebida e guardada por você.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR

* ICTB nome atual do antigo centro de criação de Animais de Laboratório (Cecal)

EVENTUAIS DANOS: A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional. Se você sofrer algum dano decorrente dessa pesquisa, você deverá procurar os pesquisadores responsáveis.

DECLARAÇÃO DO PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL LEGAL DO PARTICIPANTE:

Eu, _____ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. Os pesquisadores responsáveis certificaram-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Em caso de dúvidas poderei entrar em contato com: (a) Dr^a Maria Inês Doria Rossi, Coordenadora do Mestrado Profissional em Ciência em Animais de Laboratório do Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos (ICTB)* pelos telefones: (021) 3194-8476 e 3194-8452 e (b) Dr^a Elba Regina Sampaio de Lemos - Laboratório de Hantavírose e Rickettsioses do IOC (cito a Avenida Brasil, 4365, Pavilhão Hélio e Peggy Pereira, 1º Pavimento, Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ) pelos telefones: (021) 2562-1712 e 2562-1897.

Em caso de dúvidas referentes aos aspectos éticos desta pesquisa poderei contatar o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto Oswaldo Cruz, Avenida Brasil 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro/RJ, CEP – 21040-360, telefone (021) 38829011.

A equipe ainda me informou que os menores de 18 anos podem não **querer** participar e que nesse caso vale a vontade deles sobre a minha. Sendo que os adolescentes entre 12 e 18 assinarão o termo de assentimento abaixo.

Por fim declaro que, além de ler esse documento, recebi as explicações que desejei da equipe do projeto, e por não ter mais dúvidas, concordo em participar como voluntário do estudo e () não autorizo () autorizo ainda que amostras de meu sangue sejam conservadas pelo Laboratório de Hantavírose e Rickettsioses da FIOCRUZ para estudos futuros, desde que eu seja contatado para confirmar minha autorização em futuros estudos e que estes venham a ser autorizados pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

TERMO DE ASSENTIMENTO PARA ADOLESCENTES ENTRE 12 E 18 ANOS

O assentimento significa que você concorda em fazer parte de um grupo de adolescentes, da sua faixa de idade, para participar de uma pesquisa. Serão respeitados seus direitos e você receberá todas as informações por mais simples que possam parecer. Por favor, peça ao responsável pela pesquisa ou à equipe do estudo para explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente.

Eu, _____, fui informado (a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar desse estudo.

* ICTB nome atual do antigo centro de criação de Animais de Laboratório (Cecal)

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que posso interromper a minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste TERMO DE ASSENTIMENTO. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas

COMO TENHO DIFICULDADES ()SIM () NÃO DE ENTENDER O ESCRITO ACIMA, ATESTO TAMBÉM QUE UM MEMBRO DA EQUIPE LEU PAUSADAMENTE ESTE DOCUMENTO E ESCLARECEU AS MINHAS DÚVIDAS, E COMO TEM A MINHA CONCORDÂNCIA PARA PARTICIPAR DO ESTUDO, COLOQUEI A MINHA ASSINATURA (OU IMPRESSÃO DIGITAL).

Rio de Janeiro, ___ de ___ de 201 ___

Assinatura do participante: _____

Impressão Digital (se necessário)



Nome	Assinatura do Pesquisador	Data
------	---------------------------	------

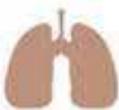
Nome	Assinatura da Testemunha	Data
------	--------------------------	------

* ICTB nome atual do antigo centro de criação de Animais de Laboratório (Cecal)

Anexo 3 - *Folder online* de Comunicação Interna

ICTB com Saúde

Um programa de valorização da vida



O ICTB convida todos os colaboradores a participar da palestra de lançamento do programa **ICTB com Saúde**, criado para que **TODOS** possam cuidar da própria saúde, uma vez que o nosso trabalho envolve o contato direto ou indireto com animais.

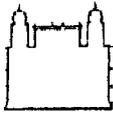
Nós
cuidamos
da nossa
saúde!



Palestra:

18/7 às 13h30
Auditório EPSJV

Anexo 4 - Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-CEP/FIOCRUZ

Rio de Janeiro, 28 de abril de 2011.

Carta: 012/11

De: CEP/FIOCRUZ

Para: - Dra. Elba Regina Sampaio de Lemos e
- Dr. Christian Gabriel Niel

Prezados Senhores,

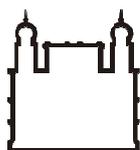
Estamos encaminhando o parecer do protocolo 559/10 intitulado "Projeto de Pesquisa Associado às atividades de referência do laboratório de Hantavíroses e Rickettsioses do Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ" com a deliberação de **APROVADO**.

Atenciosamente


Carla Dias Netto
Secretária Geral
CEP/Fiocruz

Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
Fundação Oswaldo Cruz
Avenida Brasil, 4.036 - Sala: 705
Manguinhos - RJ. - CEP.: 21.040-360
Tels.: (21) 3882-9011 Fax: (21) 2561-4815
e-mail: etica@fiocruz.br

Anexo 5 - Laudo Programa ICTB com Saúde



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Ciência e
Tecnologia em Biomodelos

Instituto Oswaldo Cruz

Programa ICTB com Saúde

Pesquisa “Avaliação da condição de saúde dos profissionais e da qualidade sanitária dos animais do Centro de Criação de Animais de Laboratório –CECAL FIOCRUZ, RJ”.

Coordenadoras: Dr^a Maria Inês Doria Rossi* e Dr^a Elba Regina Sampaio de Lemos**.

*Coordenadora do Mestrado Profissional em Ciência em Animais de Laboratório do ICTB, telefone 3194-8476.

** Chefe do Laboratório de Hantavírus e Rickettsioses do IOC, telefone 2562-1712.

Nome:

Idade:

Sexo:

Setor:

Data da coleta:

LAUDO

***Toxoplasma gondii*, Anticorpos IgM e IgG, soro**

Método: Ensaio Imunoenzimático (BIOELISA – BIODIT)

Resultado:

IgM –

IgG –

Valores de Referência para IgM e IgG

Positivo: $\geq 1,000$

Indeterminado: $\geq 0,900 < 1,000$

Negativo: $< 0,900$

Realizado pelo Laboratório de Toxoplasmose e Outras Protozooses

***Toxoplasma gondii*, Anticorpos IgM e IgG, soro**

Método: Ensaio Imunofluorescência Indireta (RIFI)

Resultado:

IgM –

IgG –

Valores de Referência para IgM e IgG

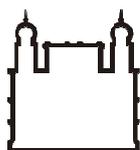
Positivo: ≥ 16

Negativo: não-reagente (N.R.) ou < 16

Realizado pelo Laboratório de Toxoplasmose e Outras Protozooses

Referência da metodologia RIFI: Camargo ME. 1974. **Introdução às técnicas de imunofluorescência**. Revista Brasileira de Patologia Clínica. 10: 143-169.

Conselho Nacional de Desenvolvimento
Científico e Tecnológico



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Programa ICTB com Saúde

Pesquisa “*Avaliação da condição de saúde dos profissionais e da qualidade sanitária dos animais do Centro de Criação de Animais de Laboratório –CECAL FIOCRUZ, RJ*”.

Leptospira spp., Anticorpos IgG, soro

Método: Ensaio Imunoenzimático

Resultado:

Valor de Referência: Não reativo (CUT OFF 0,659)

Realizado pelo Laboratório de Referência Nacional para Leptospiroses

Mycoplasma spp., Anticorpos IgG, soro

Método: Ensaio Imunoenzimático

Resultado:

Valor de Referência: Não reagente

Realizado pelo Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos / Laboratório de Hantavírus e Rickettsioses

Arenavirus, Anticorpos IgG, soro

Método: Ensaio Imunoenzimático

Resultado:

Valor de Referência: Não reativo (CUT OFF 0,2)

Realizado pelo Laboratório de Hantavírus e Rickettsioses

Hantavirus, Anticorpos IgG, soro

Método: Ensaio Imunoenzimático

Resultado:

Valor de Referência: Não reativo (CUT-OFF 0,3)

Realizado pelo Laboratório de Hantavírus e Rickettsioses

Coxiella burnetii, Anticorpos IgG, soro

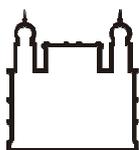
Método: Imunofluorescência Indireta

Resultado:

Valor de Referência

Não reativo: Titulação < 64

Realizado pelo Laboratório de Hantavírus e Rickettsioses



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Programa ICTB com Saúde

Pesquisa “Avaliação da condição de saúde dos profissionais e da qualidade sanitária dos animais do Centro de Criação de Animais de Laboratório –CECAL FIOCRUZ, RJ”.

Bartonella spp., Anticorpos IgG, soro

Método: Imunofluorescência Indireta (Focus Diagnostics)

Resultado:

Valor de Referência

Não reativo: Titulação < 64

Realizado pelo Laboratório de Hantavíroses e Rickettsioses

Anticorpo anti-vírus da Hepatite A, Anti-HAV, soro

Método: Ensaio Imunoenzimático (DiaSorin)

Resultado:

Valor de Referência: Não reativo

Realizado pelo Laboratório de Referência Nacional para Hepatites Virais

Anticorpo anti-vírus da Hepatite C, Anti-HCV, soro

Método: Ensaio Imunoenzimático (Murex)

Resultado:

Valor de Referência: Não reativo

Realizado pelo Laboratório de Referência Nacional para Hepatites Virais

HBsAg – Antígeno de superfície do vírus da hepatite B, soro

Método: Ensaio Imunoenzimático (Roche)

Resultado:

Valor de Referência: Não reativo

Realizado pelo Laboratório de Referência Nacional para Hepatites Virais

Anexo 6 - Nota Técnica

NOTA TÉCNICA N° 001/2018 (27/04/2018) / Laboratório de Hantavírus e Rickettsioses/IOC-FIOCRUZ

ASSUNTO: Considerações técnicas sobre os resultados dos testes sorológicos para hantavírus e arenavírus (LCMV) em amostras de sangue dos profissionais do Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos da Fiocruz.

1) CONSIDERAÇÕES GERAIS

As zoonoses são doenças que ocorrem em seres humanos e animais vertebrados e que podem ser transmitidas de forma direta, a partir da inalação de aerossóis formados pelas excretas e secreções de animais contaminados, ou indiretamente por intermédio de vetores artrópodes. A hantavirose é uma zoonose emergente de notificação obrigatória no Brasil, com uma letalidade de 46,5%, onde os roedores silvestres estão associados com a síndrome pulmonar por hantavírus (SPH) e os ratos do gênero *Rattus* com a hantavirose causada pelo hantavírus Seoul, que está relacionado à febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR). Inquéritos sorológicos de hantavírus em população humana e em roedores, principalmente roedores silvestres, em áreas de ocorrência da SPH nas Américas e da FHSR no continente euroasiático, vêm sendo realizados em todo o mundo. Entretanto, escassos estudos de soroprevalência têm sido desenvolvidos no Brasil, especialmente em populações consideradas expostas a risco ocupacional aos hantavírus, mas também aos arenavírus, em especial ao vírus da coriomeningite linfocítica, cuja circulação é totalmente desconhecida em nosso país.

A transmissão humana dos hantavírus e do LCMV ocorre através do contato direto, a partir da inalação de aerossóis contendo partículas virais presentes na urina, nas fezes, saliva, ou mesmo nos materiais de nidificação de roedores infectados. Os profissionais que trabalham com animais, que exercem atividades em áreas rurais e silvestres são considerados particularmente mais vulneráveis à infecção. Contato da pele não íntegra e mucosas com materiais contaminados com o vírus também são considerados possíveis mecanismos de transmissão, assim como possivelmente mordida de roedores infectados. Diferente dos hantavírus, infecções verticais da mãe para o filho, associadas com malformações congênitas, incluindo casos de microcefalia e transplante de órgãos, foram relatadas apenas para o LCMV. O LCMV representa um risco para saúde humana, principalmente de indivíduos imunossuprimidos e mulheres grávidas. Esse vírus tem como reservatório *Mus musculus*, espécie de roedor que se encontra distribuída globalmente e presente no ambiente urbano e no peridomicílio.

Surtos envolvendo profissionais de saúde que trabalham em centros de produção de roedores para pesquisa ou para as indústrias de animais e de roedores para alimentação, também já foram descritos. Desta forma, programas de controle e monitoramento sorológico para detectar patógenos, incluindo hantavírus e LCMV devem ser instituídos para humanos e para os animais destas instalações.

Quanto ao diagnóstico diferencial, diante do quadro clínico semelhante às diversas outras doenças infecciosas febris com a presença de linfocitose e trombocitopenia, é preciso sempre considerar os antecedentes epidemiológicos, a exposição ocupacional e as situações de risco como contato com roedores reservatórios, a realização de atividades por profissionais como mastozoólogos e técnicos de instalações animais, ou mesmo a presença em ambientes contendo aerossóis infectados com partículas virais. O diagnóstico laboratorial específico para hantavírus e arenavírus (LCMV) pode ser realizado pelo Laboratório de Referência Regional para Hantavirose, alocado no Laboratório de Hantavirose e Rickettsioses do Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz.

2) EVIDÊNCIA DE INFECÇÃO POR HANTAVÍRUS E ARENAVÍRUS (LCMV) NO ICTB

Dos 161 profissionais do ICTB avaliados, em um inquérito realizado no período de julho a agosto de 2016, 39 foram sororreativos para IgG anti-*Hantavirus*, distribuídos nos diferentes setores categorizados como (i) serviços finalísticos (19 profissionais), (ii) serviços gerais (01 profissional), (iii) serviços de assistência (04 profissionais) e (iv) serviços administrativos (15 profissionais). Quanto à pesquisa de arenavírus, dois profissionais apresentaram anticorpos anti-LCMV e nenhum deles relatou contato com roedores silvestres, contato direto com animais de instalações, viagens para áreas rurais ou mesmo viagem para o exterior.

3) PREVENÇÃO

A prevenção se baseia em evitar ou diminuir a exposição, direta ou indireta, do indivíduo aos roedores e a suas excretas. A transmissão de hantavírus aos roedores em ambiente laboratorial parece estar associada principalmente com a entrada de animais infectados de uma instalação animal para outra, reforçando a importância do monitoramento da saúde animal como uma medida de prevenção.

As publicações da Federação Europeia das Associações de Ciência em Animais de Laboratório (FELASA) recomendam o monitoramento da saúde animal com programas que abordam vários aspectos, entre eles, informações sobre diversos agentes patogênicos que precisam ser controlados. Referente aos agravos deste estudo tem sido orientado que o vírus da coriomeningite linfocítica seja pesquisado anualmente em colônias de camundongos (*Mus musculus*) e a cada três meses em salas de hamsters (*Mesocricetus auratus*). Já em relação à pesquisa de hantavírus tem sido indicada a vigilância anual em ratos (*Rattus norvegicus*) e em colônias de camundongos, como agente zoonótico viral adicional, com a sua inclusão nos programas de monitoramento da saúde dos animais opcional, considerando a especificidade de cada instalação animal.

4) CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora não seja possível estabelecer o local provável e o período de infecção a partir do desenho de estudo utilizado na dissertação da aluna Vanessa Borges, a identificação de uma elevada soroprevalência para hantavírus e da evidência sorológica de infecção por LCMV nos profissionais do estudo apontam para a importância de se incluir a investigação de hantavírus nos programas de monitoramento animal e para a necessidade de reforçar as medidas preventivas e de controle discriminadas abaixo:

- ✓ Fortalecimento das medidas preventivas para impedir que roedores presentes no ambiente externo das edificações entrem nas instalações (salas dos animais, ambientes de armazenamento de alimentos, cama ou outros materiais) transmitindo, assim, a infecção aos animais de laboratório e expondo os profissionais ao risco de infecção;
- ✓ Investigação periódica visando à detecção de animais infectados o mais precoce possível, incluindo também as pesquisas de hantavírus em camundongos e ratos, assim como LCMV em hamsters e ratos na rotina;
- ✓ Fortalecimento e atualização dos programas de treinamento para o pessoal das instalações para melhorar suas habilidades experimentais com o principal objetivo de minimizar a exposição, com ênfase no uso dos EPIs e nos procedimentos operacionais padrão para o descarte de animais e seus resíduos (como módulos de troca, cabines de biossegurança ou outras estações de transferência de animais), visando à redução dos riscos não somente em relação ao profissional que atua diretamente, mas também ao pessoal que executa atividades não afins, de apoio. Em adição, é recomendada, considerando os potenciais agentes infecciosos e o material/instrumental a ser submetido à desinfecção, a utilização de produtos de limpeza à base de compostos fenólicos, solução de hipoclorito de sódio a 2,5%, lisofórmio, detergentes e álcool etílico a 70% ao efetuar a limpeza destes setores, umedecendo pisos, paredes e utensílios sem gerar aerossóis;
- ✓ Estabelecimento de um protocolo, no momento da admissão de novos funcionários e bolsistas, no qual seja realizada, entre outros procedimentos, a coleta de soro para análise sorológica de agentes infecciosos potencialmente associados com os animais mantidos no ICTB, seguido por monitoramento sorológico anual ou a cada dois anos para estes agentes zoonóticos;
- ✓ Inspeção regular das instalações dos animais e do ambiente externo no entorno, evitando a introdução de agentes infecciosos, em especial dos agentes associados com artrópodes que, embora não sejam associados com os arenavírus e hantavírus, devem também ser considerados.

5) BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- ✓ *Centers For Disease Control And Prevention. Notes from the field: lymphocytic choriomeningitis virus infections in employees of a rodent breeding facility--Indiana. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, v. 61, n. 32, p. 622, 2012.*
- ✓ *Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/vhf/lcm/prevention/index.html>>. Acesso em: 01/03 2018*
- ✓ *Fernandes, J. et al. Co-circulation of Clade C New World Arenaviruses: New geographic distribution and host species. Infection, Genetics and Evolution, v. 33, p. 242-245, 2015.*
- ✓ *Fernandes et al. Pesquisa de Arenavirus em humanos e roedores silvestres no Mato Grosso do Sul e em profissionais que manuseiam animais no Brasil. Dissertação (Mestrado em Medicina*

- Tropical*). Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, p.124. 2014
- ✓ Guimarães, T.; Mendes, W. S.; Mendonça, J. S. *Víroses Emergentes e Reemergentes*. In: Coura, J. R. (Org.). *Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, vol.2, p. 1873-1884, 2013
 - ✓ Lavergne et al. *Identification of lymphocytic choriomeningitis mammarenavirus in house mouse (Mus musculus, Rodentia) in French Guiana*. *Infect Genet Evol.* 2016 37:225-30.
 - ✓ Lemos E.R.S. *Relatório de Progresso de Projeto Intitulado "Condições de saúde dos profissionais que manuseiam animais silvestres"*. *Boletim da Sociedade Brasileira de Mastozoologia*, 61:3-7, 2011.
 - ✓ Lemos, ERS, Silva M. V. *Hantavírus*. In: Coura, J. R. (Org.). *Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, vol.2, p. 1885-1897, 2013.
 - ✓ Lemos, ERS. *Zoonoses como acidente de trabalho*. In: Lemos, ERS.; D'Andrea, PS. (Org.). *Trabalho de Campo com Animais: procedimentos, riscos e biossegurança*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, p. 27-33, 2014.
 - ✓ Oliveira et al. *Study of hantavirus infection in captive breed colonies of wild rodents*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 99, n. 6, p. 575-576, 2004.
 - ✓ Oliveira et al. *Hantavirus reservoirs: current status with an emphasis on data from Brazil*. *Viruses*, v. 6, n. 5, p. 1929-1973, 2014
 - ✓ Oliveira et al. *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(1):125-129, 201.
 - ✓ Brasil. Ministério de Saúde. *Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de vigilância epidemiológica. Volume único. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.*
 - ✓ Liu, X.Y.; Xue, K.N.; Rong, R.; Zhao, C.H. *Fault Tree Analysis: Investigation of Epidemic Hemorrhagic Fever Infection Acquired in Animal Laboratories in China*. *Biomedical and Environmental Sciences*, v. 29, n. 9, p. 690-695, 2016.
 - ✓ Mähler, M.; Berard, M.; Feinstein, R.; Gallagher, A.; Illgen-wilcke, B.; Pritchett-corning, K.; Raspa, M. *FELASA working group on revision of guidelines for health monitoring of rodents and rabbits. FELASA recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental units*. *Laboratory animals*, v. 48, n. 3, p. 178-192, 2014.

Esta nota técnica foi desenvolvida a partir da dissertação de Vanessa Borges, mestranda do Curso de Pós-graduação em Ciências em Animais de Laboratório do Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos/FIOCRUZ, sob a orientação da Dr^a.Renata Carvalho de Oliveira e da Dr^a. Elba R S de Lemos.