

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DANIELE AKEMI ARITA

FATORES PROGNÓSTICOS E DE RISCO PARA O ÓBITO POR  
HANTAVIROSE NO PARANÁ, 1992-2016

CURITIBA

2018

DANIELE AKEMI ARITA

FATORES PROGNÓSTICOS E DE RISCO PARA O ÓBITO POR  
HANTAVIROSE NO PARANÁ, 1992-2016

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Saúde Coletiva, no Curso de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Silvia Emiko Shimakura

CURITIBA

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR -  
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA  
JORDÃO CRB9/991 COM OS DADOS FORNECIDOS PELA AUTORA

A717     Arita, Daniele Akemi  
            Fatores prognósticos e de risco para o óbito por  
            hantavirose no Paraná, 1992-2016 / Daniele Akemi Arita. –  
            Curitiba, 2018  
            93f. : il.

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Silvia Emiko Shimakura  
Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação  
em Saúde Coletiva. Setor de Ciências da Saúde.  
Universidade Federal do Paraná.

1. Infecções por hantavírus. 2. Fatores de risco.  
3. Vigilância. I. Shimakura, Silvia Emiko. II. Programa de Pós-  
Graduação em Saúde Coletiva. Setor de Ciências da Saúde  
Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLMC: WC 500

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE COLETIVA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **DANIELE AKEMI ARITA** intitulada: **Fatores prognósticos e de risco para o óbito por hantavirose no Paraná, 1992-2016**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação no rito de defesa. A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 11 de Julho de 2018.



SILVIA EMIKO SHIMAKURA

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)



DOROTEIA APARECIDA HOFELMANN

Avaliador Interno (UFPR)



SONIA MARA RABONI

Avaliador Externo (UFPR)

## **AGRADECIMENTOS**

A minha família, especialmente aos meus pais, que sempre primaram pela minha educação.

A minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Silvia Shimakura, por sua orientação, disponibilidade, pelos ensinamentos e saberes transmitidos e principalmente pela paciência.

A equipe do CIEVS da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná pelo apoio e compreensão nos momentos de ausência no trabalho.

A equipe da DVVZI da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná pelo apoio, incentivo e cessão dos dados para análise da hantavirose no Paraná.

A Gisélia Burigo Guimarães Rubio pela oportunidade de aprendizado histórico da hantavirose e por toda sua vivência com este agravo.

## RESUMO

Considerando a escassa literatura sobre o tema, a alta letalidade da doença e a ausência de tratamento específico, este estudo objetiva identificar os fatores de risco para o óbito por hantavirose no período de 1992 a 2016 no Estado do Paraná. Trata-se de um estudo transversal com coleta retrospectiva de dados. A população do estudo foi composta por todos os casos confirmados constantes no banco de monitoramento da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná de janeiro de 1992 a junho de 2016 no Paraná. Para análise bivariada foram utilizados os testes qui-quadrado ( $\chi^2$ ) ou exato de Fisher. A medida de associação utilizada foi a *Odds Ratio* (OR), considerando um intervalo de confiança de 95%. Foram consideradas para regressão logística e análise de sobrevivência as variáveis com valor de  $p < 0,15$  e significativas as variáveis com significância menor que 0,05. Foram excluídas variáveis com elevado número de dados omissos. Foi utilizado o teste de Hosmer Lemeshow para análise da qualidade do modelo ajustado. Para a análise de sobrevivência foi utilizado o modelo de riscos competitivos, com o estimador não-paramétrico de Aalen-Johansen. A medida de associação utilizada foi a razão de riscos (RR) com intervalo de confiança de 95%. Dos 280 casos confirmados, 85,0% eram do sexo masculino com mediana de idade de 33 anos e intervalo interquartil de 23,5 e 41,0 anos. As ocupações mais prevalentes foram agricultor (82/29,3%) e cortador de *pinus* (43/15,4%). Os sintomas mais prevalentes foram: febre (262/93,6%), cefaleia (242/86,4%), hipotensão (232/82,9%), dor abdomino-toraco-lombar (229/81,8%) e mialgia (229/81,8%). Os meses de outubro e novembro apresentaram maior concentração de casos. A região sul do Estado apresentou maior incidência de casos por 10.000 habitantes, com destaque para os municípios de General Carneiro (21,22), Inácio Martins (18,28) e Bituruna (15,74). A zona de infecção prevalente foi a rural com 96,1% (268) e o ambiente de infecção o trabalho com 79,1% (220). Os antecedentes epidemiológicos mais citados que antecederam os sintomas foram: presença de excretas do roedor (203/72,8%), visualização do roedor (202/72,4%), contato com roedor (197/70,6%) e outros sinais do roedor (197/70,6%). Do total de 280 casos confirmados, 107 (38,2%) evoluíram ao óbito. Dentre as variáveis demográficas, sinais e sintomas, valores séricos de exames complementares, exames radiológicos e suporte terapêutico, o modelo final e ajustado foi composto por infiltrado pulmonar (OR: 9,02; IC95%: 1,84-44,15 e valor de  $p$ : 0,001), respirador mecânico (OR: 7,17; IC95%: 3,41-15,10 e valor de  $p$ : 0) e sinais hemorrágicos (OR: 3,09; IC95%: 1,46-6,51 e valor de  $p$ : 0,001). As covariáveis resultantes da análise de sobrevivência foram o uso de respirador mecânico na transição para o óbito (RR: 2,86; IC95%: 1,76-4,64 e valor de  $p$ : 0,00002), sinais hemorrágicos tanto na transição para o óbito (RR: 2,86; IC95%: 1,69-4,84 e valor de  $p$ : 0,00009) quanto para cura (RR: 0,66; IC95%: 0,45-0,95 e valor de  $p$ : 0,03) e cefaleia (RR: 1,99; IC95%: 1,12-3,54 e valor de  $p$ : 0,02) e ter menos de vinte anos ambos na transição para cura (RR: 1,73; IC95%: 1,05-2,84 e valor de  $p$ : 0,03). Considerando que os sinais e sintomas inespecíficos da hantavirose são facilmente confundidos com outras doenças e que os fatores de risco para o óbito identificados neste estudo, na prática clínica dificilmente servem como sinalizadores precoces do óbito a ponto de se reverter o quadro clínico letal, sugere-se que o prognóstico seja melhorado

através da suspeita diagnóstica oportuna por meio de investigação epidemiológica com levantamento do histórico de atividades realizadas nos últimos sessenta dias. Assim, a busca de vínculo epidemiológico parece ser a medida mais simples e oportuna para se suspeitar de hantavirose. Além das exposições relacionadas com contato direto ou indireto com roedores e atividades em áreas rurais ou silvestres, o conhecimento do tipo de ocupação se demonstrou importante para a suspeita precoce e consequentemente manejo adequado para redução da letalidade.

Palavras-chave: Hantavirose. Fatores de risco. Vigilância. Paraná.

## ABSTRACT

Considering the scarce literature on the subject, the high lethality of the disease and the absence of specific treatment, this study aims to identify the risk factors for death due to hantavirus in the period from 1992 to 2016 in the State of Paraná. It is a cross-sectional study with retrospective data collection. The study population consisted of all confirmed cases in the monitoring database of the State Health Department of Paraná from January 1992 to June 2016 in Paraná. For bivariate analysis chi-square ( $\chi^2$ ) or Fisher's exact tests were used. The measure of association was the Odds Ratio (OR), considering a 95% confidence interval. Variables with a value of  $p < 0.15$  were considered for logistic regression and survival analysis, and the variables with significance less than 0.05 were significant. Variables with a large number of missing data were excluded. The Hosmer Lemeshow test was used to analyze the quality of the adjusted model. For the survival analysis, the competitive risk model was used, with the non-parametric estimator of Aalen-Johansen. The measure of association was the risk ratio (RR) with 95% confidence interval. Of the 280 confirmed cases, 85.0% were males with median age of 33 years and interquartile range of 23.5 and 41.0 years. The most prevalent occupations were farmer (82 / 29,3%) and pine cutter (43 / 15,4%). The most prevalent symptoms were fever (262 / 93.6%), headache (242 / 86.4%), hypotension (232 / 82.9%), abdominal-thoraco-lumbar pain (229 / 81.8%) and myalgia (229 / 81.8%). The months of October and November presented a higher concentration of cases. The southern region of the state had a higher incidence of cases per 10,000 inhabitants, especially the municipalities of General Carneiro (21,22), Inácio Martins (18,28) and Bituruna (15,74). The area of prevalent infection was rural with 96.1% (268) and the infection environment worked with 79.1% (220). The most frequent epidemiological antecedents that preceded the symptoms were: presence of rodent excreta (203 / 72.8%), rodent visualization (202 / 72.4%), rodent contact (197 / 70.6%) and others signs of the rodent (197 / 70.6%). Of the total of 280 confirmed cases, 107 (38.2%) evolved to death. Among the demographic variables, signs and symptoms, serum values of complementary exams, radiological examinations and therapeutic support, the final and adjusted model was composed of pulmonary infiltrate (OR: 9.02, 95% CI: 1.84-44.15 and value (OR: 7.17, 95% CI: 3.41-15.10 and  $p$  value: 0) and hemorrhagic signs (OR: 3.09, 95% CI: 1.46-6.51 and  $p$ -value: 0.001). The covariables resulting from the survival analysis were the use of a mechanical respirator in the transition to death (RR: 2.86, 95% CI: 1.76-4.64 and  $p$  value: 0.00002), hemorrhagic signs both in the transition (RR: 2.86, 95% CI: 1.69-4.84 and  $p$  value: 0.00009) and for cure (RR: 0.66; 95% CI: 0.45-0.95;  $p = 0.03$ ) and headache (RR: 1.99, 95% CI: 1.12-3.54 and  $p$  value: 0.02) and were less than 20 years old both in the transition to cure (RR: 1.73, 95% CI: 1.05-2.84 and  $p$  value: 0.03). Considering that the non-specific signs and symptoms of hantavirus are easily confounded with other diseases and that the risk factors for death identified in this study in clinical practice hardly serve as early signs of death to the point of reversing the lethal clinical picture, it is expected that the prognosis will be improved through a timely diagnostic suspicion through an epidemiological investigation with a survey of the history of activities performed in the last sixty days. Thus, the search for



epidemiological link seems to be the simplest and most timely measure to suspect hantavirus. In addition to exposures related to direct or indirect contact with rodents and activities in rural or wild areas, knowledge of the type of occupation has been shown to be important for early suspicion and consequently adequate management to reduce lethality.

Keywords: Hantavirus. Risk factors. Surveillance. Paraná.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 –	TIPOS DE TRANSIÇÕES NO MODELO DE RISCOS COMPETITIVOS.....	45
FIGURA 2 –	SINAIS E SINTOMAS DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE, PARANÁ, 1992-2016.....	48
FIGURA 3 –	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE POR ANO DE INÍCIO DOS SINTOMAS, PARANÁ, 1992-2016.....	49
FIGURA 4 –	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE POR MÊS DE INÍCIO DOS SINTOMAS, PARANÁ, 1992-2016.....	49
FIGURA 5 –	TENDÊNCIA DA DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE NO PARANÁ POR ANO DE INÍCIO DOS SINTOMAS, 2000-2016.....	51
FIGURA 6 –	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE SEGUNDO INCIDÊNCIA POR 10.000 HABITANTES POR MUNICÍPIO DE INFECÇÃO, PARANÁ, 1992-2016.....	52
FIGURA 7 –	LOCAIS PROVÁVEIS DE INFECÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE SEGUNDO ANO DE INÍCIO DOS SINTOMAS, PARANÁ, 1992-2016.....	53
FIGURA 8 –	COBERTURA VEGETAL NATIVA DO ESTADO DO PARANÁ, IPARDES, 2007.....	56
FIGURA 9 –	TAXA DE LETALIDADE DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE, PARANÁ, 1992-2016.....	61
FIGURA 10 –	DISTRIBUIÇÃO DOS ÓBITOS SEGUNDO EVOLUÇÃO (DIAS) PARA O ÓBITO, PARANÁ, 1992-2016.....	63
FIGURA 11 –	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO EVOLUÇÃO E OPORTUNIDADE DE INTERNAMENTO, PARANÁ, 1992-2016.....	64
FIGURA 12 –	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO EVOLUÇÃO E OPORTUNIDADE INVESTIGAÇÃO, PARANÁ, 1992-2016.....	65
FIGURA 13 –	GRÁFICO DA PROBABILIDADE DE TRANSIÇÃO DO INÍCIO DOS SINTOMAS (IS) ATÉ A CURA E INÍCIO DOS SINTOMAS ATÉ ÓBITO, PARANÁ, 1992-2016.....	76

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 –	DESCRIÇÃO E FORMAS DE ANÁLISES DAS VARIÁVEIS DESCRITIVAS E ANALÍTICAS.....	39
QUADRO 2 –	DISTRIBUIÇÃO DOS MUNICÍPIOS DO PARANÁ POR REGIONAL DE SAÚDE (RS) DE ABRANGÊNCIA.....	42

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 –	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE SEGUNDO ANOS DE ESTUDO, PARANÁ, 1992-2016.....	47
TABELA 2 –	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE POR OCUPAÇÃO, PARANÁ, 1992-2016.....	48
TABELA 3 –	INCIDÊNCIA POR 10.000.000 HABITANTES DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE POR ANO DE INÍCIO DOS SINTOMAS, PARANÁ, 1992-2016.....	50
TABELA 4 –	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE SEGUNDO ZONA DE INFECÇÃO, PARANÁ, 1992-2016.....	57
TABELA 5 –	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE SEGUNDO AMBIENTE DE INFECÇÃO, PARANÁ, 1992-2016.....	57
TABELA 6 –	ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE, PARANÁ, 1992-2016.....	58
TABELA 7 –	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE SEGUNDO PERCENTUAL DE HEMATÓCRITO, PARANÁ, 1992-2016.	58
TABELA 8 –	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE SEGUNDO RESULTADO DE PLAQUETAS, PARANÁ, 1992-2016.....	59
TABELA 9 –	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE SEGUNDO TIPO DE ALTERAÇÃO LEUCOCITÁRIA, PARANÁ, 1992-2016.....	59
TABELA 10 –	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE CONFORME EXAMES BIOQUÍMICOS ALTERADOS, PARANÁ, 1992-2016.....	59
TABELA 11 –	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE HANTAVIROSE SEGUNDO REALIZAÇÃO DE RAO X E RESULTADO, PARANÁ, 1992-2016.....	60
TABELA 12 –	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE POR HOSPITALIZAÇÃO E SUPORTE TERAPÊUTICO, PARANÁ, 1992-2016.....	60
TABELA 13 –	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE POR SEXO E LETALIDADE, PARANÁ, 1992-2016.....	61
TABELA 14 –	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE SEGUNDO SEXO E VARIÁVEIS DE INTERESSE, PARANÁ, 1992-2016.....	62
TABELA 15 –	ANÁLISE BIVARIADA DAS REGIONAIS DE SAÚDE (RS) COMO LOCAIS PROVÁVEIS DE INFECÇÃO (LPI), PARANÁ, 1992-2016.....	66
TABELA 16 –	ANÁLISE BIVARIADA DAS ESTAÇÕES DO ANO DE OCORRÊNCIA, PARANÁ, 1992-2016.....	66
TABELA 17 –	ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS DOS CASOS CONFIRMADOS	

	DE HANTAVIROSE, PARANÁ, 1992-2016.....	67
TABELA 18 –	ANÁLISE BIVARIADA DOS ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS, PARANÁ, 1992-2016.....	67
TABELA 19 –	ANÁLISE BIVARIADA DOS MESES DE OCORRÊNCIA DOS CASOS, PARANÁ, 1992-2016.....	67
TABELA 20 –	ANÁLISE BIVARIADA DAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, PARANÁ, 1992-2016.....	68
TABELA 21 –	ANÁLISE BIVARIADA DOS SINAIS E SINTOMAS, PARANÁ, 1992-2016.....	69
TABELA 22 –	ANÁLISE BIVARIADA DA FASE CARDIOPULMONAR, PARANÁ, 1992-2016.....	69
TABELA 23 –	ANÁLISE BIVARIADA DOS EXAMES COMPLEMENTARES, PARANÁ, 1992-2016.....	70
TABELA 24 –	ANÁLISE BIVARIADA DOS RESULTADOS DE RAIOS X E SUPORTES TERAPÊUTICOS, PARANÁ, 1992-2016.....	71
TABELA 25 –	MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA FINAL, PARANÁ, 1992-2016..	72
TABELA 26 –	ANÁLISES BIVARIADAS DOS EFEITOS DAS COVARIÁVEIS NA TRANSIÇÃO 1 E 2, PARANÁ, 1992-2016.....	74
TABELA 27 –	MODELO FINAL COM O EFEITO DAS COVARIÁVEIS NA TRANSIÇÃO 1 E 2, PARANÁ, 1992-2016.....	76

## LISTA DE SIGLAS

<b>FHSR</b>	–	Febre Hemorrágica com Síndrome Renal
<b>Fiocruz</b>	–	Fundação Oswaldo Cruz
<b>IAL</b>	–	Instituto Adolfo Lutz
<b>IBGE</b>	–	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
<b>IC95%</b>	–	Intervalo de Confiança de 95%
<b>Ipardes</b>	–	Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social
<b>LPI</b>	–	Local Provável de Infecção
<b>OR</b>	–	<i>Odds Ratio</i>
<b>RS</b>	–	Regional de Saúde
<b>RR</b>	–	Razão de Riscos
<b>RT-PCR</b>	–	Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa
<b>SESA</b>	–	Secretaria de Estado da Saúde
<b>SCPH</b>	–	Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus
<b>Sinan</b>	–	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
<b>SPH</b>	–	Síndrome Pulmonar por Hantavírus

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	16
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	18
2.1	OBJETIVO GERAL	18
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	19
3.1	HISTÓRICO DA HANTAVIROSE NO MUNDO	19
3.2	HISTÓRICO DA HANTAVIROSE NO PARANÁ	20
3.3	CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA	24
3.4	SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E MAGNITUDE DA SCPH	29
3.5	VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA	32
3.6	FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO ÓBITO	34
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b>	37
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	47
5.1	ANÁLISES DESCRITIVAS	47
5.2	MODELAGEM ESTATÍSTICA	66
5.3	ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA	73
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	77
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	82
	<b>REFERÊNCIAS</b>	83
	<b>ANEXO 1 – FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE HANTAVIROSE</b>	87
	<b>ANEXO 2 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</b>	89

## 1 INTRODUÇÃO

A hantavirose é um problema de saúde pública emergente no Brasil devido ao avanço urbano em áreas com ecossistemas que contêm várias espécies de roedores reservatórios do hantavírus (TERCAS, 2013; TEIXEIRA *et al.*, 2014).

Manifesta-se de diferentes formas, desde doença febril aguda inespecífica na qual a suspeita diagnóstica é baseada em informações epidemiológicas, até quadros pulmonares e cardiovasculares mais graves. Na América do Norte a hantavirose se caracteriza pelo comprometimento pulmonar, razão pela qual recebeu a denominação de Síndrome Pulmonar por Hantavírus (SPH). A partir dos primeiros casos detectados na América do Sul, foi observado importante comprometimento cardíaco, passando a ser denominada de Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus (SCPH) (BRASIL, 2013; 2016).

A taxa de letalidade média é de 46,5% e a maioria dos pacientes necessita de assistência hospitalar, casuística importante que destaca a gravidade da doença (BRASIL, 2018).

Apesar de a doença ser registrada em todas as regiões brasileiras, o sul, sudeste e centro-oeste concentram maior percentual de casos confirmados. Foi relatada em dezesseis Estados: Pará, Rondônia, Amazonas, Bahia, São Paulo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Paraná, Santa Catarina, Mato Grosso, Maranhão, Rio Grande do Norte, Goiás, Distrito Federal e Mato Grosso do Sul (BRASIL, 2018).

Segundo dados do Brasil (2018) para o período de 1993 a 2017, o país registrou 2.061 casos confirmados de hantavirose e 827 óbitos, com uma letalidade de 40,13%. A região sul apresentou maior prevalência de casos, com 35,37% e 29,5% dos óbitos, com uma letalidade de 33,47%.

O conhecimento superficial da distribuição geográfica da hantavirose no Brasil e sua elevada letalidade preocupam autoridades de saúde. Em muitos países, as infecções por hantavírus não são detectadas e consequentemente subnotificadas, o que contribui para o desconhecimento do cenário real da doença (AVSIC-ZUPANC *et al.*, 2015).



Hantavirose é uma doença emergente que merece atenção dos pesquisadores e que atualmente tem aumentado a conscientização dos clínicos em relação ao seu impacto na saúde pública (BADRA *et al.*, 2012).

Ressalta-se a importância deste vírus no cenário epidemiológico nacional, que desafia as autoridades de saúde pública a ampliarem os cuidados para a vigilância epidemiológica da doença, assim como para a aplicação de medidas de prevenção e controle (RABONI *et al.*, 2005; BRASIL, 2016).

Com a realização deste estudo, espera-se identificar os fatores de prognóstico para hantavirose assim como os fatores de risco que contribuem para a evolução ao óbito para a aplicação de medidas de suspeição e detecção oportunas, uma vez que se trata de doença com sintomas inespecíficos e similares a outros agravos. O não tratamento ou tratamento tardio impossibilitam a adoção de medidas de suporte, causando preocupação para os serviços de saúde (ELKHOURY *et al.*, 2012; WILLEMANN & OLIVEIRA, 2014).

Considerando a escassa literatura sobre a identificação dos fatores prognósticos ao óbito principalmente no Paraná; aliada a alta letalidade da doença e a ausência de um tratamento específico, justifica-se a realização deste trabalho para identificar os fatores de risco que contribuem para a evolução para alertar os serviços de saúde com intuito de minimizar o risco de óbito (WILLEMANN & OLIVEIRA, 2014).

A hipótese do estudo é que: “existem fatores associados e observáveis importantes tais como características demográficas, sinais e sintomas, valores séricos de exames complementares, exames radiológicos e tipo de suporte terapêutico que podem servir como sinais de alerta para detecção precoce de casos de hantavirose potencialmente fatais”.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Identificar os fatores prognósticos e de risco para o óbito por hantavirose no Estado do Paraná no período de 1992 a 2016.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever os casos de hantavirose por pessoa, tempo e lugar;
- Identificar fatores prognósticos e de risco ao óbito que contribuem para detecção precoce de casos potencialmente fatais no Paraná.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 HISTÓRICO DA HANTAVIROSE NO MUNDO

A hantavirose pode variar desde uma doença febril aguda inespecífica e autolimitada, até suas formas clássicas, conhecidas como Febre Hemorrágica com Síndrome Renal (FHSR) e Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus (SCPH) (BRASIL, 2016).

A primeira forma clássica de hantavirose, a FHSR, foi detectada originalmente na Ásia, durante a Guerra da Coreia, a partir de 1950, quando as tropas das Nações Unidas foram acometidas por uma doença febril, a qual é encontrada na Europa e na Ásia (Velho Mundo). Estudos retrospectivos sugerem o registro dessa síndrome na Rússia em 1913 e 1932, no Japão em 1932 e na Suécia em 1934 (BRASIL, 2013).

Nas Américas, a hantavirose se manifesta de formas diferentes, desde doença febril aguda inespecífica, até quadros pulmonares e cardiovasculares mais graves, causando um edema pulmonar agudo altamente letal denominado Síndrome Pulmonar do Hantavírus (SPH) (MACKOW *et al.*, 2013). Na América do Sul, foi observado importante comprometimento cardíaco e pulmonar, sendo denominada de SCPH (BRASIL, 2016).

A doença foi reconhecida em maio de 1993, na região de Four Corners, uma área do sudoeste dos Estados Unidos, onde vários jovens saudáveis da nação indígena Navajo morreram em curto período de tempo. Seis meses após, o vírus responsável pela epidemia foi isolado de um roedor silvestre e denominado Four Corners (AVSIC-ZUPANC *et al.*, 2015); posteriormente passou a ser chamado de Muerto Canyon e por último, Sin Nombre (BRASIL, 2013).

A epidemia de Four Corners decorreu da combinação de condições ambientais incomuns. O inverno de 1991 e 1992, naquela área, não foi rigoroso, em razão do fenômeno climático El Niño. Habitualmente seca, a região teve chuvas intensas em 1993, o que promoveu crescimento explosivo da vegetação e, conseqüentemente, alimentação abundante para os roedores. Esta disponibilidade extra de alimento, associada à capacidade reprodutiva desses animais, provocou um incremento de até dez vezes no número desses

roedores silvestres, exacerbando, dessa forma, o número de casos da doença e dos óbitos inexplicáveis, despertando a atenção dos serviços assistenciais (BRASIL, 2013; OLIVEIRA, R. C. *et al.*, 2014).

A SCPH foi reconhecida inicialmente nos Estados Unidos e, a partir do segundo semestre de 1993, na América do Sul. No Brasil, os primeiros casos foram registrados em novembro de 1993, no município de Juquitiba/SP, acometendo simultaneamente três irmãos residentes em área rural, onde dois evoluíram para insuficiência respiratória aguda e foram a óbito (BRASIL, 2013). Entretanto, a primeira evidência sorológica do vírus foi no ano de 1990, em Recife, num surto de leptospirose. Desde o relato do primeiro caso, a doença tem sido identificada em novas áreas e variantes do hantavírus e outras espécies de roedores silvestres têm sido reconhecidos na transmissão do vírus.

No Brasil, o primeiro surto da doença foi em 1993, com 726 casos documentados em vários estados (ELKHOURY, 2007).

Entretanto, um estudo realizado em São Paulo, no município de Cássia dos Coqueiros, com inquérito sorológico envolvendo coletas datadas de 1987 a 1990, demonstrou que as infecções por hantavírus ocorreram na região pelo menos seis anos antes da descrição dos primeiros casos humanos nas Américas (BADRA *et al.*, 2012).

### 3.2 HISTÓRICO DA HANTAVIROSE NO PARANÁ

Em 1998 houve a primeira capacitação sobre zoonoses emergentes e reemergentes, com ênfase em hantavirose, pelo Ministério da Saúde no Estado do Paraná para toda a rede de vigilância das regionais de saúde e nível central. A partir desta capacitação, houve a sensibilização e a vigilância foi sendo implantada gradativamente (RÚBIO *et al.*, 2004)

Com o advento desta capacitação, foram confirmados por critério clínico-epidemiológico dois óbitos no município de Bituruna (Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, dados não publicados).

Nos anos 2000 e 2001 houve aumento importante no número de casos confirmados da doença no Estado do Paraná, por conta do aumento no número

de trabalhadores rurais, relacionado ao aparecimento da *Sirex noctilio* (vespa de madeira) que exigiu o corte imediato das árvores nas áreas afetadas, como medida preventiva da expansão do parasita. Esta medida culminou no corte raso das plantações de *pinus*. Além desta exposição, outro fator importante foram as condições de acomodação destes trabalhadores, com a utilização de estruturas precárias, permitindo a invasão de roedores silvestres em busca de abrigo e alimentos. A utilização de animais de tração nas atividades do corte da madeira era outro fator atrativo para os roedores, pois os grãos oferecidos como alimentação eram armazenados de forma precária dentro dos alojamentos (RÚBIO *et al.*, 2004).

Desta forma, observou-se que no Estado do Paraná, os casos são principalmente relacionados à invasão humana nos habitats naturais dos roedores, enquanto que em outras regiões, o número crescente de casos é relacionado ao aumento das populações de roedores (RABONI *et al.*, 2005).

A partir de 2001 as estruturas precárias de acomodação foram modificadas, atendendo a exigência do Art. 255, Seção X, do Código de Saúde do Paraná, atualizado em 2001, resultando em uma redução dos casos nos anos subsequentes (RÚBIO *et al.*, 2004).

De acordo com este artigo do Código de Saúde<sup>1</sup>, os acampamentos de trabalho ou recreação, quando constituídos unidades de alojamento, deverão preencher as exigências mínimas deste regulamento, no que se refere a instalações sanitárias adequadas, iluminação e ventilação, entelamento das aberturas, precauções quanto a vetores e roedores e adequado destino dos resíduos sólidos e líquidos. Além disso, especifica em seu parágrafo único, que os acampamentos de empresas que explorem florestas nativas ou exóticas, deverão atender as resoluções dos órgãos ambientais, de forma a prevenir o surgimento de hantavirose, ou qualquer outra enfermidade provocada por roedores (PARANÁ. Código de Saúde, 2004).

Estas alterações resultaram em abrigos com portas e janelas para ventilação e foram elevadas a pelo menos um metro do solo para evitar a circulação de roedores. A forma de alimentação também foi modificada, sendo exigido o fornecimento dos alimentos preparados ou que fossem servidos em

---

<sup>1</sup> PARANÁ. Código de Saúde. Curitiba, 2004

refeitórios com condições mínimas de higiene e segurança (RÚBIO *et al.*, 2004).

O ano de 2001 foi marcado pela intensa sensibilização dos profissionais de saúde bem como da população em geral, levando assim a confirmação retroativa e pelo critério clínico-epidemiológico dos primeiros quatro casos do Paraná com data de início dos sintomas em 1992, totalizando quatro óbitos. Todos residentes do município de Rio Negro e local provável de infecção Campo do Tenente no Paraná (Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, dados não publicados).

Em 2004/2005 em função do início da floração da taquara-lixá (*Merostachys skvortzovii*) predominante na região centro-sul do Estado, culminou no fenômeno natural chamado “ratada” (Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, dados não publicados).

Este fenômeno é comum da região sul do Brasil, caracterizado pelo aumento exacerbado no número de roedores de uma determinada área. Isto ocorre devido a um fenômeno ambiental, causado pela maior oferta de sementes produzidas durante a floração e frutificação cíclica (a cada 10, 20 ou mais anos) de determinadas espécies de bambus nativos da mata atlântica: as taquaras (BRASIL, 2013).

Após floração da taquara, que dura cerca de quatro meses, ocorre a seca e a queda dos taquarais e de suas sementes, disponibilizando no ambiente uma abundante oferta de alimentos. Ao final deste ciclo, após o término da oferta das sementes da taquara, os roedores silvestres – já em superpopulação – buscam outras fontes de alimentos, principalmente grãos. Ingressam, então, nos locais de armazenamento ou em domicílios, consequentemente transmitindo o hantavírus para os humanos (BRASIL, 2013; OLIVEIRA, R. C. *et al.*, 2014).

Em consequência deste aumento da população de roedores, o ano de 2005 foi atípico no registro de casos, caracterizando epidemia da doença. Vale destacar que, em função das medidas adotadas em 2001 e com a sensibilização da rede de vigilância, o cenário de 2005 poderia ter apresentado mais casos notificados (Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, dados não publicados).

Em 2010, ocorre novamente a floração da taquara, no entanto, de menor magnitude, ocorrendo em alguns municípios da região metropolitana de Curitiba e em Morretes (Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, dados não publicados).

Com o intuito de se conhecer o perfil dos roedores no Estado, foram realizadas capturas ecoepidemiológicas a partir do ano 2000, inicialmente com o Instituto Adolpho Lutz (IAL), Ministério da Saúde, Fiocruz-RJ e Fiocruz-PR. A partir destas ações, foi estruturada uma equipe composta por técnicos do Estado, com coletas realizadas sistematicamente (Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, dados não publicados).

Assim, como resultado das atividades ecoepidemiológicas realizadas no período de 2000 a 2016, com a realização de inquéritos de soroprevalência nos residentes locais, foram contemplados 45 municípios distribuídos em todas as regiões do Paraná. Destes, em 25 (55,6%) houve captura de roedores infectados por hantavírus. Foram encontrados roedores infectados em seis municípios, porém sem registro de casos humanos; oito municípios sem roedores infectados e com casos humanos confirmados para hantavirose; e dezenove municípios apresentando roedores e casos humanos com hantavírus (Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, dados não publicados).

General Carneiro é um dos municípios com maior incidência de hantavirose no Estado do Paraná. Por conta disto, no período de dezembro de 2009 a dezembro de 2011 a equipe da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná em parceria com o laboratório, conduziu um estudo para avaliar a dinâmica do hantavírus em roedores silvestres. O vírus apresentou padrão sazonal com maior prevalência na primavera-verão, estações com maior atividade reprodutiva. A busca por fonte de alimento comum por meio da ingestão oral pode ter contribuído para a transmissão entre a população de roedores. O menor número de populações de *Oligoryzomys nigripes* pode estar refletindo na manutenção em menor frequência do vírus JUQV-like, evidenciado a relação reservatório-vírus (TEIXEIRA *et al.*, 2014). Oliveira (2013) em sua análise preditiva geográfica do hantavírus no Brasil encontrou que a circulação do *O. nigripes* na região de Mata Atlântica é influenciada

diretamente pelo aumento da temperatura nos meses mais quentes e pela precipitação anual.

Além disso, pelo menos dois genótipos de hantavírus são conhecidos por co-circular: o genótipo patogênico Araucária e o não patogênico Jaborá (BORBA *et al.*, 2013).

Em consequência da ocorrência de casos em Estados do Brasil, e em especial o Paraná, detentor do maior número de notificações do país à época, a Fundação Oswaldo Cruz do Paraná em 2005/2006 desenvolveu testes sorológicos em humanos e em roedores, com o intuito de identificar oportunamente a circulação do vírus da hantavirose (Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, dados não publicados).

Estes testes foram produzidos com base em antígenos virais circulantes nas regiões do Brasil, resultando em um antígeno recombinante baseado na nucleoproteína N, caracterizada por sequenciamento genético do segmento S do RNA viral isolado a partir de uma amostra brasileira (RABONI, 2006).

Após sua padronização, foram validados e disponibilizados para o Ministério da Saúde para distribuição aos laboratórios de referência e laboratórios regionais de todo o território nacional (Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, dados não publicados).

Além desta estratégia indireta por meio do ELISA para detecção de anticorpos, com alta sensibilidade e especificidade, Mazzarotto *et al.* (2009) desenvolveram técnicas específicas baseadas em anticorpos monoclonais com capacidade de aumentar a detecção de hantavírus em amostras humanas e animais, evitando resultados discordantes entre RT-PCR e ELISA.

### 3.3 CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA

#### **Aspectos geográficos**

A hantavirose é uma zoonose aguda, causada pelo vírus do gênero *Hantavirus*, da família Bunyaviridae. Nas Américas, existem duas linhagens de hantavírus, a patogênica, que está associada a ocorrência de casos de SCPH, identificada em humanos e em roedores. E outra que, até o momento, só foi



detectada em roedores silvestres, ainda sem evidências de causar a doença em humanos (MANIGOLD & VIAL, 2014; BRASIL, 2016).

A letalidade da SCPH varia conforme região geográfica, onde os vírus Andes, Araraquara e Juquitiba apresentam taxas de letalidade que variam de 25 a 40% (MANIGOLD & VIAL, 2014).

No Paraná, análises filogenéticas permitiram identificar o genótipo responsável pela SCPH, denominado vírus Araucária (RABONI, 2006). Em se tratando de um hantavírus patogênico, foi relatado por Borba *et al.* (2013) o primeiro caso de infecção assintomática por este vírus no Brasil. Segundo eles, o tipo de exposição, as respostas imunes individuais e a recombinação genética entre hantavírus patogênicos e não patogênicos poderiam explicar infecções assintomáticas desta natureza.

### **Fatores ambientais**

Algumas regiões apresentam um padrão de sazonalidade, possivelmente em função da biologia e comportamento dos roedores silvestres reservatórios, como alterações climáticas, competições interespecies e período de procriação. Além disso, outros fatores como o crescimento urbano, o desmatamento ambiental e os fenômenos naturais como a floração de bambus contribuem para o aumento da ocorrência de casos (BRASIL, 2013).

Os roedores silvestres são os principais reservatórios para a doença. Neles, a infecção não é letal, o que o torna um reservatório por longo período. No Brasil, as principais espécies de roedores silvestres reservatórios são o *Necromys lasiurus*, amplamente disseminado nos ambientes de cerrado e caatinga; *Oligoryzomys nigripes*, presente nas áreas de mata Atlântica; *utiaritensis* e *Calomys callidus*, ambas detectadas entre o cerrado e Floresta Amazônica (FIRTH *et al.*, 2012; OLIVEIRA, R. C. *et al.*, 2014; GUTERREZ *et al.*, 2015; BRASIL, 2016).

Estes roedores silvestres identificados no ciclo de transmissão da hantavirose pertencem à sub-família *Sigmodontínea* (BRASIL, 2013; TEIXEIRA, 2013; BRASIL, 2016).

No Brasil, até o momento, são dez os tipos de hantavírus com seu reservatório identificado: Araraquara (*Necromys lasiurus*), Castelo dos Sonhos

(*Oligoryzomys utiaritensis*), Juquitiba (*Oligoryzomys nigripes*), Anajatuba (*Oligoryzomys fornesis*), Rio Mearim (*Holochilus sciurus*), Laguna Negra (*Calomys aff callosus*), Jaborá (*Akodon montensis*), Rio Mamoré (*Oligoryzomys microtis*), Seoul (*Rattus norvegicus*) e Araucaria (*Oligoryzomys nigripes*). Destes, cinco são associados a casos de SCPH: Araraquara, Anajatuba, Castelo dos Sonhos, Juquitiba e Laguna Negra (RABONI, 2006; FIRTH *et al.*, 2012; TRAVASSOS DA ROSA *et al.*, 2012; BRASIL, 2013; TEIXEIRA, 2013; OLIVEIRA, R. C. *et al.*, 2014; GUTERREZ *et al.*, 2015).

Os roedores encontrados positivos para o hantavírus da região sul do Brasil foram o *Oligoryzomys* e *Akodon*, comuns da Mata Atlântica (TEIXEIRA, 2013). Em estudo realizado no Paraná, os roedores mais encontrados foram o *Akodon* spp, *Oligoryzomys nigripes* e *Oxymycterus* sp, sendo os dois últimos potenciais reservatórios patológicos de hantavírus (RABONI *et al.*, 2012).

A reprodução dos roedores silvestres reservatórios no Brasil ocorre durante todo o ano com picos em determinadas épocas, provavelmente pela disponibilidade de alimentos, influenciada pela dinâmica das chuvas (BRASIL, 2013; MANIGOLD & VIAL, 2014).

Os sigmodontíneos apresentam rápida maturação sexual, curto período de gestação e grande tamanho de ninhadas favorecendo as explosões populacionais em determinados períodos de oferta abundante, e é conhecido popularmente como “fenômeno da ratada” (TEIXEIRA, 2013).

Outro problema ambiental é a expansão urbana, avançando em áreas de mata nativa ou fazendas. Os biomas mais afetados no Brasil são a Mata Atlântica na região sudeste, e o Cerrado na região central, sendo responsáveis por mais de 80% dos casos notificados no país (PINTO JUNIOR *et al.*, 2014).

Por se tratar de uma doença inespecífica e semelhante a outras viroses transmissíveis, a história epidemiológica é de imprescindível importância para nortear a correta suspeita diagnóstica. Neste sentido, atividades rurais e/ou em ambientes silvestres com exposição direta ou indiretamente a roedores silvestres e/ou suas excretas constituem os principais fatores de risco para a infecção por hantavírus (BRASIL, 2013; BREDET *et al.*, 2013).

As medidas de prevenção e controle devem ter foco nos roedores silvestres – portadores de Hantavírus e responsáveis pela contaminação

através da excreção das fezes, urina ou saliva – e devem estar voltadas para evitar que pessoas entrem em contato com esses roedores e suas excretas. Estudos em diferentes regiões das Américas têm apontado para a possível associação do clima e estação com o aumento da população de roedores e, conseqüentemente maior risco de transmissão do Hantavírus para os humanos (MONTGOMERY *et al.*, 2012; OLIVEIRA *et al.*, 2015).

A principal forma de prevenção para hantavirose é o controle de roedores, evitando exposição ao vírus e aos seus reservatórios. Para isto, medidas de controle como controlar a infestação de roedores dentro e fora dos domicílios, usar equipamentos de proteção como luvas e máscaras quando for realizar atividades de limpeza em locais onde seja possível a presença de ratos, como paióis, galpões de armazenamento de alimentos, casas fechadas por longo tempo, são fundamentais (BADRA *et al.*, 2012; BRASIL, 2013; BREDT *et al.*, 2013; OLIVEIRA, R. C. *et al.*, 2014; OLIVEIRA, S. V. *et al.*, 2014).

O controle destes reservatórios naturais do vírus no ambiente silvestre não é prático e pode levar ao desequilíbrio ecológico (BRASIL, 2013).

Entretanto, outras medidas são cabíveis, como: construir edificações adequadas e acondicionar adequadamente os alimentos para uso animal e humano para evitar o acesso do roedor; promover ventilação de locais fechados por longo tempo antes de fazer limpeza ou utilizá-los; e orientar a população que reside em áreas rurais quanto à gravidade da doença, as formas de transmissão e as medidas de prevenção são formas também imprescindíveis para evitar a doença (BRASIL, 2013; OLIVEIRA, R. C. *et al.*, 2014; GUTERREZ *et al.*, 2015).

### **Aspectos clínicos**

A principal forma de transmissão nos humanos ocorre pela inalação de aerossóis formados a partir da urina, fezes e saliva de roedores infectados. Outras formas, menos frequentes, também podem ocorrer: percutânea, por meio de escoriações cutâneas ou mordedura de roedores; contato do vírus com mucosas, por meio de mãos contaminadas com excretas de roedores; e

transmissão pessoa a pessoa, relatada raramente apenas na Argentina e no Chile (TALMON *et al.*, 2014; AVSIC-ZUPANC *et al.*, 2015; BRASIL, 2016).

O período de incubação é em média de uma a cinco semanas, variando de três a sessenta dias. Já o período de transmissibilidade nos humanos é desconhecido (BRASIL, 2016).

O quadro clínico da SCPH apresenta duas fases distintas: a fase prodrômica e a cardiopulmonar. Na prodrômica, as manifestações mais comuns são febre, mialgias, dor dorsolombar, dor abdominal, astenia, cefaleia intensa, náuseas, vômitos e diarreia. Este quadro inespecífico pode durar cerca de um a seis dias, até quinze dias e depois regredir. Após esse período desenvolve um quadro semelhante à influenza com febre e comprometimento pulmonar, que pode evoluir rapidamente para forma respiratória grave (GOEIJENBIER *et al.*, 2015). Já a fase cardiopulmonar, os quais evoluem 50% dos casos (MANIGOLD & VIAL, 2014), é caracterizada pelo início da tosse, acompanhada por taquicardia, taquidispneia e hipoxemia. Pode evoluir rapidamente para edema pulmonar não cardiogênico, hipotensão arterial e colapso circulatório. Na radiografia do tórax, observa-se infiltrado intersticial difuso bilateral que rapidamente evolui com enchimento alveolar, principalmente nos hilos e nas bases pulmonares. É comum o derrame pleural bilateral de pequena magnitude. A área cardíaca é normal. Comprometimento renal pode aparecer, de forma leve a moderada. Os óbitos normalmente ocorrem nesta fase, cuja gravidade é maior (BRASIL, 2016).

### **Diagnóstico e Terapêutica**

O diagnóstico laboratorial pode ser realizado por sorologia, imuno-histoquímica e Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa (RT-PCR) (BRASIL, 2016).

Não existe tratamento com drogas antivirais específicas para hantavirose, sendo especificamente voltado para os sintomas. O suporte terapêutico intensivo é recomendado (BRASIL, 2016).

Embora não haja terapia específica disponível para a hantavirose, uma terapia de suporte precoce é imprescindível, em um cenário onde a capacidade

do médico em suspeitar desta doença em uma fase inicial e diferenciá-la de outras doenças é primordial para diminuir o risco ao óbito (BRASIL, 2016).

Nas formas leves de SCPH o tratamento requer oxigenoterapia, evitando a sobrecarga de volume, que pode piorar o quadro respiratório e controle dos parâmetros hemodinâmicos e ventilatórios (BRASIL, 2013).

Para as formas mais graves, com piora dos parâmetros hemodinâmico e ventilatório, preconiza-se cuidadosa infusão endovenosa de líquidos. O manejo adequado do aporte líquido é o principal elemento terapêutico (BRASIL, 2013).

Ainda não existe terapêutica antiviral comprovadamente eficaz contra a SCPH. No entanto, a ribavirina, análogo nucleosídeo, com grande atividade antiviral, mostrou-se ativa sobre os hantavírus *in vitro* e tem sido empregada por alguns serviços nos Estados Unidos e na Argentina (BRASIL, 2013).

A terapêutica baseia-se em medidas de manutenção do estado geral e acompanhamento dos sinais vitais. O conhecimento da fisiopatologia da doença é essencial para orientar a manutenção da adequada oxigenação e monitoramento da função hemodinâmica, devendo ser evitadas a hipóxia grave e a super-hidratação. Utilizam-se vasopressores e cardiotônicos para manter perfusão sem haver administração excessiva de fluidos (MACKOW *et al.*, 2013; AVSIC-ZUPANC *et al.*, 2015; BUGEDO *et al.*, 2016).

### 3.4 SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E MAGNITUDE DA SCPH

Nas Américas, os hantavírus encontram-se disseminados desde o Canadá até próximo à região sul da Argentina. Na América do Norte, até 2007, já haviam sido identificados dezenas de casos no Canadá, enquanto que nos Estados Unidos, cerca de 350 casos de SCPH foram confirmados, apresentando uma taxa de letalidade em torno de 40 a 50%, com maior parte ocorrendo nas estações da primavera e verão. Não há relato de casos humanos da SCPH no México, América Central, exceto no Panamá e no Caribe, embora alguns hantavírus já tenham sido identificados em roedores capturados no México e na Costa Rica. Na América do Sul, até 2002, além do Brasil, já haviam sido confirmados casos na Argentina, Uruguai, Chile, Paraguai, Bolívia e Venezuela (BRASIL, 2013).

Na Argentina, em julho de 1993, foram notificados os primeiros casos de SCPH. Até 2007, mais de 800 casos haviam sido confirmados, a maior parte deles associados ao perfil agrícola de plantação de grãos em larga escala e muitos dos quais sob forma de surtos. O país apresenta três grandes áreas de transmissão e já tem caracterizado, pelo menos, sete diferentes genótipos virais. A taxa de letalidade tem sido, em média, de cerca de 23,3% (BRASIL, 2013).

No Chile, a SCPH foi descrita em 1995, com a maior parte dos casos sendo registrada no sul do país. No território chileno, o fenômeno da “ratada” foi determinante para o início da detecção de casos. Até julho de 2003, haviam sido notificados mais de 300 casos, afetando pessoas do sexo masculino (72%), com atividade em meio agrícola e/ou florestal (50%) e com idade média de 31,5 anos. Cerca de 16% dos casos apresentaram-se em menores de 15 anos. A taxa de letalidade global é de 40% a 70% das exposições que ocorrem em ambiente ocupacional (BRASIL, 2013).

Em 1995, foi reconhecido o primeiro caso de SCPH no Paraguai. O surgimento da doença, que ocorre principalmente na região do Chaco Paraguai, foi atribuído a uma invasão de residências rurais por ratos fugitivos de uma região de várzea, inundada durante o período de chuvas torrenciais. Até 2007, haviam sido registrados mais de 140 casos, com uma taxa de letalidade de 10% a 20%. Cerca de 38% dos pacientes eram do sexo masculino e idade média de 29 anos, com intervalo de 12 a 70 anos. A infecção por hantavírus é bastante frequente em população indígena, na qual se detectou coeficientes de prevalência de até 40% (BRASIL, 2013).

No Uruguai, a SCPH comporta-se de uma forma diferenciada em relação aos países vizinhos, pois ocorre esporadicamente e apresenta uma taxa de letalidade considerada baixa (25%). Desde o primeiro diagnóstico em 1997 até 2007, menos de 90 casos haviam sido detectados. A doença, na maioria das vezes, atingiu adulto jovem, do sexo masculino (78,9%) e esteve associada às atividades rurais ou entrada em locais ou ambientes fechados há algum tempo, restringindo-se à região sul do país (BRASIL, 2013).

A Bolívia tem registrado casos esporádicos desde 1997, totalizando menos de 120 até o final de 2007. Em 2002 a Venezuela registrou seus dois primeiros e únicos casos até o momento (BRASIL, 2013).

Para o período de 1993 a 2017, o Brasil apresentou letalidade de 40,13% (827 óbitos), quando a taxa de letalidade descrita é de 30 a 50% (AVSIC-ZUPANC *et al.*, 2015). As altas taxas de letalidade estão associadas a baixa suspeita clínica da doença (OLIVEIRA *et al.*, 2015) e consequente alta taxa de subnotificação.

De uma forma geral, a letalidade ao longo dos anos vem aumentando (MENEZES FILHO, 2015). Inquéritos sorológicos realizados indicam que, em regiões em que a população apresenta alta prevalência de anticorpos anti-hantavírus a taxa de mortalidade por SCPH é baixa, enquanto que em outras áreas, observou-se uma baixa soroprevalência na população com a doença e alta taxa de mortalidade. Uma das hipóteses seria a co-circulação de cepas virais com diferentes graus de patogenicidade na América do Sul (VICENT, 2000). Tal estudo realizado por Vicent (2000) no Panamá, para identificar hantavírus associados a casos de SCPH, demonstraram esta co-circulação de vírus.

O Estado do Paraná apresentou o quarto maior número de casos de SCPH no Brasil no período de 1998 a fevereiro de 2002 (RABONI *et al.*, 2012; TRAVASSOS DA ROSA *et al.*, 2012).

As infecções ocorreram em áreas rurais, em situações ocupacionais relacionadas à agricultura (BREDT *et al.*, 2013), sendo o sexo masculino com faixa etária de 20 a 39 anos o grupo mais acometido. A taxa de letalidade foi de 46,5% e a maioria necessitando de assistência hospitalar (SUZUKI E MUTINELLI, 2009; BRASIL, 2016; BRASIL, 2018).

Em 2013 foi realizada uma análise multicritério de decisão no âmbito da vigilância em saúde, com dados do Sinan no período de 2000 a 2010, para identificar a vulnerabilidade dos municípios do Brasil frente à ocorrência de SCPH (OLIVEIRA, 2013). Este estudo mostrou que as regiões sul, sudeste e parte do norte foram as que apresentaram mais vulnerabilidade, com destaque para os Estados de Santa Catarina, sul do Paraná e noroeste de Minas Gerais.

Estudos sobre surtos de SCPH em vários países sugerem que desequilíbrios ambientais criam condições que favorecem algumas espécies de roedores de hantavírus, resultando em um aumento no risco da doença (VICENT, 2000). Trata-se de uma doença emergente decorrente de fatores ambientais, que contribuem para o aumento de populações de algumas espécies de roedores para este vírus.

No entanto, o estudo realizado no período de 2006 a 2008 no Paraná, em áreas de unidades de paisagem contemplando todas as regiões do Estado, indicou que a circulação de hantavírus em roedores silvestres ocorre independente do grau de conservação da área. Além disso, a diversidade de espécies está relacionada ao grau de conservação das áreas (PEREIRA *et al.*, 2009).

Em estudo utilizando modelos estatísticos, realizado na mata Atlântica e no cerrado do Estado de São Paulo com dados de 1993 a 2012, buscando quantificar as associações entre os casos de SCPH com variações climáticas (precipitação anual, temperatura média anual), estrutura da paisagem (proporção de cobertura florestal nativa, número de fragmentos florestais, proporção de área plantada com cana-de-açúcar) e fatores sociais (Índice de Desenvolvimento Humano de cada cidade e total de homens trabalhadores rurais com mais de 14 anos), sugeriu que a extensão das plantações de cana-de-açúcar foi o fator mais importante para estimar o risco de infecção por hantavírus, sendo esta relação observada tanto no cerrado como na mata Atlântica. Do ponto de vista ecológico, o aumento no número de casos pode ocorrer em detrimento do desmatamento e da expansão dessa cultura. O estudo aponta também, que as mudanças climáticas têm papel significativo na expansão da doença: quanto maior a temperatura média do município, maior o risco de transmissão da hantavirose (GIANNINI *et al.*, 2015; PRIST, 2016).

### 3.5 VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

A hantavirose é uma doença de notificação compulsória imediata e de investigação obrigatória, conforme Portaria 204 do Ministério da Saúde de 17 de fevereiro de 2016. Todo o caso suspeito deve ser notificado no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), por meio do preenchimento da



Ficha de Investigação de Hantavirose (Anexo 1). A investigação deve ser oportuna para identificação do Local Provável de Infecção (LPI) e dos fatores que propiciaram a ocorrência da infecção (BRASIL, 2016).

A vigilância epidemiológica da hantavirose no Brasil é universal, tendo como objetivos reduzir a letalidade, detectar precocemente casos e/ou surtos, identificar fatores de risco associados à doença e recomendar medidas de prevenção e controle (BRASIL, 2016).

As definições de caso utilizadas são (BRASIL, 2016):

- Caso suspeito – paciente com quadro febril (acima de 38°C), mialgia, cefaleia e sinais e sintomas de insuficiência respiratória aguda de etiologia não determinada, na primeira semana da doença; ou paciente com enfermidade aguda, apresentando quadro de insuficiência respiratória aguda, com evolução para óbito na primeira semana da doença; ou paciente com quadro febril (acima de 38°C), mialgia, cefaleia e que tenha exposição a uma situação de risco<sup>2</sup>, relacionado ou não a casos confirmados laboratorialmente;
- Caso confirmado por critério laboratorial – caso suspeito com os seguintes resultados de exames laboratoriais: sorologia reagente para anticorpos séricos específicos para hantavírus da classe IgM; imunohistoquímica de tecidos positiva (identificação de antígenos específicos de hantavírus); ou RT-PCR detectável para hantavírus;
- Caso confirmado por critério clínico-epidemiológico – indivíduo com quadro clínico de insuficiência respiratória aguda, que tenha evoluído para óbito, sem coleta de amostras para exames específicos, e que tenha frequentado áreas conhecidas de transmissão de hantavírus ou exposição a mesma situação de risco de pacientes confirmados laboratorialmente nos últimos 60 dias;
- Caso descartado – todo caso suspeito que, durante a investigação, tenha diagnóstico confirmado laboratorialmente de outra doença ou que não preencha os critérios de confirmação anteriormente definidos.

---

<sup>2</sup> Entendem-se como situações de risco ocorridas nos últimos 60 dias que antecederam o início dos sintomas: exposições a atividades de risco para a infecção por hantavírus; ou a existência de população de roedores silvestres e/ou condições ambientais favoráveis ao seu estabelecimento em locais frequentados pelo paciente

A investigação epidemiológica do caso suspeito deve iniciar o mais precoce possível a fim de determinar o local provável de infecção (LPI) e os fatores de risco para a ocorrência da doença (BREDT *et al.*, 2013).

Entendendo a importância de se conhecer a espécie transmissora e a prevalência da infecção em roedores reservatórios, o Estado do Paraná realiza periódico e sistematicamente, trabalhos ecoepidemiológicos (RABONI *et al.*, 2009; RABONI *et al.*, 2012; TEIXEIRA *et al.*, 2014) para contribuir para o desenvolvimento de medidas de intervenção para um efetivo controle da SCPH.

Este trabalho de campo proporciona o conhecimento precoce da circulação viral da doença, possibilitando orientar a população com recomendações de medidas preventivas e, principalmente, direcionar capacitações e treinamentos para os profissionais de saúde sobre a doença, procedimentos para diagnóstico laboratorial, manejo e tratamento dos pacientes (BRASIL, 2016).

### 3.6 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO ÓBITO

No estudo para identificar os fatores de risco associados ao óbito na região sul do Brasil para o período de 2007 a 2010 embora as variáveis choque hipovolêmico, insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca, dispneia, hipotensão, derrame pleural, hematócrito > 45%, infiltrado pulmonar, uso de drogas vasoativas e ventilação mecânica tenham sido estatisticamente significativas, na análise ajustada permaneceram significativas apenas os fatores: ser do sexo feminino, apresentar choque hipovolêmico e ventilação mecânica (WILLEMANN & OLIVEIRA, 2014).

Em um estudo realizado no Chile, apesar da identificação do choque, dispneia e creatinina elevada, terem sido os fatores de risco para o óbito, a suspeita clínica precoce, especialmente em áreas rurais, é a medida mais eficaz para reduzir a alta taxa de mortalidade, pois possibilita acelerar a transferência para um hospital com unidade de terapia intensiva (RIQUELME *et al.*, 2015).

A hipotensão e leucocitose com desvio à esquerda são fatores desencadeados em consequência do aumento da permeabilidade vascular inerente à doença (AVSIC-ZUPANC *et al.*, 2015).

Sinais e sintomas como insuficiência respiratória aguda, sinais hemorrágicos e choque circulatório foram encontrados nos casos graves do Distrito Federal (DUSI *et al.*, 2016).

Em estudo mais antigo, envolvendo análise de dados de todo o país de casos notificados em 1993 a 2006, a análise de regressão logística múltipla teve como resultantes a síndrome da angústia respiratória e suporte respiratório mecânico associados ao óbito. E quando estas duas variáveis foram excluídas do modelo, dispneia e hemoconcentração foram associados a maior risco de morte (ELKHOURY *et al.*, 2012).

No Chile, considerado o país mais endêmico das Américas, os fatores independentes associados ao óbito foram dispneia e creatinina > 1,3 mg / dL na admissão (RIQUELME *et al.*, 2015).

No estudo realizado no sul do Chile, região endêmica para o hantavírus foi analisado aspectos epidemiológicos de 103 casos confirmados e aspectos clínicos de oitenta casos hospitalizados durante o período de 1995-2012. A taxa de letalidade foi de 32%, sendo o choque a causa de óbito mais prevalente (75%). A alta frequência respiratória e o nível elevado de creatinina foram os fatores independentes associados ao óbito. A suspeita clínica oportuna, especialmente em áreas rurais, exige transferência urgente para hospital com unidade de terapia intensiva que pode ajudar a reduzir a alta taxa de letalidade (RIQUELME *et al.*, 2015).

Já na Turquia, com circulação de febre hemorrágica com síndrome renal, os fatores prognósticos relacionados ao óbito foram a síndrome da angústia respiratória aguda, o uso de suporte ventilatório mecânico, dispneia e hemoconcentração (KAYA, 2014).

Em estudo nacional recente realizado, foi observado maior prevalência em homens adultos de áreas rurais. No entanto, a maior taxa de letalidade foi entre mulheres entre 20 e 34 anos (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

Em estudo realizado no Amazonas, não houve diferença significativa entre as faixas etárias e o desfecho óbito (GIMAQUE *et al.*, 2012).

Pinto Junior *et al.* (2014) sugeriram relação entre o óbito por hantavirose e o tipo de vírus envolvido, sendo a variante Araraquara relacionada à gravidade e à letalidade nos casos brasileiros se comparados às infecções variantes de Juquitiba. Entretanto, as possíveis diferenças na patogênese ainda são desconhecidas.

Willemann & Oliveira (2014) ao analisarem o curso da doença entre o início dos sintomas e a cura ou o óbito, observaram que àqueles que evoluíram ao óbito apresentaram um terço do tempo quando comparados àqueles que evoluíram para cura. Os autores inferem que tais resultados podem estar relacionados as diferentes variantes de hantavírus encontradas nas regiões do país. Entretanto, estudos mais detalhados são necessários para determinar mecanismos de infecção, resposta individual, potencial de patogenicidade, diagnóstico das variantes, fatores de risco e tratamento adequado para a doença.

## 4 METODOLOGIA

### Tipo de estudo

O presente trabalho trata de um estudo transversal com coleta retrospectiva de dados. O local do estudo foi o Estado do Paraná, no período de janeiro de 1992 a junho de 2016. A escolha da data inicial foi com o intuito de se trabalhar com todos os registros de casos desde a implantação da vigilância da doença. E a data final foi em função de ajustes e finalização de banco de dados.

### Caracterização do local de estudo

O Estado do Paraná se localiza na região sul do país, fazendo divisa com Mato Grosso do Sul a noroeste, São Paulo ao norte e ao leste, Santa Catarina ao sul, Argentina a sudoeste, Paraguai a oeste e oceano Atlântico a leste. Possui 399 municípios divididos administrativamente em 22 regionais de saúde. Sua área é de 199.307,922 Km<sup>2</sup> (IBGE, 2018).

O Estado é historicamente conhecido por sua grande quantidade de pinheirais espalhados pela porção do planalto sul, onde o clima é subtropical úmido. O clima do Estado é classificado como temperado. A espécie predominante na vegetação é a *Araucaria angustifolia*. Atualmente, esse ecossistema encontra-se muito prejudicado devido à ocupação humana (IBGE, 2018).

As florestas tropicais, com Mata Atlântica, abrangiam primitivamente quase metade (46%) do Paraná. Nos dias atuais, é a floresta mais economicamente explorada, sendo os últimos remanescentes encontrados na planície litorânea, na encosta da serra do Mar e nos vales dos rios Iguaçu, Piquiri e Ivaí. O pinheiro-do-paraná é uma das espécies encontradas, além de outras, como imbuia, cedro e erva-mate (IBGE, 2018).

A população do Estado do Paraná no censo demográfico de 2010 era de 10.444.526 habitantes, concentrando cerca de 5,5% da população brasileira e uma densidade demográfica de 52,4 habitantes por quilômetro quadrado. Ainda, 49,13% eram do sexo masculino e 14,67% dos habitantes viviam na zona rural (IBGE, 2018).

As principais atividades econômicas são a agricultura (cana de açúcar, milho, soja, trigo, café, tomate, mandioca), a indústria (agroindústria, indústria automobilística, papel e celulose) e o extrativismo vegetal (madeira e erva-mate) (IBGE, 2018).

### **População do estudo**

A população do estudo compreendeu todos os casos de hantavirose confirmados constantes no banco de monitoramento da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (SESA/PR) e que apresentaram início dos sintomas dentro do período do estudo. Trata-se de um banco de monitoramento com os mesmos campos da ficha de notificação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), Sistema Brasileiro Oficial de Notificação, retroalimentado por técnico do nível central da SESA/PR. Este banco é alimentado a partir da chegada da ficha de notificação no nível central e retroalimentado com intuito de se evitar campos incompletos, inconsistentes ou ignorados.

A população do estudo foi dividida em cura e óbito, sendo cura o “indivíduo notificado por serviço de saúde do Estado do Paraná, no período de janeiro de 1992 a junho de 2016 e que tenha sido confirmado para hantavirose com evolução para cura”. Foi considerado óbito o “indivíduo notificado por serviço de saúde do Estado do Paraná, no período de janeiro de 1992 a junho de 2016 e que tenha sido confirmado para hantavirose com evolução para óbito”.

### **Variáveis do estudo**

Foram analisadas variáveis demográficas, sinais e sintomas, valores séricos de exames complementares, exames radiológicos e tipo de suporte terapêutico (QUADRO 1).

QUADRO 1. DESCRIÇÃO E FORMAS DE ANÁLISES DAS VARIÁVEIS DESCRITIVAS E ANALÍTICAS

	Variáveis	Tipo	Descrição	Forma de análise
Descritiva	Demográficas	Sexo	Dicotômica	Frequência absoluta e relativa
				Taxa de letalidade
		Idade	Anos	Mediana e intervalos interquartis
		Escolaridade	Anos de estudo	Frequência absoluta e relativa
		Ocupação	Descrição da ocupação	Frequência absoluta e relativa
		Número de pessoas acometidas pela doença	Risco da doença na população	Taxa de incidência por 100.000 habitantes
		Local Provável de Infecção (LPI)	Município de infecção	Frequência absoluta representada em mapa
				Taxa de incidência por 100.000 habitantes representada em mapa
		Zona de infecção	Rural, urbana, rural e urbana	Frequência absoluta e relativa
		Ambiente de infecção	Trabalho, domicílio, lazer	Frequência absoluta e relativa
		Doença relacionada ao trabalho	Dicotômica	Frequência absoluta e relativa
	Sinais e sintomas	Sinal ou sintoma	Astenia, cefaleia, diarreia, dispneia, dor abdome-toraco-lombar, febre, hipotensão, insuficiência renal, mialgias, náuseas e vômitos, sinais hemorrágicos, sintomas neurológicos, tontura, tosse	Frequência absoluta e relativa
		Data do início dos sintomas	Ano	Frequência absoluta representada por histograma
			Mês	Frequência absoluta representada por histograma
		Antecedentes epidemiológicos	Atividades desenvolvidas 60 dias antes do início dos sintomas	Frequência absoluta e relativa
	Valores séricos de exames complementares	Hematócrito	<40%, 41-45%, 46-50%, 51-55%, >56% (estratificação arbitrária adotada pela SESA/PR)	Frequência absoluta e relativa
		Plaquetas	<50.000, 51.000-100.000, 101.000-150.000, 151.000-200.000, >200.000 (estratificação arbitrária adotada pela SESA/PR)	Frequência absoluta e relativa
		Leucócitos	Aumentados com desvio à esquerda, aumentados sem desvio à esquerda, leucopenia (estratificação adotada pelo Ministério da Saúde)	Frequência absoluta e relativa
		Ureia e creatinina aumentada	Variável agregada adotada pelo Ministério da Saúde	Frequência absoluta e relativa
		Linfócitos atípicos	Variável agregada adotada pelo Ministério da Saúde	Frequência absoluta e relativa
	Exames radiológicos	Raio X	Infiltrado pulmonar, derrame pleural	Frequência absoluta e relativa
	Suporte terapêutico	Respirador mecânico	Dicotômica	Frequência absoluta e relativa
		Drogas vasoativas	Dicotômica	Frequência absoluta e relativa

QUADRO 1

(continuação)

	Variáveis	Tipo	Descrição	Forma de análise
Analítica	Oportunidades (intervalo de tempo entre dois eventos de interesse)	Evolução para o óbito		Data do óbito - Data início sintomas
		De internamento		Data do internamento - Data do 1º atendimento
		De investigação		Data da investigação - Data do 1º atendimento
		De sobrevivência		Data do óbito - Data início sintomas; Data do óbito - Data do internamento
	Demográficas	Sexo	Dicotômica	OR, IC95%, valor de p
		Idade	Faixa etária estratificada conforme grupos de risco e a cada 10 anos	OR, IC95%, valor de p
		Regional de Saúde como LPI		OR, IC95%, valor de p
	Sinais e sintomas	Estação do ano de ocorrência	Primavera, verão, outono, inverno	OR, IC95%, valor de p
		Mês de ocorrência	Janeiro a setembro, outubro a dezembro	OR, IC95%, valor de p
		Sinal ou sintoma	Astenia, cefaleia, diarreia, dispneia, dor abdome-toraco-lombar, febre, hipotensão, insuficiência renal, mialgias, náuseas e vômitos, sinais hemorrágicos, sintomas neurológicos, tontura, tosse	OR, IC95%, valor de p
		Fase cardiopulmonar	Fase cardiopulmonar x fase prodromica	OR, IC95%, valor de p
		Antecedentes epidemiológicos	0, 1 a 5, 6 a 8, 9 a 13	OR, IC95%, valor de p
	Valores séricos de exames complementares	Hematócrito	<40%, >46% (estratificação adotada pelo Ministério da Saúde)	OR, IC95%, valor de p
		Plaquetas	>150.000, <150.000 (estratificação adotada pelo Ministério da Saúde)	OR, IC95%, valor de p
		Leucócitos alterados	Aumentados com desvio à esquerda, aumentados sem desvio à esquerda, leucopenia (estratificação adotada pelo Ministério da Saúde)	OR, IC95%, valor de p
		Ureia e creatinina aumentada	Variável agregada adotada pelo Ministério da Saúde	OR, IC95%, valor de p
		Linfócitos atípicos	Variável agregada adotada pelo Ministério da Saúde	OR, IC95%, valor de p
	Exames radiológicos	Raio X	Infiltrado pulmonar, derrame pleural	OR, IC95%, valor de p
	Suporte terapêutico	Respirador mecânico		OR, IC95%, valor de p
		Drogas vasoativas		OR, IC95%, valor de p

FONTE: A autora (2018)



Considerando que o preenchimento da ficha epidemiológica é realizado por profissionais de diversas formações; que cada um tem uma interpretação; e que não há padronização dos termos técnicos utilizados, foi considerado sinônimo tontura e hipotensão, agregando-se os dados de ambas em hipotensão. O mesmo também ocorreu para dor abdominal, dor lombar e dor torácica, sendo seus dados agregados em uma única variável, dor abdome-toraco-lombar. Foi considerado sinais hemorrágicos qualquer manifestação com hemorragia, como sangramento respiratório, epistaxe, equimose, dentre outras. Além disso, para os resultados de raio x, foram considerados sinônimos infiltrado pulmonar bilateral, infiltrado difuso e edema pulmonar sendo a variável final agregada o infiltrado pulmonar.

Foi considerada fase prodrômica, a fase inicial da doença, onde as manifestações são mais comuns e inespecíficas: febre, mialgias, dor lombar, dor abdominal, dor torácica, astenia, hipotensão, cefaleia, náuseas, vômitos e diarreia. E como fase cardiopulmonar a presença de tosse, taquicardia, taquidispneia, hipoxemia, insuficiência renal, sangramento respiratório, sintomas neurológicos (MANIGOLD & VIAL, 2014; GOEIJENBIER *et al.*, 2015).

Para os resultados dos exames laboratoriais: linfócitos atípicos, aumento de ureia e creatinina, leucócitos aumentados com desvio à esquerda, leucócitos aumentados sem desvio à esquerda, e leucopenia, não foram analisados valores numéricos brutos, pela ausência deste campo na ficha epidemiológica. Desta forma, assumiu-se o preenchimento do profissional notificador conforme sua interpretação laboratorial. Adicionalmente, o Ministério da Saúde não estabeleceu referências para estas interpretações, respeitando as diferentes regionalidades encontradas no país.

A tendência histórica por ano de início dos sintomas foi analisada por meio de regressão linear.

Foi considerado antecedente epidemiológico a atividade de risco para hantavirose realizada sessenta dias antes do início dos sintomas.

Para análise do local provável de infecção (LPI), os municípios foram consolidados conforme divisão política do estado do Paraná, estabelecida por Regionais de Saúde (RS), conforme (QUADRO 2).

QUADRO 2. DISTRIBUIÇÃO DOS MUNICÍPIOS DO PARANÁ POR REGIONAL DE SAÚDE (RS) DE ABRANGÊNCIA

RS	Municípios
1	Antonina, Guaraqueçaba, Guaratuba, Matinhos, Morretes, Paranaguá, Pontal do Paraná
2	Adrianópolis, Agudos do Sul, Almirante Tamandaré, Araucária, Balsa Nova, Bocaiúva do Sul, Campina Grande do Sul, Campo do Tenente, Campo Largo, Campo Magro, Cerro Azul, Colombo, Contenda, Curitiba, Doutor Ulysses, Fazenda Rio Grande, Itaperuçu, Lapa, Mandirituba, Piên, Pinhais, Piraquara, Quatro Barras, Quitandinha, Rio Branco do Sul, Rio Negro, São José dos Pinhais, Tijucas do Sul, Tunas do Paraná
3	Arapoti, Carambeí, Castro, Ipiranga, Ivaí, Jaguariaíva, Palmeira, Piraí do Sul, Ponta Grossa, Porto Amazonas, São João do Triunfo, Sengés
4	Fernandes Pinheiro, Guamiranga, Imbituva, Inácio Martins, Irati, Mallet, Rebouças, Rio Azul, Teixeira Soares
5	Boa Ventura de São Roque, Campina do Simão, Cândói, Cantagalo, Foz do Jordão, Goioxim, Guarapuava, Laranjal, Laranjeiras do Sul, Marquinho, Nova Laranjeiras, Palmital, Pinhão, Pitanga, Porto Barreiro, Prudentópolis, Reserva do Iguaçu, Rio Bonito do Iguaçu, Turvo, Virmond
6	Antônio Olinto, Bituruna, Cruz Machado, General Carneiro, Paula Freitas, Paulo Frontin, Porto Vitória, São Mateus do Sul, União da Vitória
7	Bom Sucesso do Sul, Chopinzinho, Clevelândia, Coronel Domingos Soares, Coronel Vivida, Honório Serpa, Itapejara D'Oeste, Mangueirinha, Mariópolis, Palmas, Pato Branco, São João, Saudade do Iguaçu, Sulino, Vitorino
8	Ampére, Barracão, Bela Vista do Caroba, Boa Esperança do Iguaçu, Bom Jesus do Sul, Capanema, Cruzeiro do Iguaçu, Dois Vizinhos, Enéas Marques, Flor da Serra do Sul, Francisco Beltrão, Manfrinópolis, Marmeleiro, Nova Esperança do Sudoeste, Nova Prata do Iguaçu, Pérola D'Oeste, Pinhal de São Bento, Planalto, Pranchita, Realeza, Renascença, Salgado Filho, Salto do Lontra, Santa Izabel do Oeste, Santo Antônio do Sudoeste, São Jorge D'Oeste, Verê
9	Foz do Iguaçu, Itaipulândia, Matelândia, Medianeira, Missal, Ramilândia, Santa Terezinha de Itaipu, São Miguel do Iguaçu, Serranópolis do Iguaçu
10	Anahy, Boa Vista da Aparecida, Braganey, Cafelândia, Campo Bonito, Capitão Leônidas Marques, Cascavel, Catanduvas, Céu Azul, Corbélia, Diamante do Sul, Espigão Alto do Iguaçu, Formosa do Oeste, Guaraniaçu, Ibema, Iguaçu, Iracema do Oeste, Jesuítas, Lindoeste, Nova Aurora, Quedas do Iguaçu, Santa Lúcia, Santa Tereza do Oeste, Três Barras do Paraná, Vera Cruz do Oeste
11	Altamira do Paraná, Araruna, Barbosa Ferraz, Boa Esperança, Campina da Lagoa, Campo Mourão, Corumbataí do Sul, Engenheiro Beltrão, Farol, Fênix, Goioerê, Iretama, Janiópolis, Juranda, Luiziana, Mamborê, Moreira Sales, Nova Cantu, Peabiru, Quarto Centenário, Quinta do Sol, Rancho Alegre d'Oeste, Roncador, Terra Boa, Ubatã
12	Alto Paraíso, Alto Piquiri, Altônia, Brasilândia do Sul, Cafezal do Sul, Cruzeiro do Oeste, Douradina, Esperança Nova, Francisco Alves, Icaraíma, Iporã, Ivaté, Maria Helena, Mariluz, Nova Olímpia, Perobal, Pérola, São Jorge do Patrocínio, Tapira, Umuarama, Xambrê
13	Cianorte, Cidade Gaúcha, Guaporema, Indianópolis, Japurá, Jussara, Rondon, São Manoel do Paraná, São Tomé, Tapejara, Tuneiras do Oeste
14	Alto Paraná, Amaporã, Cruzeiro do Sul, Diamante do Norte, Guairaçá, Inajá, Itaúna do Sul, Jardim Olinda, Loanda, Marilena, Mirador, Nova Aliança do Ivaí, Nova Londrina, Paraíso do Norte, Paranaipoema, Paranaíba, Planaltina do Paraná, Porto Rico, Querência do Norte, Santa Cruz de Monte Castelo, Santa Isabel do Ivaí, Santa Mônica, Santo Antônio do Caiuá, São Carlos do Ivaí, São João do Caiuá, São Pedro do Paraná, Tamboara, Terra Rica

<b>15</b>	Ângulo, Astorga, Atalaia, Colorado, Doutor Camargo, Florai, Floresta, Flórida, Iguaçu, Itaguajé, Itambé, Ivatuba, Lobato, Mandaguaçu, Mandaguari, Marialva, Maringá, Munhoz de Melo, Nossa Senhora das Graças, Nova Esperança, Ourizona, Paçandu, Paranacity, Presidente Castelo Branco, Santa Fé, Santa Inês, Santo Inácio, São Jorge do Ivaí, Sarandi, Uniflor
<b>16</b>	Apucarana, Arapongas, Bom Sucesso, Borrazópolis, Califórnia, Cambira, Faxinal, Grandes Rios, Jandaia do Sul, Kaloré, Marilândia do Sul, Marumbi, Mauá da Serra, Novo Itacolomi, Rio Bom, Sabáudia, São Pedro do Ivaí
<b>17</b>	Alvorada do Sul, Assaí, Bela Vista do Paraíso, Cafeara, Cambé, Centenário do Sul, Florestópolis, Guaraci, Ibiporã, Jaguapitã, Jataizinho, Londrina, Lupionópolis, Miraselva, Pitangueiras, Porecatu, Prado Ferreira, Primeiro de Maio, Rolândia, Sertanópolis, Tamarana
<b>18</b>	Abatiá, Andirá, Bandeirantes, Congonhinhas, Cornélio Procopio, Itambaracá, Leopólis, Nova América da Colina, Nova Fátima, Nova Santa Bárbara, Rancho Alegre, Ribeirão do Pinhal, Santa Amélia, Santa Cecília do Pavão, Santa Mariana, Santo Antônio do Paraíso, São Jerônimo da Serra, São Sebastião da Amoreira, Sapopema, Sertaneja, Uraí
<b>19</b>	Barra do Jacaré, Cambará, Carlópolis, Conselheiro Mairinck, Figueira, Guapirama, Ibaiti, Jaboti, Jacarezinho, Japira, Joaquim Távora, Jundiá do Sul, Pinhalão, Quatiguá, Ribeirão Claro, Salto do Itararé, Santana do Itararé, Santo Antônio da Platina, São José da Boa Vista, Siqueira Campos, Tomazina, Wenceslau Braz
<b>20</b>	Assis Chateaubriand, Diamante d'Oeste, Entre Rios do Oeste, Guaíra, Marechal Cândido Rondon, Maripá, Mercedes, Nova Santa Rosa, Ouro Verde do Oeste, Palotina, Pato Bragado, Quatro Pontes, Santa Helena, São José das Palmeiras, São Pedro do Iguaçu, Terra Roxa, Toledo, Tupãssi
<b>21</b>	Curiúva, Imbaú, Ortigueira, Reserva, Telêmaco Borba, Tibagi, Ventania
<b>22</b>	Arapuã, Ariranha do Ivaí, Cândido de Abreu, Cruzmaltina, Godoy Moreira, Ivaiporã, Jardim Alegre, Lidianópolis, Lunardelli, Manoel Ribas, Mato Rico, Nova Tebas, Rio Branco do Ivaí, Rosário do Ivaí, Santa Maria do Oeste, São João do Ivaí

FONTE: A autora (2018)

Para distribuição dos casos por mês de início dos sintomas foi utilizada a ferramenta do diagrama de controle para determinar a sazonalidade da doença.

### **Análise estatística**

Foi realizada inicialmente análise bivariada para determinar possíveis fatores de risco para o óbito. Para isto, foram utilizados os testes qui-quadrado ( $\chi^2$ ) ou exato de Fisher para comparar as variáveis categóricas, conforme o caso. A medida de associação utilizada foi a *Odds Ratio* (OR), considerando um intervalo de confiança de 95%.

As variáveis independentes associadas ao óbito, identificadas na análise bivariada com valor de  $p < 0,15$  e/ou relevância clínica-epidemiológica, foram consideradas para o modelo de regressão logística múltiplo (KLEINBAUM, 2002; ROTHMAN, 2011), para identificação de possíveis variáveis de confundimento. Foi utilizada a regressão logística e o método passo-a-passo (stepwise), removendo variáveis (passo backward) para seleção das variáveis. Foram consideradas significativas para análise múltipla as variáveis com significância de 0,05.

O critério de exclusão de variáveis foi o percentual elevado de dados omissos e “caselas” com número de observações muito pequenas, para as quais os coeficientes serão muito altos e impróprios para inferências, inviabilizando conclusões consistentes.

Para a regressão logística, procedeu-se da seguinte maneira:

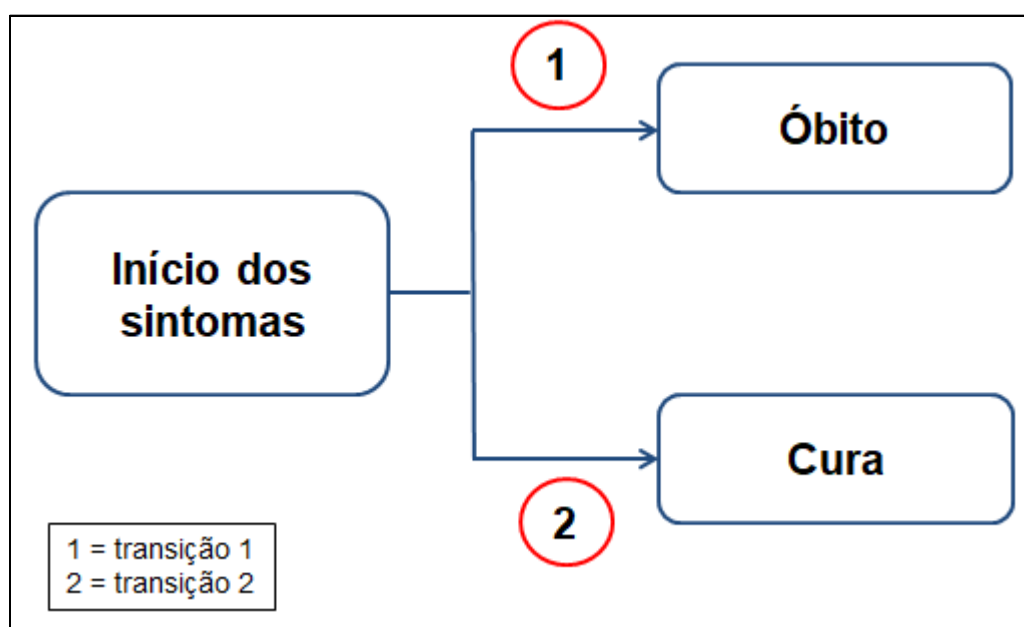
- a) Inicialmente modelagem apenas com os sinais e sintomas da fase prodrômica, ajustado por sexo e idade;
- b) Modelagem dos sinais e sintomas da fase cardiopulmonar ajustado por sexo e idade;
- c) Modelagem com as variáveis resultantes do modelo “a” com as resultantes do modelo “b” somadas às outras variáveis com  $p < 0,15$ , ajustado por sexo e idade.

Para análise do ajuste do modelo foi utilizado o teste de Hosmer Lemeshow, considerando como hipótese nula  $H_0$ : não há diferença significativa entre os valores obtidos e os previstos (modelo está bem ajustado) e a

alternativa  $H_1$ : há diferença significativa entre os valores obtidos e os previstos (modelo não está ajustado).

Para a análise de sobrevivência foi utilizado o modelo de riscos competitivos, com intuito de investigar os efeitos das covariáveis no tempo desde o início dos sintomas (IS) até um dos desfechos da infecção por hantavirose (Cura ou Óbito). Foi considerada transição 1 o indivíduo com evolução ao óbito e transição 2 com evolução à cura (FIGURA 1). Àqueles sem informação de data do desfecho foram considerados censuras. A medida de associação utilizada foi a razão de riscos e intervalo de confiança de 95%.

**FIGURA 1. TIPOS DE TRANSIÇÕES NO MODELO DE RISCOS COMPETITIVOS**



FONTE: A autora (2018)

Para o modelo de riscos competitivos através da análise da probabilidade das transições foi utilizado o estimador não-paramétrico de Aalen-Johansen (GESKUS, 2016).

### **Programas e softwares estatísticos**

Os dados foram analisados no software Epi Info<sup>TM</sup> versão 7.2® e no sistema de análise estatística R versão 3.4.2 pacotes Rcmdr, Resource Selection e MState. Além destes programas, foram utilizados o Microsoft Office

Excel 2010 para elaboração de tabelas e o TerraView versão 4.2.2 para elaboração de mapas e geoprocessamento, a partir de malhas disponíveis pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Foi elaborado um banco de dados com informações de número de casos, população e incidência, possibilitando a elaboração de análises de acordo com a espacialização das áreas de interesse.

### **Comitê de Ética**

O presente estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná em 23 de novembro de 2016, sob o número 1.832.481. Além disso, foi lavrado o termo de responsabilidade diante da base de dados, a declaração de utilização única e exclusiva para o presente estudo e a garantia da não divulgação individual dos dados.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 ANÁLISES DESCRITIVAS

No período de janeiro de 1992 a junho de 2016 foram confirmados 280 casos de hantavirose no Estado do Paraná. Destes, 94,3% (264/280) foram confirmados laboratorialmente e 5,7% (16/280) por critério clínico-epidemiológico.

Quanto ao sexo, 85,0% (238/280) eram do sexo masculino. A mediana de idade foi de 33 anos, com intervalo interquartil de 23,5 e 41,0 anos e amplitude de 2 a 80 anos.

Para a escolaridade, 35,7% (87/244) tinham de quatro a sete anos de estudo e 29,9% (73/244) tinham de um a três anos de estudo, de acordo com (TABELA 1).

TABELA 1. DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE SEGUNDO ANOS DE ESTUDO, PARANÁ, 1992-2016

ANOS DE ESTUDO	N=244	
	n	%
0	42	17,2
1 a 3	73	29,9
4 a 7	87	35,7
8 a 11	34	13,9
12 e mais	8	3,3

FONTE: A autora (2018)

Com relação à ocupação, 29,3% (82/280) eram agricultores seguido de 15,4% (43/280) cortadores de pinus, conforme descrito na (TABELA 2).

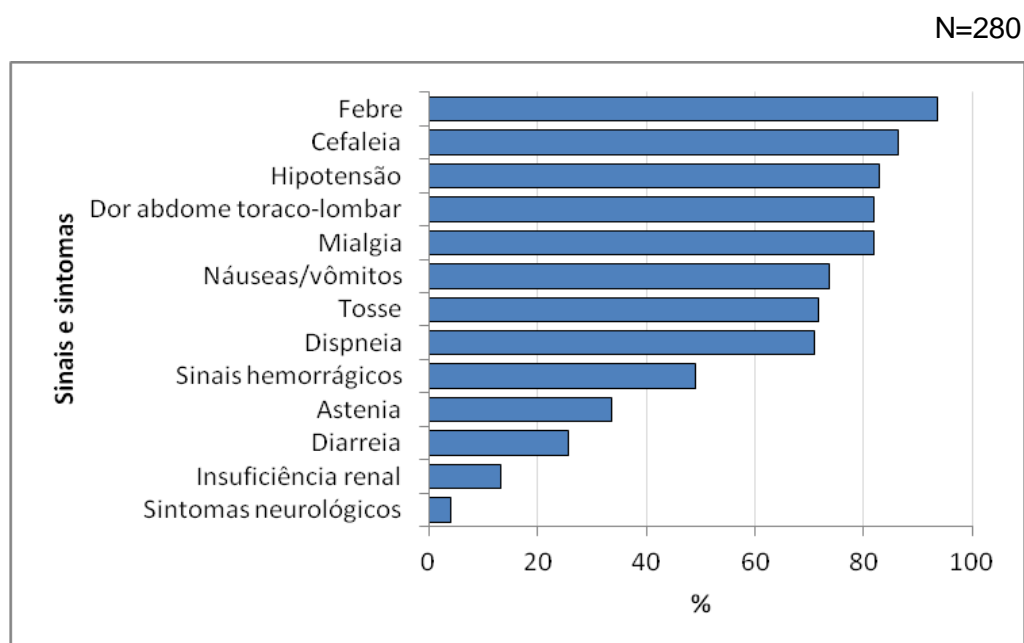
TABELA 2. DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE POR OCUPAÇÃO, PARANÁ, 1992-2016

OCUPAÇÃO	N=280	
	n	%
Agricultor	82	29,3
Cortador de Pinus	43	15,4
Estudante	15	5,4
Dona de casa	11	3,9
Fumicultor	9	3,2
Cortador de lenha	7	2,5
Cortador erva mate	6	2,1
Outras ocupações: prevalência < 2,0		

FONTE: A autora (2018)

Os sinais e sintomas mais prevalentes foram febre (93,6%/262), cefaleia (86,4%/242), hipotensão (82,9%/232), dor abdome toraco-lombar (81,8%/229) e mialgia (81,8%/229), conforme (FIGURA 2).

FIGURA 2. SINAIS E SINTOMAS DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE, PARANÁ, 1992-2016



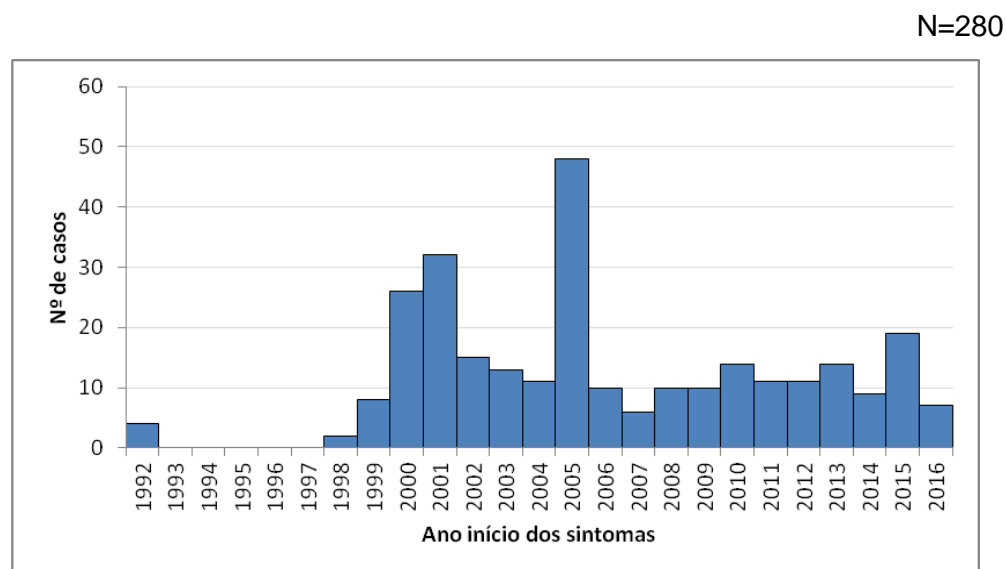
FONTE: A autora (2018)

Quando distribuídos por ano de início dos sintomas, (FIGURA 3), observou-se que, embora os primeiros casos, oriundos da implantação da vigilância no Estado do Paraná tenham sido registrados em 1998, resultados de investigação epidemiológica retrospectiva resultaram na identificação de



quatro casos ocorridos em 1992, anteriores à implantação de uma vigilância específica no Brasil. Além disso, observou-se no ano de 2005 um aumento considerável no número de casos quando comparado ao registrado nos outros anos.

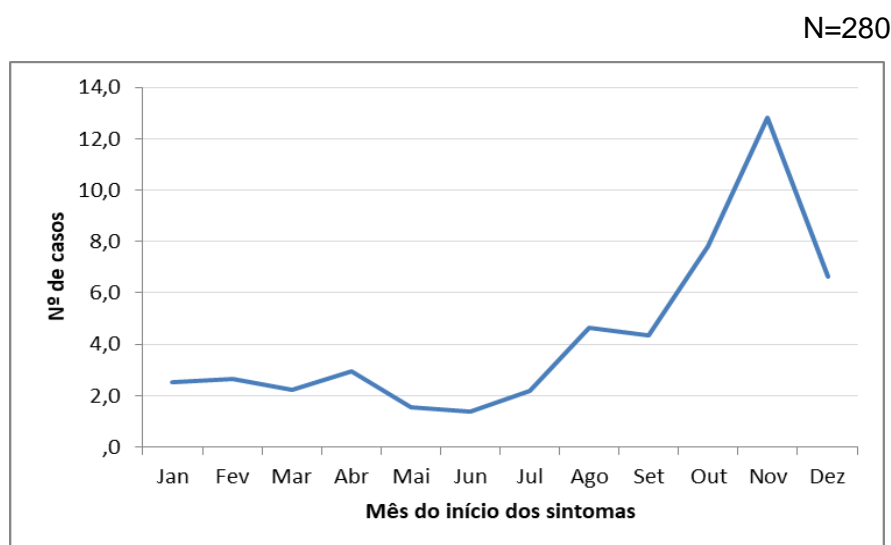
FIGURA 3. DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE POR ANO DE INÍCIO DOS SINTOMAS, PARANÁ, 1992-2016



FONTE: A autora (2018)

Ao distribuir-se os casos de hantavirose por mês de início dos sintomas, se evidenciou concentração dos casos no segundo semestre do ano, com destaque para os meses de outubro e novembro, conforme observado na (FIGURA 4).

FIGURA 4. DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE POR MÊS DE INÍCIO DOS SINTOMAS, PARANÁ, 1992-2016



FONTE: A autora (2018)

Na série histórica do estudo, a maior incidência observada foi no ano de 2005, com 46,8 casos por 10.000.000 habitantes (TABELA 3).

TABELA 3. INCIDÊNCIA POR 10.000.000 HABITANTES DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE POR ANO DE INÍCIO DOS SINTOMAS, PARANÁ, 1992-2016

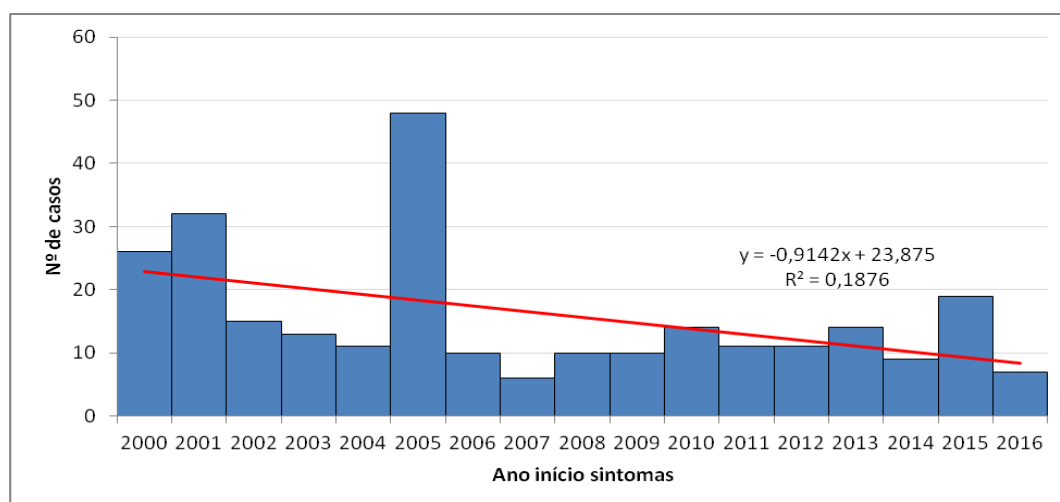
ANO	n	POPULAÇÃO	TAXA DE INCIDÊNCIA
1992	4	8511279	4,7
1998	2	9258813	2,2
1999	8	9375592	8,5
2000	26	9492790	27,4
2001	32	9694709	33,0
2002	15	9798006	15,3
2003	13	9906866	13,1
2004	11	10135388	10,9
2005	48	10261856	46,8
2006	10	10387378	9,6
2007	6	10284503	5,8
2008	10	10590169	9,4
2009	10	10686247	9,4
2010	14	10439601	13,4
2011	11	10512349	10,5
2012	11	10577755	10,4
2013	14	10997465	12,7
2014	9	11081692	8,1
2015	19	11163018	17,0
2016	7	11242720	6,2

FONTE: A autora (2018)

Na tentativa de explorar a tendência da hantavirose no Paraná, optou-se por trabalhar a série histórica a partir do ano de 2000, uma vez que no período de 1992 a 1999 não houve casos ou poucos foram notificados. Desta forma, no período de 2000 a 2016, o Paraná apresentou coeficiente de determinação  $R^2$  do modelo explicando 18,0% da tendência temporal, sugerindo uma redução de um (0,91) caso por ano (FIGURA 5).

FIGURA 5. TENDÊNCIA DA DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE NO PARANÁ POR ANO DE INÍCIO DOS SINTOMAS, 2000-2016

N=266

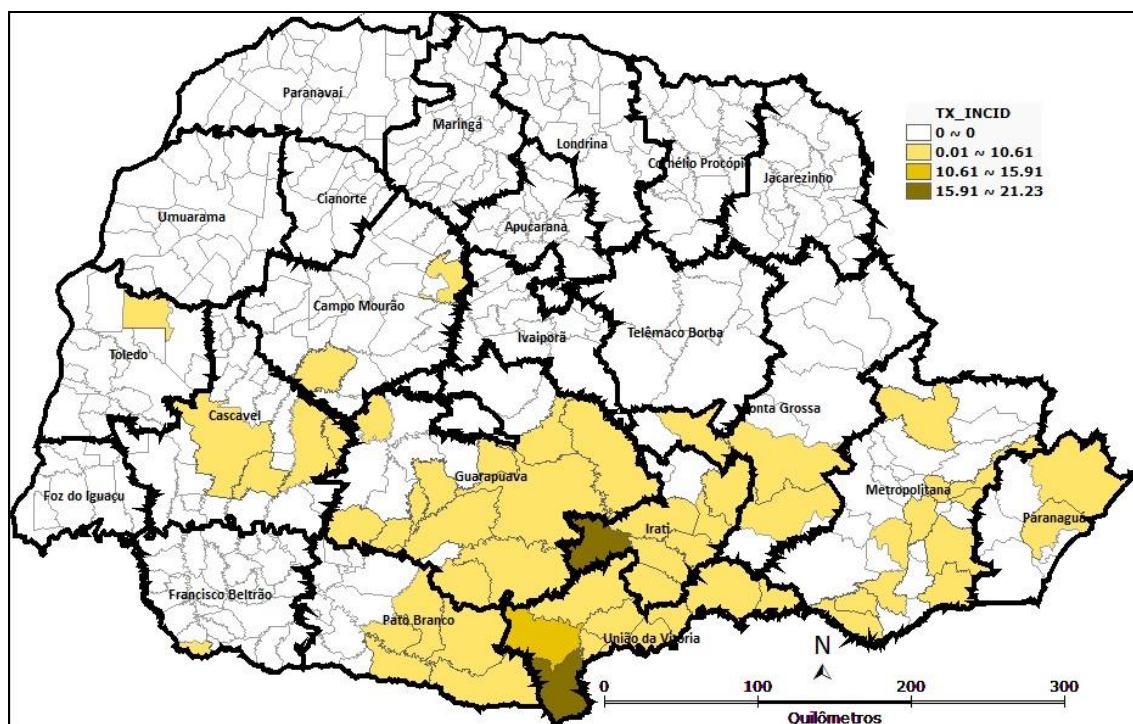


FONTE: A autora (2018)

Quanto aos locais prováveis de infecção, os municípios com maior prevalência no período do estudo foram os da região sul do Paraná, conforme (FIGURA 6). Os municípios de infecção com maior incidência de casos foram General Carneiro (21,2), Inácio Martins (18,3) e Bituruna (15,7). Destaca-se que sete casos confirmados (2,5%) tiveram como local provável de infecção outro Estado e/ou País.

FIGURA 6. DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE SEGUNDO INCIDÊNCIA POR 10.000 HABITANTES POR MUNICÍPIO DE INFECÇÃO, PARANÁ, 1992-2016

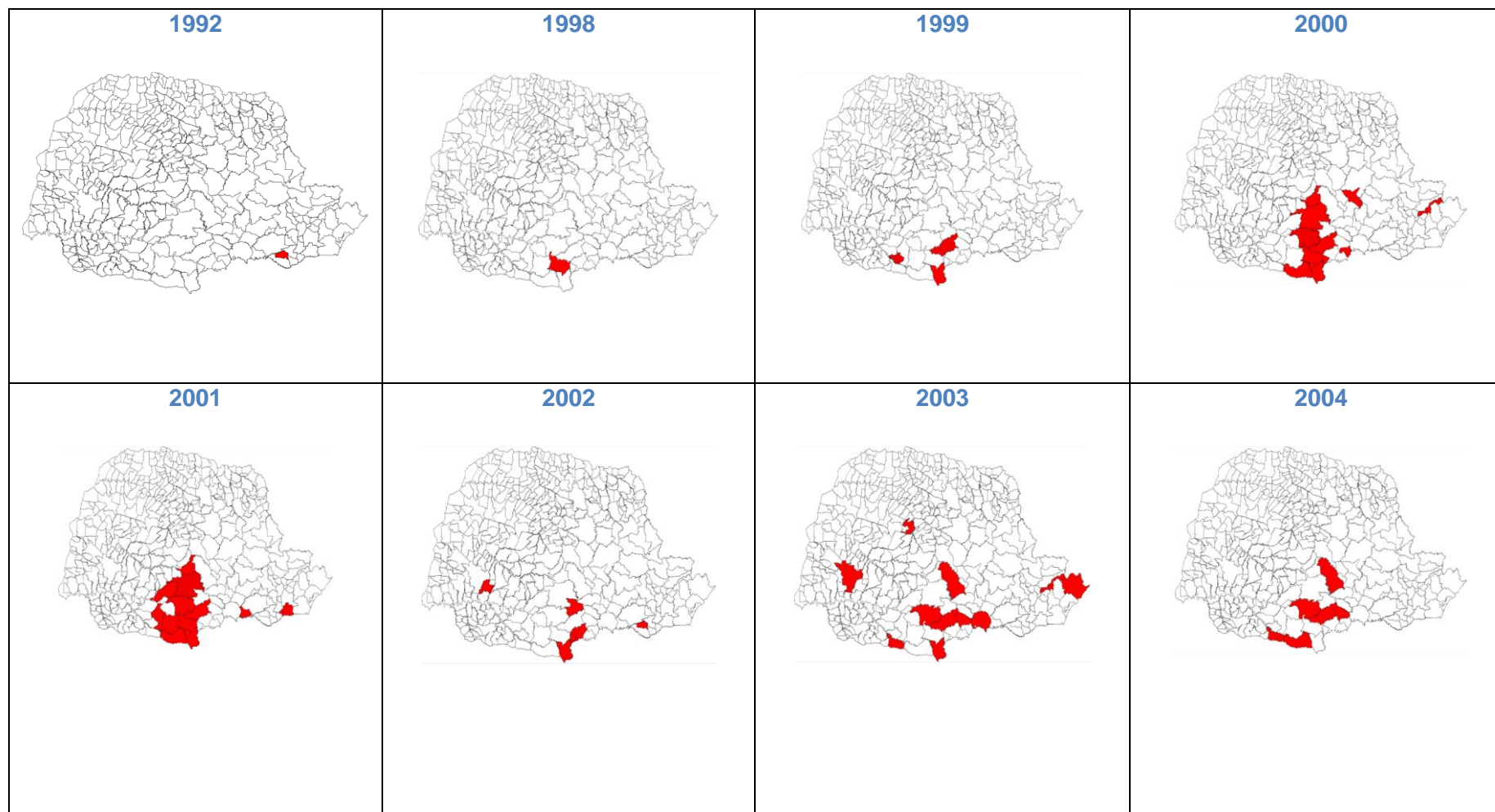
N=273

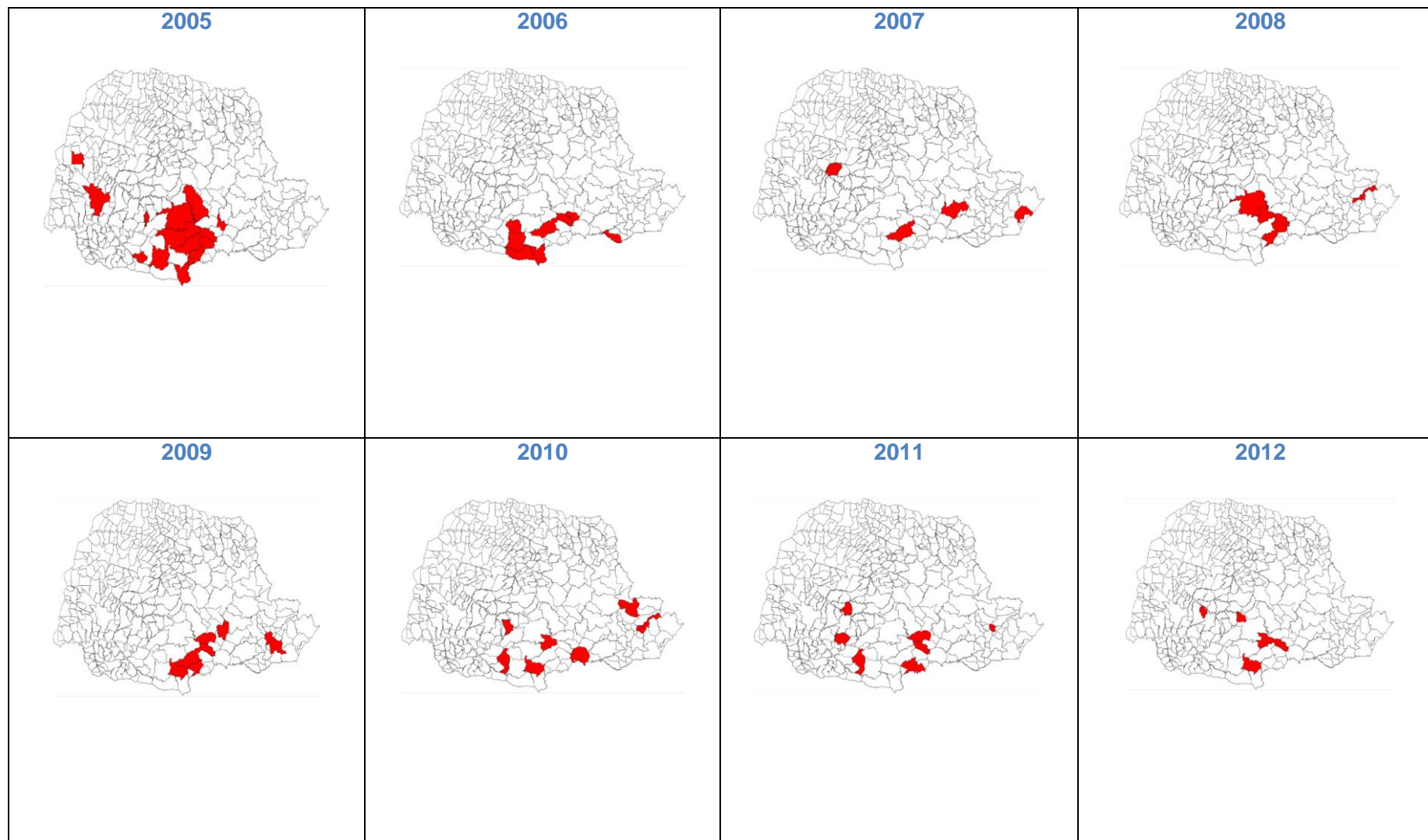


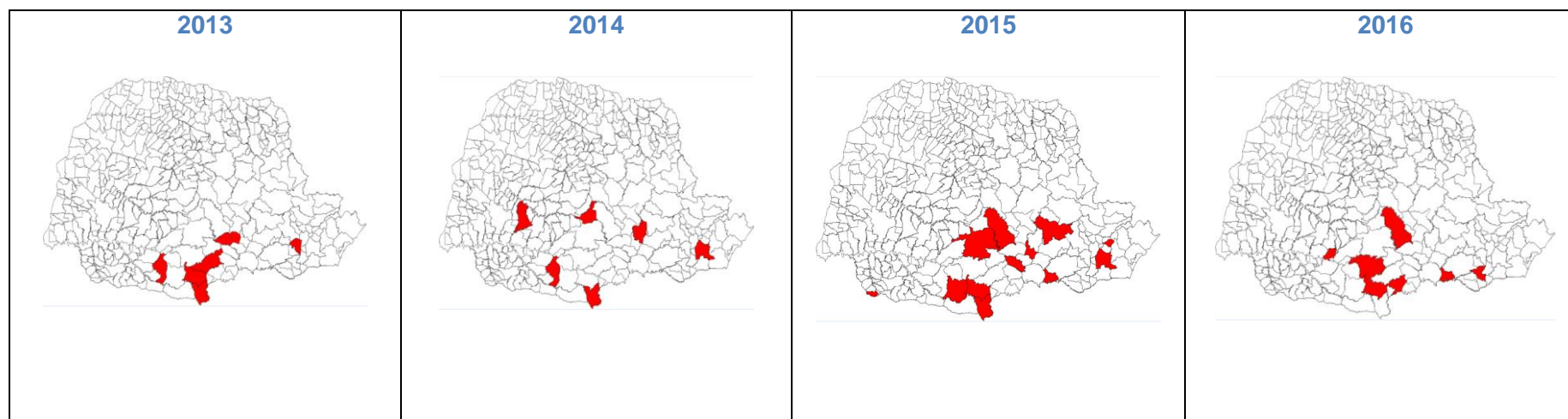
FONTE: A autora (2018)

Os locais prováveis de infecção por ano da ocorrência do início dos sintomas na série histórica do estudo demonstra que a cada ano, novos municípios têm evidência da circulação viral por meio da ocorrência da doença em humanos (FIGURA 7). Entretanto, ainda restrito à região centro-sul do Estado.

FIGURA 7. LOCAIS PROVÁVEIS DE INFECÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE SEGUNDO ANO DE INÍCIO DOS SINTOMAS, PARANÁ, 1992-2016





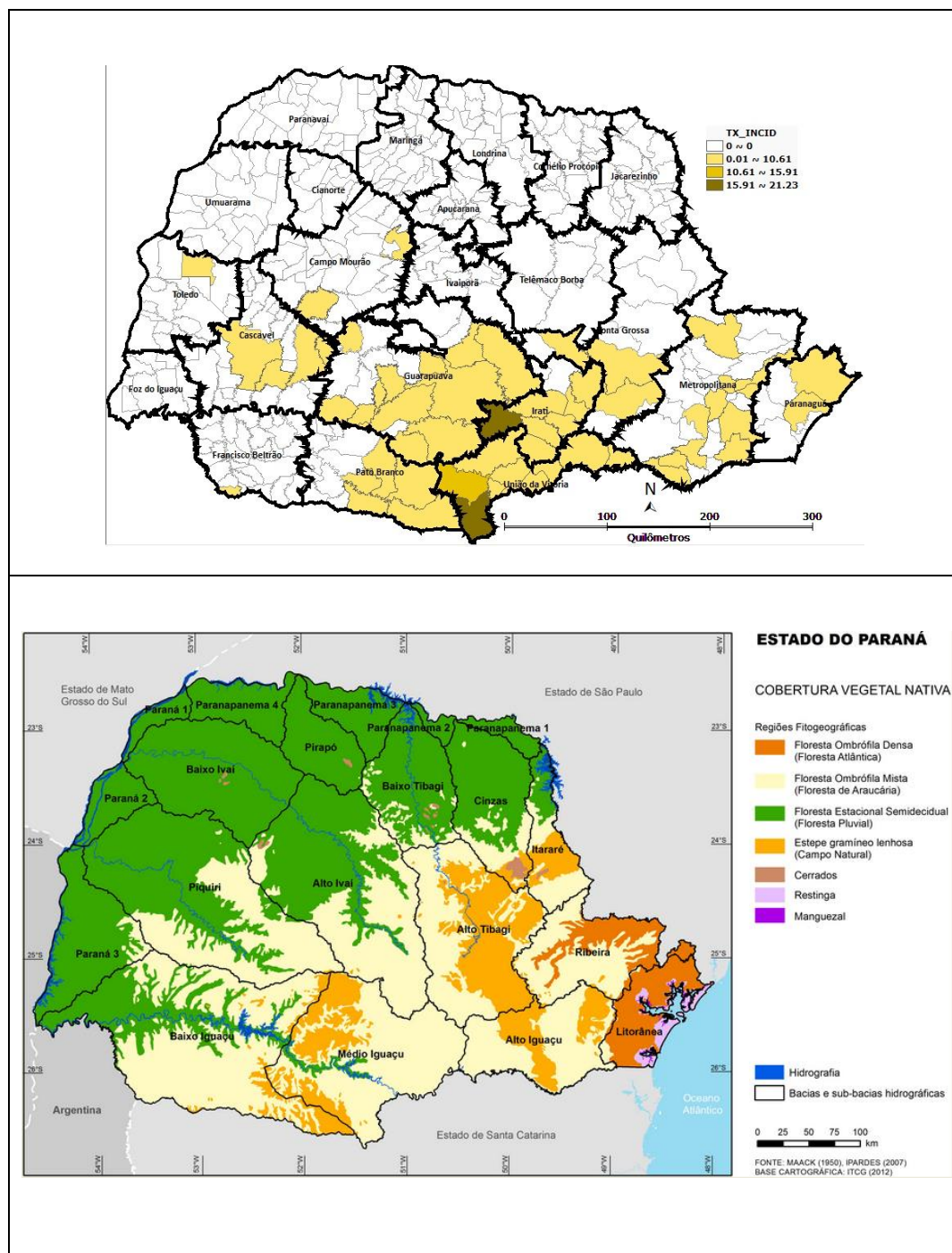


FONTE: A autora (2018)



Adicionalmente, foi realizada uma análise exploratória com a biodiversidade do Paraná através de seus ecossistemas (FIGURA 8). A ocorrência dos casos foi em sua grande parte registrada em áreas de florestas de araucárias.

FIGURA 8. COBERTURA VEGETAL NATIVA DO ESTADO DO PARANÁ, IPARDES, 2007



FONTE: IPARDES/PR (2007)



A zona de infecção mais prevalente foi a rural com 96,1% (268/279), conforme (TABELA 4).

TABELA 4. DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE SEGUNDO ZONA DE INFECÇÃO, PARANÁ, 1992-2016

ZONA DE INFECÇÃO	N=279	
	n	%
Rural	268	96,1
Urbana	7	2,5
Rural e urbana	4	1,4

FONTE: A autora (2018)

O ambiente de trabalho (79,1%/220) foi o mais prevalente entre os ambientes de infecção seguido do domicílio com 14,7% (41), conforme (TABELA 5).

TABELA 5. DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE SEGUNDO AMBIENTE DE INFECÇÃO, PARANÁ, 1992-2016

AMBIENTE DE INFECÇÃO	N=278	
	n	%
Trabalho	220	79,1
Domicílio	41	14,7
Lazer	17	6,1

FONTE: A autora (2018)

Quanto aos antecedentes epidemiológicos, as atividades desenvolvidas sessenta dias antes do início dos sintomas, os mais citados foram: 72,8% (203/279) presença de excretas de roedores; 72,4% (202/279) visualização de roedores; e 70,6% (197/279) contato com roedor e outros sinais de roedores (TABELA 6).

TABELA 6. ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE, PARANÁ, 1992-2016

ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS	n	N=279
		%
Presença excretas do roedor	203	72,8
Visualizou o roedor	202	72,4
Contato com roedor	197	70,6
Outros sinais do roedor (comida roída, mordida pessoa)	197	70,6
Limpeza paiol, barracão, quintal	172	61,6
Corte de lenha	151	54,1
Arrumação paiol, barracão	144	51,6
Dormiu barracão de estocagem madeira	132	47,3
Desmatamento	108	38,7
Moagem de grãos	82	29,4
Plantio agrícola	71	25,4
Colheita agrícola	66	23,7
Aragem da terra	46	16,5
Caça e pesca	37	13,3

FONTE: A autora (2018)

Com relação aos resultados dos exames bioquímicos, 24,7% (58/235) apresentaram hematócrito entre 51-55%; 23,4% (55/235) apresentaram hematócrito >56%; e 20,9% (49/235) apresentaram hematócrito entre 46-50%, conforme (TABELA 7).

TABELA 7. DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE SEGUNDO PERCENTUAL DE HEMATÓCRITO, PARANÁ, 1992-2016

HEMATÓCRITO	n	N=235
		%
< 40%	36	15,3
41 - 45%	37	15,7
<b>46 - 50%</b>	<b>49</b>	<b>20,9</b>
<b>51 - 55%</b>	<b>58</b>	<b>24,7</b>
<b>&gt; 56%</b>	<b>55</b>	<b>23,4</b>

FONTE: A autora (2018)

Quanto ao número de plaquetas, 40,4% (90/223) apresentou de 51.000-100.000 e 27,4% (61/223) apresentou menos que 50.000 plaquetas, conforme (TABELA 8).

TABELA 8. DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE SEGUNDO RESULTADO DE PLAQUETAS, PARANÁ, 1992-2016

PLAQUETAS	n	N=223
		%
<b>&lt; 50.000</b>	<b>61</b>	<b>27,4</b>
51.000 - 100.000	90	40,4
101.000 - 150.000	34	15,2
151.000 - 200.000	21	9,4
> 200.000	17	7,6

FONTE: A autora (2018)

Com relação ao tipo de alteração leucocitária, 42,8% (74/173) apresentou leucócitos aumentados com desvio à esquerda e 30,3% (54/178) apresentou linfócitos atípicos, conforme (TABELA 9).

TABELA 9. DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE SEGUNDO TIPO DE ALTERAÇÃO LEUCOCITÁRIA, PARANÁ, 1992-2016

LEUCÓCITOS ALTERADOS	n	%
<b>Aumentados com desvio à esquerda (N=173)</b>	<b>74</b>	<b>42,8</b>
<b>Linfócitos atípicos (N=178)</b>	<b>54</b>	<b>30,3</b>
Aumentados sem desvio à esquerda (N=166)	40	24,1
Leucopenia (N=95)	25	26,3

FONTE: A autora (2018)

Encontrou-se ainda, alterações bioquímicas como: 53,2% (91/171) de ureia e creatinina aumentados, segundo (TABELA 10).

TABELA 10. DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE CONFORME EXAMES BIOQUÍMICOS ALTERADOS, PARANÁ, 1992-2016

EXAMES BIOQUÍMICOS	n	%
Ureia e creatinina aumentada (N=171)	91	53,2

FONTE: A autora (2018)

Do total de casos confirmados, 92,9% (260/280) apresentaram informação quanto à realização de Raio X. Destes, 87,7% (228/260) realizaram raio X. As alterações encontradas mais prevalentes foram: 84,2% (192/228) infiltrado pulmonar e 5,3% (12/228) derrame pleural, conforme (TABELA 11).

TABELA 11. DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE HANTAVIROSE SEGUNDO REALIZAÇÃO DE RAO X E RESULTADO, PARANÁ, 1992-2016

		N=260	
REALIZOU RAO X DE TÓRAX	n	%	
Sim	228	87,7	
Infiltrado pulmonar	192	84,2	
Derrame pleural	12	5,3	
Não	32	12,3	

FONTE: A autora (2018)

Do total de casos confirmados, 93,9% (263/280) foram hospitalizados. Destes, os principais suportes terapêuticos utilizados foram: 39,9% (105/263) respirador mecânico e 25,9% (68/263) drogas vasoativas (dopamina, dobutamina), conforme (TABELA 12).

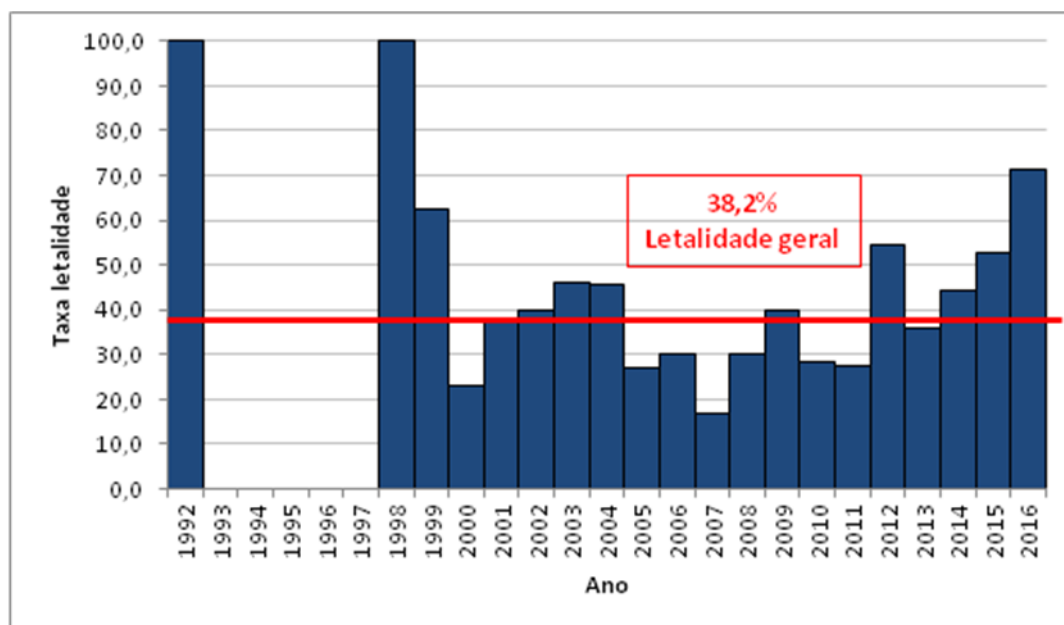
TABELA 12. DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE POR HOSPITALIZAÇÃO E SUPORTE TERAPÊUTICO, PARANÁ, 1992-2016

		N=280	
HOSPITALIZAÇÃO	n	%	
Sim	263	93,9	
Respirador mecânico	105	39,9	
Drogas vasoativas (dopamina, dobutamina)	68	25,9	
Não	17	6,1	

FONTE: A autora (2018)

Dos 280 casos confirmados, 38,2% (107) evoluíram ao óbito, perfazendo uma letalidade de mesmo percentual. Embora a letalidade no período geral tenha sido de 38,2%, a letalidade nos últimos três anos parece que vem aumentando, conforme (FIGURA 9).

FIGURA 9. TAXA DE LETALIDADE DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE, PARANÁ, 1992-2016



FONTE: A autora (2018)

O sexo masculino representou percentual maior de óbito quando comparado ao feminino, conforme (TABELA 13). No entanto, o sexo feminino apresentou maior letalidade, sendo superior à taxa de letalidade do sexo masculino. Isto provavelmente porque o número de casos em mulheres é muito menor que em homens, resultando em denominadores menores, onde o acréscimo de um óbito no numerador acarreta em taxas mais altas.

O perfil das mulheres acometidas é representado por moradoras da área rural (90,5%/38), cujas ocupações prevalentes foram agricultora (40,5%/17) e dona de casa (23,8%/10). Os ambientes de infecção foram o trabalho (50,0%/21) e domiciliar (45,2%/19). A zona de infecção prevalente foi a rural (90,5%/38). Limpeza de barracão, paiol ou quintal (88,1%/37) foi a atividade realizadas nos últimos 60 dias mais citada entre as mulheres (TABELA 14).

TABELA 13. DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE POR SEXO E LETALIDADE, PARANÁ, 1992-2016

					N=280
SEXO	CURA		ÓBITO		LETALIDADE
	n	%	n	%	
Masculino	151	87,3	87	81,3	36,6
Feminino	22	12,7	20	18,7	47,6
TOTAL	173	100,0	107	100,0	

FONTE: A autora (2018)

TABELA 14. DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE SEGUNDO SEXO E VARIÁVEIS DE INTERESSE, PARANÁ, 1992-2016

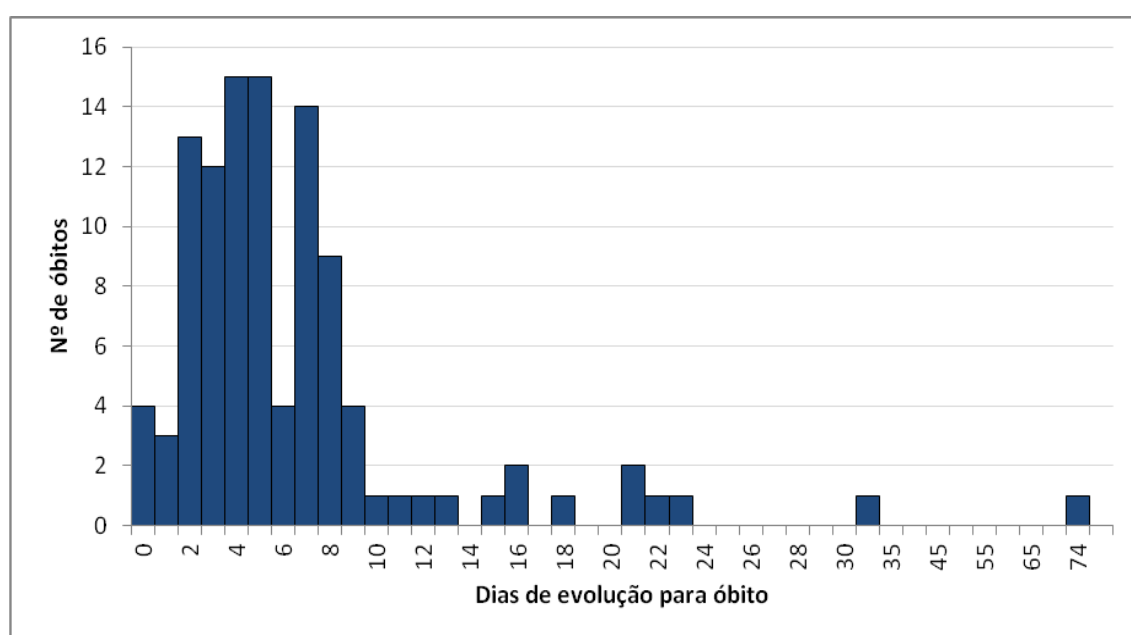
VARIÁVEIS	SEXO			
	MASCULINO (n=238)		FEMININO (n=42)	
	n	%	n	%
<b>Ocupação</b>				
Agricultor	65	27,3	17	40,5
Dona de casa	1	0,4	10	23,8
Estudante	10	4,2	5	11,9
Cortador de pinus	43	18,1	0	0,0
<b>Ambiente de infecção</b>				
Trabalho	199	84,3	21	50,0
Domicílio	22	9,3	19	45,2
Lazer	15	6,4	2	4,8
<b>Zona de infecção</b>				
Rural	230	97,0	38	90,5
Urbana	5	2,1	2	4,8
Rural e urbana	2	0,8	2	4,8
<b>Antecedentes epidemiológicos (atividades 60 dias antes do início dos sintomas)</b>				
Presença excretas do roedor	173	73,0	30	71,4
Visualizou o roedor	172	72,6	30	71,4
Contato com roedor	168	70,9	29	69,0
Outros sinais do roedor (comida roída, mordida pessoa)	165	69,6	32	76,2
Limpeza paiol, barracão, quintal	135	57,0	37	88,1
Corte de lenha	142	59,9	9	21,4
Arrumação paiol, barracão	111	46,8	33	78,6
Dormiu barracão de estocagem madeira	126	53,2	6	14,3
Desmatamento	106	44,7	2	4,8
Moagem de grãos	67	28,3	15	35,7
Plantio agrícola	62	26,2	9	21,4
Colheita agrícola	57	24,1	9	21,4
Aragem da terra	42	17,7	4	9,5
Caça e pesca	35	14,8	2	4,8

FONTE: A autora (2018)

O período de evolução ao óbito a partir do início dos sintomas variou de zero (óbito no mesmo dia do início dos sintomas) a 74º dia (FIGURA 10). Dos 107 óbitos, 18,7% (20) evoluíram para o óbito nas primeiras 48 horas do início dos sintomas. No entanto, o 4º e 5º dias a partir do início dos sintomas foi o período mais letal, com 28,0% (30) óbitos, sendo 14,0% (15) e 14,0% (15), respectivamente.

FIGURA 10. DISTRIBUIÇÃO DOS ÓBITOS SEGUNDO EVOLUÇÃO (DIAS) PARA O ÓBITO, PARANÁ, 1992-2016

N=107

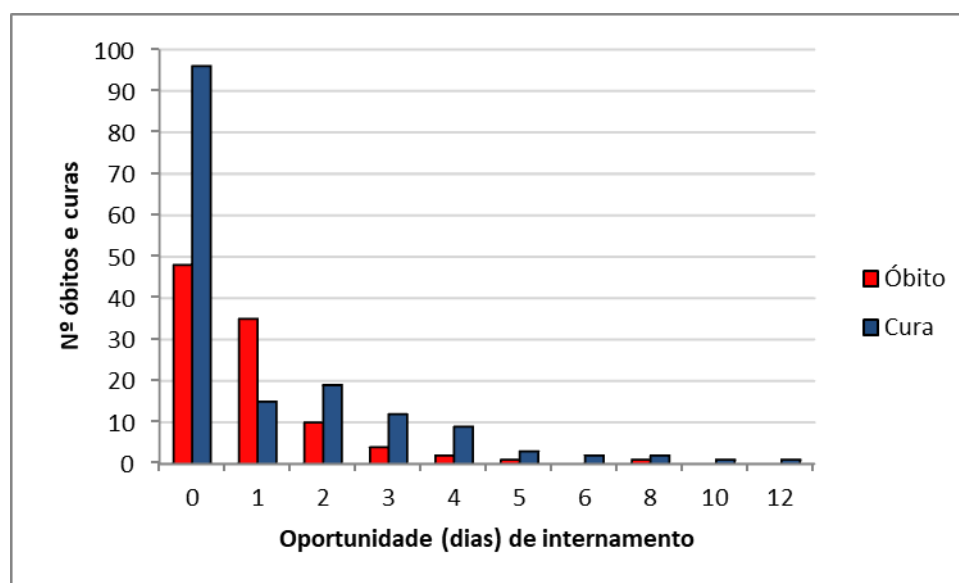


FONTE: A autora (2018)

Dos 262 indivíduos que internaram, 99,6% (261) apresentaram a data de internamento (FIGURA 11). Destes, 38,7% (101) evoluíram para o óbito e 61,3% (160) curaram. O internamento nas primeiras 24 horas a partir do início dos sintomas foi mais prevalente para os que evoluíram para cura (60,0%/96).

FIGURA 11. DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO EVOLUÇÃO E OPORTUNIDADE DE INTERNAMENTO, PARANÁ, 1992-2016

N=261



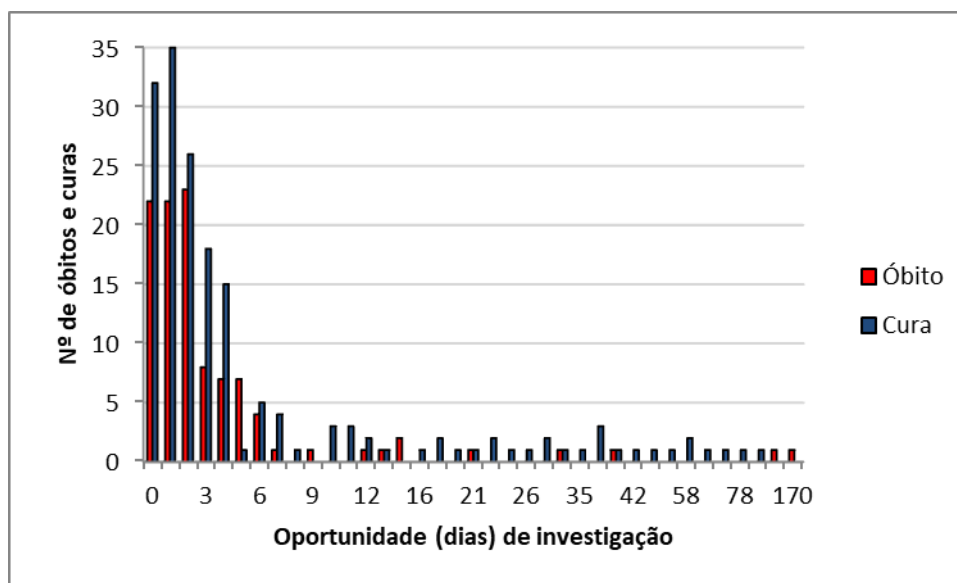
FONTE: A autora (2018)

O período de investigação variou de zero, quando a investigação é realizada no mesmo dia do primeiro atendimento, até 170 dias após o primeiro atendimento prestado (FIGURA 12). Do total de casos, 98,6% (276) apresentaram data de investigação. Dos 276 casos, 37,7% (104) foram a óbito e 62,3% (172) evoluíram para cura. A proporção de óbitos e curas com investigação em até 24 horas foi de 21,2% (22) e 18,6% (32), respectivamente. Para as investigações epidemiológicas em até 48 horas, a proporção foi de 42,4% (44) óbitos para 38,9% (67) curas.



FIGURA 12. DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO EVOLUÇÃO E OPORTUNIDADE INVESTIGAÇÃO, PARANÁ, 1992-2016

N=276



FONTE: A autora (2018)

A hantavirose relacionada com o trabalho foi observada em 80,9% (225/278) dos casos.

## 5.2 MODELAGEM ESTATÍSTICA

As Regionais de Saúde (RS) com Locais Prováveis de Infecção (LPI) no período do estudo foram a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11 e 20 (TABELA 15). Destas, em quatro RS não foi possível analisar o risco: 1, 8, 11 e 20. Das RS analisadas, apesar de algumas apresentarem risco e outras proteção para o óbito, nenhuma foi estatisticamente significativa.

TABELA 15. ANÁLISE BIVARIADA DAS REGIONAIS DE SAÚDE (RS) COMO LOCAIS PROVÁVEIS DE INFECÇÃO (LPI), PARANÁ, 1992-2016

RS LPI	ÓBITO	CURA	OR	IC95%	p-valor
1	0	2			
2	11	11	1,67	0,69-4,00	0,24*
3	1	2	0,79	0,07-8,91	1**
4	14	34	0,6	0,30-1,19	0,14*
5	23	38	0,95	0,53-1,72	0,89*
6	38	59	1,04	0,63-1,74	0,85*
7	13	12	1,83	0,80-4,19	0,14*
8	0	1			
10	5	6	1,35	0,40-4,53	0,62*
11	0	2			
20	0	1			

\*Teste  $\chi^2$ ; \*\*Exato de Fisher

FONTE: A autora (2018)

Considerando a ocorrência por estação do ano, não foi observado associação estatisticamente significativa com o desfecho óbito (TABELA 16).

TABELA 16. ANÁLISE BIVARIADA DAS ESTAÇÕES DO ANO DE OCORRÊNCIA, PARANÁ, 1992-2016

ESTAÇÕES DO ANO	ÓBITO		CURA		OR	IC(95%)	p valor
	n	%	n	%			
Primavera	48	44,9	89	51,4	0,76	0,47-1,24	0,28
Verão	31	29,0	39	22,5	1,4	0,80-2,42	0,22
Outono	11	10,3	24	13,9	0,71	0,33-1,51	0,37
Inverno	17	15,9	21	12,1	1,36	0,67-2,72	0,37

Teste  $\chi^2$

FONTE: A autora (2018)

Dos 280 casos confirmados, 47,5% (133) relataram ter apresentado entre 6 a 8 antecedentes epidemiológicos sessenta dias antes do início dos

sintomas (TABELA 17). Destaca-se que, 1,8% (5) casos não apresentaram antecedentes epidemiológicos. Não foi observada associação estatisticamente significativa em nenhuma das faixas estratificadas (TABELA 18).

TABELA 17. ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS DOS CASOS CONFIRMADOS DE HANTAVIROSE, PARANÁ, 1992-2016

N=280		
ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS	n	%
0	5	1,8
1 a 5	80	28,6
6 a 8	133	47,5
9 a 13	62	22,1

FONTE: A autora (2018)

TABELA 18. ANÁLISE BIVARIADA DOS ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS, PARANÁ, 1992-2016

ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS	ÓBITO		CURA		OR	IC(95%)	p valor
	n	%	n	%			
0	2	1,9	3	1,7	1,07	0,17-6,56	1**
1 a 5	35	32,7	45	26,0	1,38	0,81-2,34	0,22*
6 a 8	51	47,7	82	47,4	1,01	0,62-1,63	0,96*
9 a 13	19	17,8	43	24,9	0,65	0,35-1,19	0,16*

\*Teste  $\chi^2$ ; \*\*Exato de Fisher

FONTE: A autora (2018)

O período de ocorrência dos casos e óbitos de hantavirose não demonstrou diferença estatística, levando em consideração que no período de menor ocorrência há menor sensibilidade da rede de assistência (TABELA 19).

TABELA 19. ANÁLISE BIVARIADA DOS MESES DE OCORRÊNCIA DOS CASOS, PARANÁ, 1992-2016

MÊS OCORRÊNCIA	ÓBITO		CURA		OR	IC(95%)	p valor
	n	%	n	%			
Janeiro a Setembro	51	47,7	76	43,9	1,16	0,71-1,88	0,54
Outubro a Dezembro	56	52,3	97	56,1			

Teste  $\chi^2$

FONTE: A autora (2018)

O sexo não se apresentou como fator de risco para o óbito por hantavirose, conforme (TABELA 20). Já a idade, estratificada por faixas, demonstrou que pessoas com idades entre 40 e 49 anos tiveram risco 0,45 vezes menor de óbito quando comparados com pessoas de outras idades (OR: 0,45; IC95%: 0,21-0,96 e valor de p: 0,03).

TABELA 20. ANÁLISE BIVARIADA DAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, PARANÁ, 1992-2016

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	ÓBITO		CURA		OR	IC(95%)	p valor
	n	%	n	%			
Sexo							
Masculino	87	81,3	151	87,3	0,63	0,32-1,22	0,17*
Feminino	20	18,7	22	12,7			
Faixa etária							
< 20	14	13,1	22	12,7	1,03	0,50-2,11	0,92*
20 a 29	35	32,7	40	23,1	1,61	0,94-2,76	0,07*
30 a 39	30	28,0	59	34,1	0,75	0,44-1,27	0,28*
<b>40 a 49</b>	<b>10</b>	<b>9,3</b>	<b>32</b>	<b>18,5</b>	<b>0,45</b>	<b>0,21-0,96</b>	<b>0,03*</b>
50 a 59	12	11,2	17	9,8	1,15	0,53-2,53	0,71*
60 ou mais	6	5,6	3	1,7	3,36	0,82-13,75	0,08**

\*Teste  $\chi^2$ ; \*\*Exato de Fisher

FONTE: A autora (2018)

Os pacientes com astenia tiveram risco de óbito 2,0 vezes maior quando comparados aos pacientes sem astenia (OR: 2,0; IC95%: 1,01-4,07 e valor de p: 0,04). Além dessa variável, foram encontradas outras variáveis com maior chance ao óbito: dispneia (OR: 5,89; IC95%: 2,78-12,51 e valor de p: 0,0000005); hipotensão (OR: 10,1; IC95%: 3,03-33,59 e valor de p: 0,000006); insuficiência renal (OR: 2,29; IC95%: 1,13-4,62 e valor de p: 0,02); e sinais hemorrágicos (OR: 7,62; IC95%: 4,31-13,47 e valor de p: 0,0) (TABELA 21).

TABELA 21. ANÁLISE BIVARIADA DOS SINAIS E SINTOMAS, PARANÁ, 1992-2016

SINAIS E SINTOMAS	ÓBITO		CURA		OR	IC(95%)	p valor
	n	%	n	%			
<b>Astenia</b>	<b>43</b>	<b>71,7</b>	<b>51</b>	<b>55,4</b>	<b>2,0</b>	<b>1,01-4,07</b>	<b>0,04*</b>
Cefaleia	86	83,0	156	90,0	0,55	0,26-1,13	0,10*
Diarreia	27	43,5	45	45,0	0,94	0,49-1,78	0,85*
<b>Dispneia</b>	<b>91</b>	<b>91,0</b>	<b>108</b>	<b>63,0</b>	<b>5,89</b>	<b>2,78-12,51</b>	<b>0,0000005*</b>
Dor abd-toraco-lombar	84	83,2	145	83,8	0,95	0,49-1,84	0,88*
Febre	98	97,0	164	94,8	1,79	0,47-6,78	0,38*
<b>Hipotensão</b>	<b>100</b>	<b>97,1</b>	<b>132</b>	<b>76,7</b>	<b>10,1</b>	<b>3,03-33,59</b>	<b>0,000006*</b>
<b>Insuficiência renal</b>	<b>20</b>	<b>20,0</b>	<b>17</b>	<b>10,0</b>	<b>2,29</b>	<b>1,13-4,62</b>	<b>0,02*</b>
Mialgias	81	85,0	148	87,0	0,86	0,41-1,77	0,68*
Náuseas e vômitos	80	76,2	126	73,3	1,16	0,66-2,04	0,58*
<b>Sinais hemorrágicos</b>	<b>81</b>	<b>78,6</b>	<b>56</b>	<b>32,6</b>	<b>7,62</b>	<b>4,31-13,47</b>	<b>0,0*</b>
Sintomas neurológicos	7	7,4	4	2,4	3,22	0,91-11,30	0,10**
Tosse	77	76,2	124	72,1	1,24	0,70-2,18	0,45*

\*Teste  $\chi^2$ ; \*\*Exato de Fisher

FONTE: A autora (2018)

As manifestações comuns da fase cardiopulmonar (tosse, taquicardia, taquidispneia, hipoxemia, insuficiência renal, sangramento respiratório, sintomas neurológicos), que correspondem aos sinais e sintomas mais graves da doença, apresentaram maior chance de evolução ao óbito quando comparado às curas (OR: 4,98; IC95%: 1,11-22,24 e valor de p: 0,02). (TABELA 22).

TABELA 22. ANÁLISE BIVARIADA DA FASE CARDIOPULMONAR, PARANÁ, 1992-2016

FASE CARDIOPULMONAR	ÓBITO		CURA		TOTAL	OR	IC(95%)	p valor*
	n	%	n	%				
Sim	105	98,1	158	91,3	263			
Não	2	1,9	15	8,7	17	4,98	1,11-22,24	0,02
Total	107	100,0	173	100,0	280			

\*Teste  $\chi^2$ 

FONTE: A autora (2018)

Na análise dos exames laboratoriais, ter apresentado percentual de hematócrito acima de 46,0% foi determinante para evolução ao óbito, com OR: 3,78; IC95%: 1,92-7,43 e valor de p menor que 0, conforme (TABELA 23).

Já para alteração de leucócitos, os pacientes que apresentaram leucócitos aumentados com desvio à esquerda tiveram risco de óbito 2,51 vezes maiores do que os pacientes com leucócitos normais (OR: 2,51; IC95%:

1,32-4,77 e valor de p: 0,004); e resultados similares foram encontrados para ureia e creatinina aumentadas (OR: 2,77; IC95%: 1,41-5,47 e valor de p: 0,002).

TABELA 23. ANÁLISE BIVARIADA DOS EXAMES COMPLEMENTARES, PARANÁ, 1992-2016

EXAMES LABORATORIAS E COMPLEMENTARES	ÓBITO		CURA		OR	IC(95%)	p valor
	n	%	n	%			
Hematócrito							
< 40%	11	12,8	25	16,8	0,72	0,33-1,56	0,41
> 46%	<b>73</b>	<b>84,9</b>	<b>89</b>	<b>59,7</b>	<b>3,78</b>	<b>1,92-7,43</b>	<b>&lt; 0</b>
Plaquetas							
> 150.000	9	11,7	29	19,9			
< 150.000	68	88,3	117	80,1	1,87	0,83-4,19	0,12
Leucócitos alterados							
<b>Leucócitos aumentados com desvio à E</b>	<b>35</b>	<b>57,4</b>	<b>39</b>	<b>34,8</b>	<b>2,51</b>	<b>1,32-4,77</b>	<b>0,004</b>
Leucócitos aumentados sem desvio à E	16	27,6	24	22,2	1,33	0,64-2,77	0,44
Leucopenia	9	25,0	16	27,1	0,89	0,34-2,31	0,82
Ureia, creatinina e linfócitos atípicos							
<b>Ureia e creatinina aumentada</b>	<b>39</b>	<b>69,6</b>	<b>52</b>	<b>45,2</b>	<b>2,77</b>	<b>1,41-5,47</b>	<b>0,002</b>
Linfócitos atípicos	15	25,4	39	32,8	0,69	0,34-1,40	0,31

Teste  $\chi^2$

FONTE: A autora (2018)

Quanto às alterações no exame radiográfico, ter apresentado infiltrado pulmonar (OR: 17,38; IC95%: 4,08-73,90 e valor de p: 0,0000005) (TABELA 24) foi fator associado ao óbito por hantavirose.

Já quanto aos suportes terapêuticos utilizados durante o internamento, ter utilizado respirador mecânico (OR: 8,00; IC95%: 4,51-14,21 e valor de p: 0) e drogas vasoativas (OR: 5,78; IC95%: 2,85-11,70 e valor de p: 0) foram associados com a evolução ao óbito por hantavirose.

TABELA 24. ANÁLISE BIVARIADA DOS RESULTADOS DE RAIOS X E SUPORTES TERAPÊUTICOS, PARANÁ, 1992-2016

RAIO X E SUPORTE TERAPÊUTICO	ÓBITO		CURA		OR	IC(95%)	p valor
	n	%	n	%			
Resultado Raio X tórax							
Infiltrado pulmonar	79	97,5	100	69,4	17,38	4,08-73,90	0,0000005*
Derrame pleural	7	9,7	5	4,1	2,49	0,76-8,18	0,13**
Suporte terapêutico na hospitalização							
Respirador mecânico	68	70,8	37	23,3	8,00	4,51-14,21	0*
Drogas vasoativas	42	68,9	26	27,7	5,78	2,85-11,70	0*

\*Teste  $\chi^2$ ; \*\*Exato de Fisher

FONTE: A autora (2018)

Apesar das variáveis faixa etária 60 anos ou mais, sintomas neurológicos e derrame pleural terem cumprido o critério de valor de  $p < 0,15$ , apresentaram na tabela de contingência observações menores ou iguais a cinco. Desta forma, estas variáveis não foram incluídas no modelo de regressão.

Além disso, leucócitos aumentados com desvio à esquerda, ureia e creatinina aumentados e drogas vasoativas também não fizeram parte da modelagem por apresentarem muitos campos sem preenchimento ( $>35\%$ ), resultando na redução importante no número de indivíduos para análise.

Na variável plaquetas optou-se por encaminhar as plaquetas  $<150.000$  por apresentar relação com o desfecho do estudo. A variável plaquetas  $>150.000$  é complementar e portanto não foi incluída na modelagem.

Portanto, com exceção das variáveis supracitadas, as variáveis que apresentaram associação com valor de  $p < 0,15$  e/ou relevância clínica-epidemiológica na análise bivariada foram testadas no modelo de regressão logística: ter idade entre 20 a 29 anos, 40 a 49 anos, ter apresentado astenia, cefaleia, dispneia, hipotensão, insuficiência renal, sinais hemorrágicos, hematócrito  $>46\%$ , plaquetas  $<150.000$ , infiltrado pulmonar e uso de respirador mecânico.

Para decisão do modelo final, ajustado por sexo e idade, ficaram as variáveis, por ordem de significância: infiltrado pulmonar (OR: 9,02; IC95%: 1,84-44,15 e valor de  $p$ : 0,001), respirador mecânico (OR: 7,17; IC95%: 3,41-15,10 e valor de  $p$ : 0) e sinais hemorrágicos (OR: 3,09; IC95%: 1,46-6,51

e valor de  $p$ : 0,001) (TABELA 25). Este modelo foi analisado com a participação de 209 (74,6%) dos 280 indivíduos do banco de dados original.

O teste de Hosmer Lemeshow apresentou valor de  $p=0,1594$  ( $p>0,05$ ), resultando em não rejeição da hipótese nula, ou seja, não há diferença significativa entre os valores obtidos e os previstos. Portanto, não há evidência para rejeição do modelo final ajustado.

TABELA 25. MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA FINAL, PARANÁ, 1992-2016

VARIÁVEL INDEPENDENTE	OR	IC 95%	p-valor
Infiltrado pulmonar	9,02	1,84-44,15	0,001
Respirador mecânico	7,17	3,41-15,10	0
Sinais hemorrágicos	3,09	1,46-6,51	0,001
Sexo	2,05	0,76-5,58	1
20 a 29 anos	1,20	0,52-2,78	1
40 a 49 anos	0,60	0,20-1,75	1

\*Ajustado por sexo e idade  
FONTE: A autora (2018)

$$\chi^2 = 11,82; \text{valor de } p = 0,1594$$



### 5.3 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

Dos 280 indivíduos com hantavirose, 107 (38,21%) se encontravam na transição 1 (IS-Óbito), 161 (57,50%) na transição 2 (IS-Cura) e 12 (4,29%) foram censurados.

De maneira análoga às análises anteriores, inicialmente foram realizadas análises bivariadas seguidas da análise múltipla.

Das covariáveis analisadas, ter menos de 20 anos na transição 2, ter entre 40 a 49 anos na transição 1, cefaleia na transição 2, dispneia na transição 1, hipotensão na transição 1, náuseas e vômitos na transição 2, sinais hemorrágicos na transição 1 e 2, hematócrito > 46% na transição 1, leucócitos aumentados com desvio à esquerda na transição 1, ureia e creatinina aumentados na transição 2, infiltrado pulmonar na transição 1, respirador mecânico na transição 1 e 2 e drogas vasoativas na transição 1 e 2 apresentaram-se estatisticamente significativa para os desfechos analisados (TABELA 26).

Entretanto, foram encaminhadas para análise conjunta todas as covariáveis com valor de  $p < 0,15$ : sexo, <20 anos, 20 a 29 anos, 40 a 49 anos, 60 anos ou mais, cefaleia, dispneia, hipotensão, insuficiência renal, náuseas/vômitos, sinais hemorrágicos, sintomas neurológicos, tosse, hematócrito > 46%, plaquetas < 150.000, leucócitos aumentados com desvio à esquerda, ureia e creatinina aumentados, infiltrado pulmonar, derrame pleural, respirador mecânico e drogas vasoativas.

TABELA 26. ANÁLISES BIVARIADAS DOS EFEITOS DAS COVARIÁVEIS NA TRANSIÇÃO 1 E 2, PARANÁ, 1992-2016

Covariáveis para transição 1 (Óbito)	Razão de Riscos	IC(95%)	p valor
Sexo	1,51	0,92-2,46	0,09
< 20 anos	1,34	0,76-2,35	0,32
20 a 29 anos	1,47	0,98-2,20	0,06
30 a 39 anos	0,8	0,52-1,22	0,3
40 a 49 anos	<b>0,48</b>	<b>0,25-0,91</b>	<b>0,03</b>
50 a 59 anos	0,99	0,55-1,82	0,99
60 anos ou mais	1,86	0,81-4,23	0,14
Astenia	1,52	0,86-2,66	0,15
Cefaleia	0,76	0,45-1,28	0,3
Diarreia	1,05	0,63-1,73	0,86
Dispneia	<b>4,2</b>	<b>2,11-8,37</b>	<b>0,00005</b>
Dor abdome-toraco-lombar	0,88	0,52-1,49	0,63
Febre	1,62	0,51-5,11	0,41
Hipotensão	<b>7,8</b>	<b>2,48-24,76</b>	<b>0,0005</b>
Insuficiência renal	1,45	0,89-2,37	0,14
Mialgias	0,8	0,45-1,42	0,45
Náuseas e vômitos	1,25	0,80-1,96	0,34
Sinais hemorrágicos	<b>4,48</b>	<b>2,79-7,19</b>	<b>0</b>
Sintomas neurológicos	1,46	0,68-3,17	0,33
Tosse	1,29	0,82-2,05	0,28
Hematócrito > 46%	<b>2,81</b>	<b>1,56-5,01</b>	<b>0,0006</b>
Hematócrito < 40%	0,83	0,44-1,56	0,56
Plaquetas < 150.000	1,72	0,86-3,47	0,13
Leucócitos aumentados com desvio à esquerda	<b>1,89</b>	<b>1,14-3,14</b>	<b>0,01</b>
Leucócitos aumentados sem desvio à esquerda	1,26	0,71-2,24	0,44
Leucopenia	0,96	0,45-2,04	0,91
Ureia e creatinina aumentados	1,63	0,92-2,89	0,09
Linfócitos atípicos	0,71	0,40-1,28	0,26
Infiltrado pulmonar	<b>12,13</b>	<b>2,97-49,51</b>	<b>0,0005</b>
Derrame pleural	1,98	0,91-4,33	0,09
Respirador mecânico	<b>3,89</b>	<b>2,50-6,05</b>	<b>0,000000002</b>
Drogas vasoativas	<b>3,05</b>	<b>1,77-5,26</b>	<b>0,00006</b>

Covariáveis para transição 2 (Cura)	Razão de Riscos	IC(95%)	p valor
Sexo	1,07	0,67-1,70	0,79
< 20 anos	<b>1,7</b>	<b>1,07-2,71</b>	<b>0,03</b>
20 a 29 anos	1,01	0,70-1,46	0,96
30 a 39 anos	1,01	0,73-1,42	0,92
40 a 49 anos	0,88	0,59-1,31	0,53
50 a 59 anos	0,76	0,46-1,28	0,31
60 anos ou mais	0,71	0,23-2,24	0,56
Astenia	0,86	0,56-1,32	0,48
Cefaleia	<b>1,99</b>	<b>1,13-3,52</b>	<b>0,02</b>
Diarreia	1,2	0,80-1,80	0,38
Dispneia	0,84	0,61-1,71	0,31
Dor abdome-toraco-lombar	0,86	0,56-1,31	0,48
Febre	1,1	0,51-2,34	0,82
Hipotensão	1,03	0,71-1,50	0,88
Insuficiência renal	0,61	0,36-1,02	0,06
Mialgias	0,99	0,62-1,60	0,99
Náuseas e vômitos	<b>1,56</b>	<b>1,08-2,26</b>	<b>0,02</b>
Sinais hemorrágicos	<b>0,66</b>	<b>0,47-0,92</b>	<b>0,01</b>
Sintomas neurológicos	0,44	0,16-1,19	0,11
Tosse	1,33	0,93-1,91	0,12
Hematócrito < 46%	0,89	0,64-1,25	0,51
Hematócrito < 40%	1,1	0,71-1,70	0,68
Plaquetas < 150.000	1,35	0,88-2,07	0,17
Leucócitos aumentados com desvio à esquerda	0,79	0,53-1,17	0,24
Leucócitos aumentados sem desvio à esquerda	1,07	0,68-1,69	0,77
Leucopenia	1,23	0,68-2,20	0,5
Ureia e creatinina aumentados	<b>0,54</b>	<b>0,37-0,79</b>	<b>0,002</b>
Linfócitos atípicos	0,94	0,63-1,39	0,74
Infiltrado pulmonar	1,08	0,75-1,57	0,68
Derrame pleural	0,87	0,36-2,13	0,76
Respirador mecânico	<b>0,62</b>	<b>0,43-0,91</b>	<b>0,01</b>
Drogas vasoativas	<b>0,61</b>	<b>0,38-0,98</b>	<b>0,04</b>

FONTE: A autora (2018)

As covariáveis resultantes da análise conjunta foram: sexo, <20 anos, cefaleia, hipotensão, dispneia, sinais hemorrágicos, ureia e creatinina aumentados, hematócrito>46% e respirador mecânico.

O modelo final de sobrevivência, considerando o efeito das covariáveis nas transições 1 e 2, foi composto por respirador mecânico na transição 1, sinais hemorrágicos na transição 1 e 2, cefaleia na transição 2 e menor de 20 anos na transição 2 (TABELA 27).

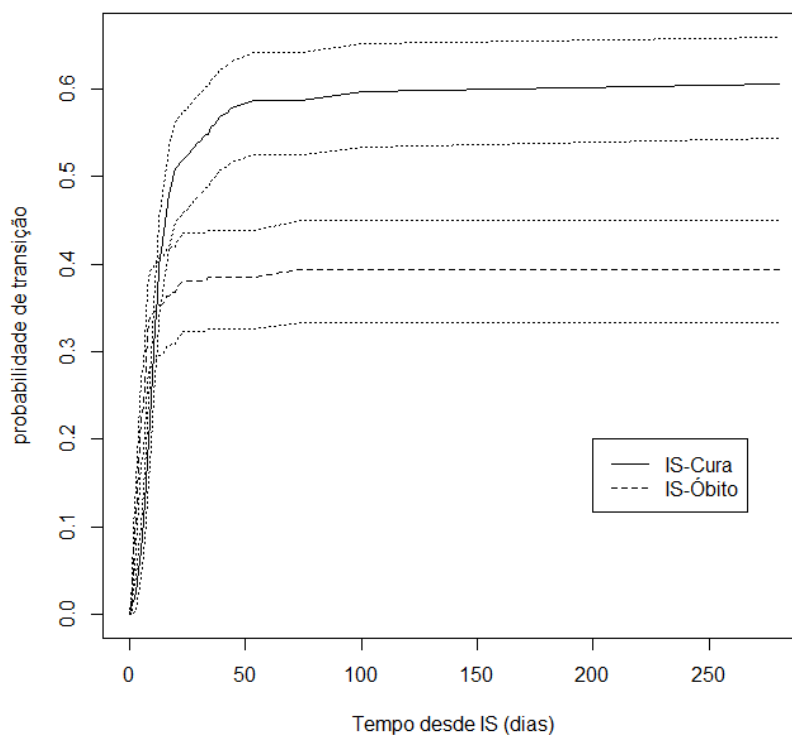
TABELA 27. MODELO FINAL COM O EFEITO DAS COVARIÁVEIS NA TRANSIÇÃO 1 E 2, PARANÁ, 1992-2016

COVARIÁVEIS	TRANSIÇÃO	RAZÃO DE RISCOS	IC(95%)	p valor
Sexo	1	1,61	0,95-2,73	0,08
	2	1,07	0,66-1,73	0,79
< 20 anos	1	1,03	0,54-1,95	0,93
	2	1,73	1,05-2,84	0,03
Respirador mecânico	1	2,86	1,76-4,64	0,00002
Sinais hemorrágicos	1	2,86	1,69-4,84	0,00009
	2	0,66	0,45-0,95	0,03
Cefaleia	2	1,99	1,12-3,54	0,02

FONTE: A autora (2018)

Ao analisar a sobrevida dos casos de hantavirose, entre curas e óbitos, considerando o tempo entre o início dos sintomas até o seu respectivo desfecho, observa-se que nos primeiros dias de evolução a probabilidade é maior para o óbito. No entanto, após cerca de uma semana, a probabilidade de cura é maior (FIGURA 13). As linhas pontilhadas são os intervalos de confiança de 95% para as estimativas das probabilidades de transição.

FIGURA 13. GRÁFICO DA PROBABILIDADE DE TRANSIÇÃO DO INÍCIO DOS SINTOMAS (IS) ATÉ A CURA E INÍCIO DOS SINTOMAS ATÉ O ÓBITO, PARANÁ, 1992-2016



FONTE: A autora (2018)

## 6 DISCUSSÃO

No período do estudo, os casos foram predominantemente homens com idade na faixa produtiva laboral e de baixa escolaridade corroborando com dados nacionais de 2014 (OLIVEIRA, S. V. *et al.*, 2014; MENEZES FILHO, 2015). Agricultores e cortadores de *pinus* foram as ocupações mais prevalentes. As atividades mais relacionadas com a infecção foram o contato direto ou indireto com o roedor ou suas excretas, corroborando com estudo que afirma que o risco de contrair hantavírus está relacionado a proximidade do contato com roedores (AVSIC-ZUPANC *et al.*, 2015; RIQUELME *et al.*, 2015). Este perfil caracterizado por homens na faixa etária ativa e com atividades relacionadas ao meio rural foi o mesmo encontrado em estudo realizado no Brasil (ELKHOURY *et al.*, 2012), em São Paulo (BADRA *et al.*, 2012), na Argentina (ANDREO *et al.*, 2014) e no Chile (RIQUELME *et al.*, 2015).

A elevada prevalência de casos observada nos meses de outubro e novembro caracteriza a doença no Estado do Paraná, provavelmente pela biologia das espécies de roedores predominantes na região aliada à estação da primavera com aumento da oferta de alimentos (ELKHOURY *et al.*, 2012; LIMONGI *et al.*, 2015), mas também principalmente em detrimento do tipo de ocupação, que exige a entrada em áreas com potencial risco, habitat natural dos roedores silvestres da doença.

A manutenção de casos em outros meses dos anos provavelmente se deve ao fato de que os verões mais quentes causam floração de pinheiro. Combinado com maior produção de sementes e temperaturas mais leves no outono, esta floração possivelmente levou a uma maior sobrevivência de roedores durante o inverno (OLIVEIRA, S. V. *et al.*, 2014).

O aumento no número de casos no ano de 2005 foi resultado do fenômeno da ratada, caracterizado pelo aumento exacerbado no número de roedores de uma determinada área, devido um fenômeno ambiental, causado por maior oferta de sementes produzidas durante a floração e frutificação de determinadas espécies de bambus nativos (taquaras) da Mata Atlântica (BRASIL, 2013).

Embora tenham sido identificados roedores silvestres positivos para o vírus da hantavirose em todo o Estado, os locais prováveis de infecção limitam-se à região centro-sul. Isto provavelmente é explicado pelo fato da presença de mata nativa nesta região, o que propicia maior oferta de alimento e, portanto, maior incidência e reprodução destes roedores. Situação verificada em um estudo de soroprevalência que identificou maior prevalência de anticorpo IgG contra hantavírus em humanos na população brasileira, com maior taxa na região subtropical (Mata Atlântica) do que na região tropical (Floresta Amazônica) (ALVES MORAIS *et al.*, 2016). Ainda, outra hipótese pode ser levantada: que a região norte pode estar apresentando uma forma de comportamento mais leve da doença. Fato este relatado na Argentina, com taxa de mortalidade de 13,3% (PINI *et al.*, 2003). Além disso, Raboni *et al.* (2007) encontraram altos índices de soroprevalência de hantavírus em indivíduos que nunca relataram sintomas de SCPH, vírus este, semelhante ao Jaborá isolado em Santa Catarina e filogeneticamente semelhante a uma cepa circulante do Paraguai. Esta co-circulação, segundo os autores, representada por hantavírus de diferentes virulências, poderia explicar a elevada soroprevalência em indivíduos sem história de doença na região sudoeste do Paraná.

O geoprocessamento dos casos em uma série histórica longa permite levantar a possibilidade de uma projeção de casos nos próximos anos através de métodos de análises de séries temporais. Sugere-se que esta análise seja realizada em momentos futuros.

Há o reconhecimento de que a dinâmica da população humana e sua relação com as condições ambientais são determinantes na medida em que um patógeno pode persistir ou desaparecer, implicando diretamente no risco de transmissão para humanos (ANDREO *et al.*, 2014).

Além disso, a constante agressão contra o meio ambiente natural e as mudanças climáticas repentinas podem alterar a densidade populacional de roedores e aumentar a disseminação do vírus (ARAUJO *et al.*, 2012). E a composição da paisagem é um fator importante na ecologia do ecossistema hantavírus-hospedeiro (OLIVEIRA, R. C. *et al.*, 2014; IGLESIAS *et al.*, 2016).

Uma das limitações do estudo refere-se à utilização de dados secundários provenientes de um sistema de vigilância passivo, o que pode comprometer a análise dos dados, considerando a subnotificação e os diferentes preenchimentos na ficha de notificação devido às diversas interpretações dos diferentes profissionais notificadores. A utilização de dados secundários também pode implicar em campos não preenchidos, eventualmente subotimizando a análise dos dados.

Além disso, o tamanho da população do estudo resultou em variáveis com número de observações muito pequenas na matriz de contingência o que limitou a entrada de variáveis para a modelagem.

Comparando-se a relação do desfecho fatal com características demográficas, sinais e sintomas clínicos, exames complementares e suporte terapêutico, o melhor modelo que explica a evolução ao óbito incluiu as variáveis: infiltrado pulmonar, respirador mecânico e sinais hemorrágicos. Destaca-se que este modelo final apresentou-se bem ajustado.

As variáveis de exames laboratoriais e complementares provavelmente não permaneceram no modelo por não terem apresentado este campo preenchido pela maioria dos indivíduos do estudo, o que implicou em coeficientes muito altos, consequência de um “n” baixo.

No entanto, além destas variáveis resultantes do modelo final, os fatores estatisticamente significativos resultantes da análise bivariada deste estudo, além dos sinais clínicos conhecidos e descritos na literatura (ELKHOURY *et al.*, 2012; WILLEMANN & OLIVEIRA, 2014; AVSIC-ZUPANC *et al.*, 2015; RIQUELME *et al.*, 2015; BUGEDO *et al.*, 2016), também devem ser considerados sinais de alerta ao óbito.

A série histórica de vinte e quatro anos do Paraná permitiu observar redução da ocorrência de casos, aumentando a letalidade da doença nos últimos dois anos, denotando a falta de sensibilidade para a ocorrência da doença, principalmente nos primeiros atendimentos prestados na suspeita de hantavirose.

Adicionalmente, esta alta letalidade observada no Estado do Paraná, segundo Raboni *et al.* (2005), pode estar associada com atraso na admissão

hospitalar, causada pela ausência de achados que indiquem a necessidade de hospitalização durante a fase prodrômica da doença.

O modelo de sobrevivência permitiu identificar fatores prognósticos importantes na incidência dos desfechos observados em indivíduos com hantavirose. Neste arranjo de dados, os indivíduos menores de 20 anos e os que tiveram cefaleia apresentaram maior risco de cura; enquanto que utilizar respirador mecânico apresentou maior risco de óbito. Embora a covariável sinais hemorrágicos tenha se apresentado significativa em ambas as transições, na transição 2 foi “protetora” para cura, ou seja, apresentou risco baixo de cura para casos com sinais hemorrágicos e risco aumentado para o óbito.

Na análise de sobrevida, a probabilidade de evolução nos primeiros dias foi maior para o óbito. Entretanto, após a passagem deste período crítico, a probabilidade foi maior para cura, o que denota perfil de doença aguda. Assim, se o indivíduo com hantavirose não vier a óbito na primeira semana, a tendência é de cura. Além disso, esta análise permitiu avaliar o efeito das covariáveis nos diferentes desfechos identificando exatamente em qual transição cada um deles contribuiu. No entanto, sugerem-se novos estudos com base nesta metodologia em busca de achados comparativos.

Considerando que os sinais e sintomas inespecíficos da hantavirose são facilmente confundidos com outras doenças e que os fatores de risco para o óbito identificados neste estudo, na prática clínica dificilmente servem como sinalizadores precoces do óbito a ponto de se reverter o quadro clínico letal, sugere-se que o prognóstico possa ser melhorado por meio da suspeita diagnóstica oportuna por meio de investigação epidemiológica com levantamento do histórico de atividades realizadas nos últimos sessenta dias.

A busca tardia por atendimento provavelmente devido ao quadro clínico inespecífico e brando aliada à demora no encaminhamento hospitalar por falta de suspeição de hantavirose, parecem ser os fatores importantes que levaram os casos ao óbito. A rápida evolução da doença, reconhecida em fases distintas – a prodrômica, a de convalescença e a cardiopulmonar –, faz com que no momento do internamento (já tardio), os pacientes apresentem quadro



clínico grave, normalmente com comprometimento cardíaco e sintomas irreversíveis.

Adicionalmente, em um cenário onde a preocupação do momento são as doenças como dengue, zika, chikungunya, febre amarela e influenza, o primeiro atendimento prestado é de fundamental importância para um desfecho favorável.

A tomar a dengue, por exemplo, onde o período de ocorrência e a clínica se assemelham ao da hantavirose, a dicotomia entre hidratar ou não, torna o manejo clínico muito difícil.

Assim, um manejo clínico adequado – com restrição hídrica e encaminhamento precoce para UTI –, poderia ser o que efetivamente reduziria a letalidade. Ao contrário de infiltrado pulmonar, respirador mecânico e sangramento respiratório, que são sinais graves indicativos tardios da doença.

Organizar a rede de vigilância e assistência conforme períodos de monitoramento parece ser uma das estratégias para identificação e manejo clínico oportunos da doença. Esta vigilância diferenciada por períodos epidemiológicos transitaria pelo período de baixa ocorrência, período pré-sazonal e período sazonal, onde as atividades iniciariam desde aprimoramento do serviço, com avaliação, planejamento, treinamentos e capacitações de profissionais a preparação do serviço com divulgação de informações, educação e comunicação para prevenção e preparo até estratégias de vigilância sindrômica, com prioridade para detecção precoce da circulação viral, por meio de notificação e investigação oportuna, visando favorecer a resposta do serviço e reduzir o potencial de disseminação do vírus para novos casos.

Assim, a investigação epidemiológica em busca de vínculo epidemiológico parece ser a medida mais simples e oportuna para se suspeitar de hantavirose. Além das exposições relacionadas com contato direto ou indireto com roedores e atividades em áreas rurais ou silvestres, o conhecimento do tipo de ocupação é importante para a suspeita precoce e consequentemente manejo adequado para redução da letalidade.

## **7 CONCLUSÕES**

Sensibilizar os profissionais de saúde para identificação oportuna de casos de hantavirose e disseminar informações para a população quanto à doença, medidas de prevenção e principalmente os sintomas iniciais para a procura imediata em busca de atendimento médico parecem ser as medidas mais plausíveis para se evitar o óbito por hantavirose.

## REFERÊNCIAS

- ALVES MORAIS, F. et al. Serological Survey of Hantavirus in Inhabitants from Tropical and Subtropical Areas of Brazil. **Adv Virol**, v. 2016, p. 1-6, 2016.
- ANDREO, V. et al. Estimating hantavirus risk in southern Argentina: a GIS-based approach combining human cases and host distribution. **Viruses**, v. 6, n. 1, p. 201-22, 2014.
- ARAÚJO, J. et al. Detection of hantavirus in bats from remaining rain forest in Sao Paulo, Brazil. **BMC Res Notes**, v. 5, p. 690, 2012.
- AVSIC-ZUPANC, T.; SAKSIDA, A.; KORVA, M. Hantavirus infections. **Clin Microbiol Infect**, v. 1, p. 1-11, 2015.
- BADRA, S. J. et al. A retrospective serologic survey of hantavirus infections in the county of Cassia dos Coqueiros, State of Sao Paulo, Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 45, n. 4, p. 468-70, 2012.
- BORBA, L. de, Delfraro A., RABONI, S.M., et al. BMJ Case Rep Published online: [13/03/2018] doi:10.1136/bcr-2013-009910.
- BRASIL. **Ministério da Saúde. Manual de Vigilância, Prevenção e Controle das Hantavíroses**. Brasília: MS 2013.
- \_\_\_\_\_. **Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília: MS 2016.
- \_\_\_\_\_. Situação Epidemiológica - Dados. 2018. Disponível em: < <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/hantavirose/11304-situacao-epidemiologica-dados> >. Acesso em: 08 maio 2018.
- BREDDT, C. S. O. et al. Síndrome Pulmonar por Hantavírus. Relato de dois casos intrafamiliar na região oeste do Paraná. **Rev. Med. Res.**, Curitiba, v. 15, n. 3, p. 220-230, 2013.
- BUGEDO, G. et al. Hantavirus cardiopulmonary syndrome successfully treated with high-volume hemofiltration. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 28, n. 2, p. 190-4, 2016.
- DUSI, R. M. et al. Ten years of a hantavirus disease emergency in the Federal District, Brazil. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 1, n. 49, p. 34-40, 2016.
- ELKHOURY, M. R. **Estudo da Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus: epidemiologia e fatores prognósticos para óbito dos casos notificados no Brasil. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva)**. Brasília: Universidade Federal da Bahia 2007.
- ELKHOURY, M. R. et al. Hantavirus pulmonary syndrome: prognostic factors for death in reported cases in Brazil. **Elsevier-Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, n. 106, p. 298-302, 2012.

FIRTH, C. et al. Diversity and distribution of hantaviruses in South America. **J Virol**, v. 86, n. 24, p. 13756-66, 2012.

GESKUS, R. B. **Data Analysis with Competing Risks and Intermediate States**. 1 ed. New York: Champman & Hall, 2016.

GIANNINI, T. S. et al. Safeguarding Ecosystem Services: A Methodological Framework to Buffer the Joint Effect of Habitat configuration and Climate Change. **Plos One**, v. 6, n. 10, p. 1-19, 2015.

GIMAQUE, J. B. et al. Serological evidence of hantavirus infection in rural and urban regions in the state of Amazonas, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 1, p. 135-7, 2012.

GOEIJENBIER, M. et al. Seoul hantavirus in brown rats in the Netherlands: implications for physicians--Epidemiology, clinical aspects, treatment and diagnostics. **Neth J Med**, v. 73, n. 4, p. 155-60, 2015.

GUTERREZ, A. et al. Detection of different South American Hantaviruses. **Virus Research**, n. 210, p. 106-113, 2015.

IBGE. 2018. Disponível em: <<https://ww2.ibge.gov.br/home/geociencias/areaterritorial/principal.shtm>>. Acesso em: 08 maio 2018.

IGLESIAS, A. A.; BELLOMO, C. M.; MARTINEZ, V. P. Hantavirus pulmonary syndrome in Buenos Aires, 2009-2014. **Medicina (B Aires)**, v. 76, n. 1, p. 1-9, 2016.

KAYA, S. Prognostic factors in hantavirus infections. **Mikrobiyol Bul**, v. 48, n. 1, p. 179-87, 2014.

KLEINBAUM, D. G. K., M. **Logistic Regression**. Atlanta, GA: Springer, 2002.

LIMONGI, J. E. et al. Hantavirus pulmonary syndrome and rodent reservoirs in the savanna-like biome of Brazil's southeastern region. **Epidemiol. Infect.**, p. 1-10, 2015.

MACKOW, E. R. et al. Role of vascular and lymphatic endothelial cells in hantavirus pulmonary syndrome suggests targeted therapeutic approaches. **Lymphat Res Biol**, v. 11, n. 3, p. 128-35, 2013.

MANIGOLD, T.; VIAL, P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. **Swiss Med Wkly**, v. 144, p. 1-10, 2014.

MAZZAROTTO, G. A. C. A. et al. **Production and characterization of monoclonal antibodies against the recombinant nucleoprotein of Araucaria hantavirus**: Journal of Virological Methods: 96-100 p. 2009.

MENEZES FILHO, H. R. **Perfil clínico-epidemiológico da hantavirose no estado de Goiás no período de 2007 a 2013**. Dissertação (Mestrado em Ciências Sociais Aplicadas à Saúde). Jataí: Universidade Federal de Goiás 2015.

MONTGOMERY, J. M. et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Santa Cruz, Bolivia: outbreak investigation and antibody prevalence study. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 10, p. 1-7, 2012.

OLIVEIRA, R. C. et al. Hantavirus reservoirs: current status with an emphasis on data from Brazil. **Viruses**, v. 6, n. 5, p. 1929-73, 2014.

OLIVEIRA, S. **Análise preditiva da distribuição geográfica de hantavírus no Brasil**. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical). Brasília: Universidade de Brasília 2013.

OLIVEIRA, S. V. et al. Análise do perfil epidemiológico da hantavirose no Brasil no período de 2007 a 2012. **Rev Patol Tropic**, v. 2, n. 43, p. 131-142, 2014.

\_\_\_\_\_. Vulnerability of Brazilian municipalities to hantavirus infections based on multi-criteria decision analysis. **Emerg Themes Epidemiol**, v. 12, p. 15, 2015.

PEREIRA, L. S.; TEIXEIRA, B. R.; D'ANDREA, P. S. **Caracterização da fauna de pequenos mamíferos e sua participação nos ciclos silvestres de hantavírus, em três localidades no estado do Paraná**. Monografia (Graduação em Ciências Biológicas). Rio de Janeiro: Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro 2009.

PINI, N. et al. **Hantavirus Infection in Humans and Rodents, Northwestern Argentina**: Emerging Infectious Diseases. 9 2003.

PINTO JUNIOR, V. L. et al. Twenty years of hantavirus pulmonary syndrome in Brazil: a review of epidemiological and clinical aspects. **J Infect Dev Ctries**, v. 8, n. 2, p. 137-42, 2014.

PRIST, P. R. Landscape, Environmental and Social Predictors of Hantavirus Risk in São Paulo, Brazil. **Plos One**, United State, p. 1-18, 2016.

RABONI, S. **Caracterização molecular de Hantavírus - estudos filogenéticos e geração de insumos para o diagnóstico e prevenção da hantavirose**. Tese (Doutorado em Ciências). Curitiba/PR: Universidade Federal do Paraná 2006.

RABONI, S. M. et al. Hantavirus infection prevalence in wild rodents and human anti-hantavirus serological profiles from different geographic areas of South Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 2, n. 87, p. 371-378, 2012.

\_\_\_\_\_. **Phylogenetic characterization of hantaviruses from wild rodents and hantavirus pulmonary syndrome cases in the state of Paraná (southern Brazil)**: Journal of General Virology: 2166-2171 p. 2009.

\_\_\_\_\_. Hantavirus infection in Brazil: development and evaluation of an enzyme immunoassay and immunoblotting based on N recombinant protein. n. 58, p. 89-97, 2007.

\_\_\_\_\_. **Clinical survey of hantavirus in southern Brazil and the development of specific molecular diagnosis tools**. Am. J. Trop. Med. Hyg. 6: 800-804 p. 2005.

RIQUELME, R. et al. Hantavirus pulmonary syndrome, Southern Chile, 1995-2012. **Emerg Infect Dis**, v. 21, n. 4, p. 562-8, 2015.

ROTHMAN, K. J. **Epidemiologia Moderna**. ArtMed, 2011.

RÚBIO, G. B. G. et al. Importância da vigilância no controle da hantavirose no Estado do Paraná, 1992 a 2004. **ANAIS 4ª EXPOEPI - Mostra Nacional de Experiências Bem-Sucedidas em Epidemiologia, Prevenção e Controle de Doenças**, 2004.

SUZUKI, K.; MUTINELLI, L. E. Knowledge and practices about hantavirus pulmonary syndrome in a cluster of Japanese communities in Argentina. **Pan American Journal of Public Health**, v. 2, n. 25, p. 128-33, 2009.

TALMON, G. et al. Conditions for the transmission of Hantavirus in Rio Negro, Argentina. **Medicina (B Aires)**, v. 74, n. 5, p. 378-84, 2014.

TEIXEIRA, B. R. **Estudo longitudinal da infecção por hantavírus em roedores silvestres no estado do Paraná**. Tese (Doutorado em Ciências). Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz 2013.

TEIXEIRA, B. R. et al. Population ecology of hantavirus rodent hosts in southern Brazil. **Am J Trop Med Hyg**, v. 91, n. 2, p. 249-57, 2014.

TERCAS, A. C. Hantavirus pulmonary syndrome outbreak, Brazil, december 2009-january 2010. **Emerging Infectious Diseases**, v. 19, n. 11, p. 1824-1827, 2013.

TRAVASSOS DA ROSA, E. S. et al. Molecular epidemiology of Laguna Negra virus, Mato Grosso State, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 6, n. 18, p. 982-5, 2012.

VICENT, M. J. Hantavirus pulmonary syndrome in Panama: identification of novel hantaviruses and their likely reservoirs. **Virology**, New York, v. 277, p. 14-19, 2000.

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

## ANEXO 1 – FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE HANTAVIROSE

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO HANTAVIROSE		Nº
<p><b>CASO SUSPEITO:</b> Paciente com febre, mialgia, cefaleia e insuficiência respiratória aguda de etiologia não determinada, na 1ª semana da doença OU paciente com enfermidade aguda e insuficiência respiratória aguda, com evolução para o óbito na 1ª semana da doença OU paciente com febre, mialgia, cefaleia e exposição a pelo menos uma situação de risco* até 60 dias anteriores ao início dos sintomas (*1. atividades de risco para a infecção por hantavírus ou 2. locais com roedores silvestres ou com condições ambientais favoráveis ao seu estabelecimento).</p>				
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação	2 - Individual		
	2 Agravado/doença	HANTAVIROSE		3 Data da Notificação
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)	6 Código (CID-10)
Notificação Individual	7 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código	8 Data dos Primeiros Sintomas	
	9 Nome do Paciente	10 Data de Nascimento		11 Sexo
	12 (ou) Idade	13 Sexo M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado	14 Gestante	15 Raça/Cor
	16 Escolaridade	17 Nome da mãe		
Dados de Residência	18 Número do Cartão SUS	19 UF	20 Município de Residência	21 Código (IBGE)
	22 Bairro	23 Logradouro (rua, avenida,...)	24 Código	25 Distrito
	26 Número	27 Complemento (apto., casa, ...)	28 Geo campo 1	29 Geo campo 2
	30 Ponto de Referência	31 CEP	32 (DDD) Telefone	33 Zona
	34 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado	35 País (se residente fora do Brasil)	36 Dados Complementares do Caso	
	<p>37 Data da Investigação</p> <p>38 Ocupação</p> <p>39 Nas últimas 8 semanas (60 dias antes do início dos sintomas), desenvolveu e/ou expôs-se a atividades ligadas a:</p> <p><input type="checkbox"/> Treinamento militar em área rural ou silvestre</p> <p><input type="checkbox"/> Desmatamento, aragem de terra, plantio agrícola, colheita agrícola, corte de lenha e outros semelhantes</p> <p><input type="checkbox"/> Exposição e/ou limpeza de casa, despensa, galpão, depósitos, sótão, porão e outros semelhantes</p> <p><input type="checkbox"/> Moagem e/ou armazenamento de grãos, amouso ou moveu fardos de lenha, capim ou outros semelhantes</p> <p><input type="checkbox"/> Dormiu/descansou em barracas, galpão, palio e outros locais semelhantes</p> <p><input type="checkbox"/> Transporte e ou carregamento (em veículos motorizados) de cargas em geral</p> <p><input type="checkbox"/> Pescou, cacou, realizou turismo rural ou participou de atividades de ecoturismo ou similares.</p> <p><input type="checkbox"/> Teve contato direto e/ou viu rato silvestre ou do mato vivo ou morto ou suas excretas/vestígios (fezes, urina e/ou cheiro da urina, sangue, saliva, roeduras, pegadas, trilhas, manchas e outros sinais de ratos)</p> <p><input type="checkbox"/> Outras atividades/ exposições (outros animais ou suas instalações/ outros casos humanos de hantavírus ou outras). Especifique: _____</p>			
Dados Clínicos	40 Data do 1º Atendimento	41 Local 1º Atendimento (US ou clínica ou hospital - Município/UF)		
	<p>42 Manifestações Clínicas (sinais e sintomas) 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado</p> <p><input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Tosse Seca <input type="checkbox"/> Dispnéia <input type="checkbox"/> Insuficiência Respiratória Aguda</p> <p><input type="checkbox"/> Cefaleia <input type="checkbox"/> Mialgia Generalizada <input type="checkbox"/> Dor Lombar (região dos rins) <input type="checkbox"/> Dor Abdominal</p> <p><input type="checkbox"/> Hipotensão <input type="checkbox"/> Choque <input type="checkbox"/> Náuseas/ Vômito <input type="checkbox"/> Diarreia</p> <p><input type="checkbox"/> Dor Torácica <input type="checkbox"/> Tontura/ Vertigem <input type="checkbox"/> Insuficiência Cardíaca <input type="checkbox"/> Insuficiência Renal</p> <p><input type="checkbox"/> Sintomas Neurológicos <input type="checkbox"/> Astenia <input type="checkbox"/> Petéquias (manchas de sangue sob a pele) <input type="checkbox"/> Outras manifestações hemorrágicas (Especificar) _____</p> <p><input type="checkbox"/> Outros (Especificar) _____</p>			
Hantavirose		Sinan NET		SVS 08/10/2009





## ANEXO 2 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARANÁ - SETOR DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Fatores de risco e de prognóstico para o óbito por hantavirose no Paraná, 1992-2016

**Pesquisador:** Silvia Emiko Shimakura

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 60763316.4.0000.0102

**Instituição Proponente:** Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.832.481

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa intitulado "Fatores de risco e de prognóstico para o óbito por hantavirose no Paraná, 1992-2016", sob a coordenação e orientação da Pro<sup>fa</sup>. Dra. Silvia Emiko Shimakura, do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Paraná, com a participação da mestranda Daniele Akemi Arita.

#### Objetivo da Pesquisa:

O presente projeto de pesquisa tem como objetivo geral "Identificar os fatores de risco e os de prognóstico para o óbito por hantavirose no Estado do Paraná no período de 1992 a 2016."

**Objetivos Específicos:** "descrever os casos de hantavirose por pessoa, tempo e lugar; identificar fatores de sobrevida que contribuem para evolução; identificar características demográficas, sinais e sintomas, antecedentes epidemiológicos, valores séricos de exames complementares, exames radiológicos e tipo de suporte terapêutico para detecção precoce de casos potencialmente fatais; indicar à vigilância e à rede de assistência, os sinais de alerta a fim de prover maior atenção, nível de cuidado e assistência terapêutica aos pacientes."

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores informam que "a presente pesquisa pode envolver grupos vulneráveis, de forma indireta, caso dentre os casos confirmados de hantavirose no período de janeiro de 1992 a junho

**Endereço:** Rua Padre Camargo, 285 - Téreo  
**Bairro:** Alto da Glória  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3360-7259

**CEP:** 80.060-240

**E-mail:** cometica.saude@ufpr.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARANÁ - SETOR DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



Continuação do Parecer: 1.832.481

de 2016 tenha acometido crianças, gestantes, pessoas com autonomia reduzida, pessoas de baixa renda ou com pouca escolaridade, ou pacientes muito doentes."

Os pesquisadores referem os cuidados para garantir sigilo e confidencialidade e informam que os dados serão analisados de forma agrupada.

Quanto aos benefícios, os pesquisadores informam que "espera-se com este estudo, possibilitar à vigilância e à rede de assistência, a possibilidade de suspeição e detecção oportuna visando tratamento e medidas de suporte adequado."

Os pesquisadores referem entre os benefícios esperados com essa pesquisa: "identificar os fatores de prognóstico para hantavirose, assim como os fatores de risco que contribuem para a evolução ao óbito para a aplicação de medidas de suspeição e detecção oportunas, uma vez que se trata de doença com sintomas inespecíficos e similares a outros agravos, onde o não tratamento ou tratamento tardio impossibilitam a adoção de medidas de suporte, causando preocupação para os serviços de saúde."

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A contextualização do estudo pauta-se na literatura considerada pertinente à temática abordada, apropriada aos objetivos propostos.

A análise de mérito foi realizada pela Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Yanna Dantas Rattmann, com parecer favorável, destacando a relevância do projeto.

**Local da Pesquisa**

"A pesquisa será realizada no Paraná com os dados cedidos pela Secretaria de Estado da Saúde do Paraná."

**Instituição Coparticipante**

Os pesquisadores apresentam a carta de ciência e concordância da instituição coparticipante - "Divisão de Vigilância de Zoonose e Intoxicações, da Superintendência de Vigilância em Saúde da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná."

**Participantes do Estudo**

A população do estudo será constituída por "todos os casos notificados e confirmados de hantavirose seja por critério laboratorial quanto por critério clínico-epidemiológico do Estado do Paraná, que constam do banco de monitoramento da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná e que apresentaram início dos sintomas, no período de janeiro de 1992 a junho de 2016."

**Crêterios de Inclusão e Exclusão**

Inclusão: indivíduos notificados e confirmados para hantavirose no Estado do Paraná de janeiro de 1992 a junho de 2016.

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo  
Bairro: Alto da Glória  
UF: PR Município: CURITIBA  
Telefone: (41)3360-7259

CEP: 80.060-240

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARANÁ - SETOR DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



Continuação do Parecer: 1.832.481

Exclusão: indivíduos notificados e descartados para hantavirose no Estado do Paraná de janeiro de 1992 a junho de 2016.

#### Coleta de Dados

A coleta de dados será realizada mediante o levantamento das fichas de notificação do Sistema de Informação Nacional de Hantavirose, Banco de monitoramento e acompanhamento de Hantavirose, da Divisão de Vigilância de Zoonose e Intoxicações da Superintendência de Vigilância em Saúde da Secretaria de Estado de Saúde do Paraná.

#### Análise de Dados

Para o estudo caso controle serão analisados variáveis demográficas, sinais e sintomas, antecedentes epidemiológicos, valores séricos de exames complementares, exames radiológicos e tipo de suporte terapêutico.

"Será realizada inicialmente análise bivariada para determinar possíveis fatores de risco para o óbito. Para isto, serão utilizados os testes qui-quadrado ( $\chi^2$ ) ou exato de Fisher para comparar as variáveis categóricas. Para as variáveis contínuas serão utilizados os testes t de Student e o Kruskal-Wallis ou Mann-Whitney, conforme o caso. A medida de associação utilizada será a odds ratio (OR), considerando um intervalo de confiança de 95%."

"As variáveis independentes associadas ao óbito, identificadas na análise bivariada com valor de  $p < 0,15$  e/ou relevância clínica-epidemiológica para os quais os dados estarão disponíveis em pelo menos 50% dos casos, serão consideradas para o modelo de regressão múltiplo, para identificação de possíveis variáveis de confundimento. Será utilizada a regressão logística e análise de sobrevivência. Serão consideradas significativas para análise múltipla as variáveis com significância de 0,05."

"Os dados serão analisados no software EpiInfo versão 7. Além destes programas, serão utilizados o Microsoft Office Excel 2010 para elaboração de tabelas e o TerraView versão 4.2.2 para elaboração de mapas. A discussão será realizada à luz dos conhecimentos sobre o tema e com base nos achados no banco de dados confrontando com a literatura disponível sobre o tema.

#### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Os pesquisadores apresentaram solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre Esclarecido "em razão da utilização exclusiva de dados secundários representados pelas fichas de notificação do Sistema de Informação Nacional de Hantavirose e pelo banco de monitoramento e acompanhamento de Hantavirose."

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto apresenta todos os termos e documentos requeridos.

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARANÁ - SETOR DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -**



Continuação do Parecer: 1.832.481

**Recomendações:**

Ver considerações finais.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O ajuste solicitado foi atendido pelos pesquisadores.

O projeto cumpre os requisitos necessários para sua realização.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais e final, sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos, através da Plataforma Brasil - no modo: NOTIFICAÇÃO. Demais alterações e prorrogação de prazo devem ser enviadas no modo EMENDA. Lembrando que o cronograma de execução da pesquisa deve ser atualizado no sistema Plataforma Brasil antes de enviar solicitação de prorrogação de prazo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_778875.pdf	11/11/2016 20:01:59		Aceito
Outros	Ajustes_versao3.pdf	11/11/2016 20:01:28	Daniele Akemi Arita	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE_Corrigido.pdf	28/10/2016 14:11:09	Daniele Akemi Arita	Aceito
Outros	Concordancia_serv_env_Corrigido.PDF	28/10/2016 14:10:43	Daniele Akemi Arita	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado_Corrigido.pdf	28/10/2016 14:09:47	Daniele Akemi Arita	Aceito
Outros	Ajustes_pendencias_CEP.pdf	28/10/2016 14:07:35	Daniele Akemi Arita	Aceito
Outros	checklist.pdf	06/10/2016 18:06:05	Daniele Akemi Arita	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	15DispensaTCLE.PDF	06/10/2016 09:21:08	Daniele Akemi Arita	Aceito

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARANÁ - SETOR DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -**



Continuação do Parecer: 1.832.481

Outros	12TermoResponsabilidades.pdf	06/10/2016 09:20:44	Daniele Akemi Arita	Aceito
Outros	11Termocompromissodadosarquivos.PDF	06/10/2016 09:20:16	Daniele Akemi Arita	Aceito
Outros	9Termoiniciopesquisa.PDF	06/10/2016 09:19:42	Daniele Akemi Arita	Aceito
Outros	8Declaracaousoespecificomaterialdados.PDF	06/10/2016 09:19:14	Daniele Akemi Arita	Aceito
Outros	7Declaracaopublicosresultados.PDF	06/10/2016 09:18:41	Daniele Akemi Arita	Aceito
Outros	6Termoconfidencialidade.PDF	06/10/2016 09:17:54	Daniele Akemi Arita	Aceito
Outros	4Concordanciainstituicaocoparticipante.PDF	06/10/2016 09:17:12	Daniele Akemi Arita	Aceito
Outros	3Concordanciasetoresenvolvidos.PDF	06/10/2016 09:16:46	Daniele Akemi Arita	Aceito
Outros	2Analiseremito.PDF	06/10/2016 09:16:11	Daniele Akemi Arita	Aceito
Outros	Ataaprovaçãoprojeto.PDF	06/10/2016 09:15:43	Daniele Akemi Arita	Aceito
Outros	1OficiopesquisadoraoCEP.PDF	06/10/2016 09:15:16	Daniele Akemi Arita	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Pesquisa.pdf	06/10/2016 09:13:50	Daniele Akemi Arita	Aceito
Folha de Rosto	Folharosto.PDF	06/10/2016 09:08:06	Daniele Akemi Arita	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CURITIBA, 23 de Novembro de 2016

Assinado por:  
**IDA CRISTINA GUBERT**  
(Coordenador)

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo  
Bairro: Alto da Glória  
UF: PR Município: CURITIBA  
Telefone: (41)3360-7259

CEP: 80.060-240

E-mail: [cometica.saude@ufpr.br](mailto:cometica.saude@ufpr.br)