

Hantavírus

Febre do Hantavírus, Febre Hemorrágica com Síndrome Renal (FHSR), Nefropatia Epidêmica (NE), Síndrome Pulmonar por Hantavírus (SPH), Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus (SCPH), Nefrite Hemorrágica, Febre Hemorrágica Epidêmica, Febre Hemorrágica Coreana

Última Atualização:
Setembro de 2018



The Center for
Food Security
& Public Health



INSTITUTE FOR
INTERNATIONAL
COOPERATION IN
ANIMAL BIOLOGICS

IOWA STATE UNIVERSITY
College of Veterinary Medicine



INSTITUTO FEDERAL
Catarinense

Importância

Hantavírus é um extenso grupo de vírus que circula assintomático em roedores, animais insetívoros e morcegos, mas causam doenças em humanos. Alguns destes vírus podem estar presentes em roedores de laboratório ou de estimação. Casos clínicos em humanos variam em níveis de gravidade: alguns hantavírus tendem a causar doença leve, normalmente com recuperação completa, outros causam doença grave com letalidade de 30% ou mais. A Hantavirose em pessoas é muito comum em partes da Ásia, Europa e América do Sul, porém menos frequentes na América do Norte. O Hantavírus ocasionalmente infecta outros animais além dos seus hospedeiros; entretanto, não há evidências da ocorrência da doença nestes animais, com exceção dos primatas não humanos.

Etiologia

O Hantavírus faz parte do gênero *Orthohantavirus* da família *Hantaviridae* da ordem *Bunyavirales*. Desde de 2017, 41 espécies de Hantavírus tiveram seus nomes oficialmente aceitos, porém há um debate sobre quais vírus devem ser considerados espécies distintas. Outros vírus foram descobertos porém ainda não classificados. Diferentes vírus tendem a estar associados a duas das principais formas clínicas em humanos, Febre Hemorrágica com Síndrome Renal (FHSR) e Síndrome Pulmonar (ou cardiovascular) por Hantavírus (SPH). Entretanto, esta distinção não é absoluta: vírus que são normalmente associados à FHSR tem sido ligado a SPH e vice-versa. Na Europa a forma leve da FHSR é comumente chamada de Nefropatia Epidêmica.

Alguns vírus predominantemente causam FHSR, são eles: *Hataan**, *Puumala**, *Dobrava-Belgrade**, *Seoul**, *Amur-Soochong** e o vírus *Gou* (asteriscos indicam nomes que são oficialmente pelo Comitê Internacional de Taxonomia dos Vírus). A Nefropatia Epidêmica é na maioria das vezes causada pelo vírus *Puumala* ou pelo *Saaremaa*, uma variante do vírus *Dobrava-Belgrade*. *Tula**, *Thailand**, *Thottapalayam**, *Bowe** e o vírus *Sangassou** têm sido apontados em alguns casos clínicos de FHSR ou outras síndromes febris. Os vírus que tendem a causar SPH incluem *Sin Nombre**, *Andes**, *Laguna Negra**, *Rio Mamore**, *Muleshoe**, *Black Creek Canal**, *Bayou**, *Cano Delgadito**, *Choclo** entre outros hantavírus nomeados e não nomeados. O vírus *Andes* tem muitas variantes, incluindo alguns que anteriormente eram considerados vírus separados, como o *Araraquara*, *Bermejo*, *Juquitiba*, *Lechiguana*, *Maciel*, *Oran* e o vírus *Castelo dos Sonhos*. Os vírus *Monongahela* e *New York* são agora considerados uma variante do vírus *Sin Nombre*; e os vírus *Anajatuba* e *Maripa* são variantes do vírus *Rio Mamore*.

Alguns hantavírus não tiveram ainda a sua patogenicidade determinada em animais, podendo ser apatogênicos.

Espécies Afetadas

Roedores, insetívoros e morcegos

Os hospedeiros conhecidos do Hantavírus incluem roedores, insetívoros (musarinho e toupeira) e morcegos. Cada vírus adaptou-se para uma ou várias espécies, porém hospedeiros como os roedores spillover (onde há transmissão entre espécies hospedeiras), insetívoros e morcegos não são incomuns.

Ratos do gênero *Apodemus* carregam os vírus *Hataan*, *Amur-Soochong* e *Dobrava-Belgrade*. A espécie *Rattus norvegicus* são importantes reservatórios do vírus *Seoul*, entretanto, este vírus também foi encontrado em outras espécies de ratos como *R. rattus*, *R. flavipectus*, *R. losea* e *R. nitidus*. A espécie *Bandicota indica* carrega o vírus *Thailand* e a espécie *Myodes glareolus* é reservatório do vírus *Puumala*. O vírus *Tula* tem sido encontrado em espécies de ratazanas do gênero *Microtus* e em ratazanas da espécie *Arvicola amphibius* e *Lagurus lagurus*. Ratos da espécie *Peromyscus maniculatus* carregam o vírus *Sin Nombre*, enquanto os vírus *Black Creek Canal* e *Muleshoe* têm sido encontrados na espécie *Sigmodon hispidus*. O vírus *Andes* e suas variantes têm sido isolados em roedores do gênero *Akodon* e *Necromys* e *Oligoryzomys* na América do Sul. O vírus *Laguna Negra* tem sido detectado em ratos da espécie *Calomys laucha* e *Calomys callidus*, enquanto o vírus *Rio Mamore* infecta roedores do

gênero *Oligoryzomys*. O vírus Bayou infecta a espécie *Oryzomys palustris*, o vírus *Cano Delgadito* ocorre na espécie *Sigmodon alstoni*, o vírus *Choclo* tem sido detectado na espécie *Oligoryzomys fulvescens*, o vírus *Sangassou* foi encontrado em ratos da floresta africana, espécie *Hylomyscus simus*. Alguns hantavírus também têm sido detectados em ratos de laboratório, e o vírus *Seoul* tem sido detectado em ratos de estimação. Infecções experimentais têm sido realizadas em vários roedores de laboratório como ratos, camundongos e hamsters.

Musaranhos e toupeiras também carregam alguns hantavírus. Os vírus conhecidos atualmente ou suspeitos de causar a doença incluem *Thottapalayam*, que infecta o Musarinho asiático da espécie *Suncus murinus*; o vírus *Bowe* tem sido encontrado na espécie africana *Crocidura douceti*; e o vírus *Uluguru* tem sido detectado na espécie *Myosorex geata*.

Morcegos carregam seus próprios hantavírus, porém o vírus *Hataan* e *Andes* (variante *Araraquara*) tem sido notificado nestes animais. Nenhum vírus associado a morcegos tem sido isolado em casos clínicos ocorridos em animais ou humanos desde 2018.

Outros hospedeiros

Além dos roedores, insetívoros e morcegos; outros animais podem acidentalmente serem hospedeiros do hantavírus. Anticorpos do hantavírus têm sido detectados em primatas não humanos sadios abrigados ao ar livre, um caso suspeito foi notificado em um Orangotango de estimação da espécie *Pongo pygmaeus*, e infecções experimentais com os vírus *Puumala*, *Andes* e *Prospect Hill* têm ocorrido em primatas não humanos. Também foi notificada a infecção experimental de suínos na China. A identificação do vírus usado nestes experimentos não foi clara, mas provavelmente era o vírus *Hataan*. Ácidos nucleicos pertencentes ao vírus *Andes* foram detectados por PCR em gambás da espécie *Micoureus paraguayanus*, *Monodelphis ihering* e *Dedelphis aurita* na América do Sul. Evidências virológicas do hantavírus não foram notificadas em outras espécies, entretanto, anticorpos destes vírus têm sido encontrados em gatos, cães, cavalos, bovinos, corças, coelhos/lebres, esquilos e alces. Um estudo russo encontrou antígenos do hantavírus em pulmões de aves, como faisões, pombos, garças, corujas, e pelo menos um vírus isolado em aves.

Potencial zoonótico

Os vírus *Hantaan*, *Seoul*, *Puumala*, *Dobrava-Belgrade*, *Sin Nombre*, *Andes*, *Laguna Negra*, *Rio Mamore*, *Muleshoe*, *Black Creek Canal*, *Bayou*, *Cano Delgadito*, *Choclo*, *Amur-Soochong* e *Gou* são conhecidos por serem zoonóticos. Os vírus *Tula*, *Sangassou*, *Thailand*, *Thottapalayam* e *Bowe* têm sido os causadores de diversos casos clínicos. Anticorpos do vírus *Uluguru* foram detectados em humanos, porém nenhum caso clínico foi identificado até então. Infecção em humanos pelo vírus *Bowe* e *Uluguru* foram diagnosticado por sorologia, e podem ter sido causados por vírus similares. Muitos hantavírus não tem ligação com nenhuma doença,

porém não está claro se isso é porque eles não são patogênicos aos humanos ou por outras razões. Por exemplo, as pessoas podem não estar expostas a alguns hospedeiros-reservatório, por isso as espécies de vírus não são necessariamente identificadas em casos clínicos.

Distribuição Geográfica

A Hantavírose ocorre em todo o mundo, porém a distribuição de cada vírus é limitada pelo alcance geográfico de cada hospedeiro reservatório. Espécies conhecidas como portadoras de hantavírus podem ou não estar infectadas em uma determinada região. Com exceção do vírus de *Seoul*, os vírus que circulam no Hemisfério Ocidental geralmente causam SPH. Na América do Norte a maioria dos casos clínicos parece ser causada pelo vírus *Sin Nombre*, e na América do Sul o vírus *Andes*; no entanto, outros vírus podem ser mais prevalentes em algumas regiões. Os vírus *Muleshoe*, *Bayou* e *Black Creek Canal* ocorrem na América do Norte, e os vírus *Laguna Negra*, *Rio Mamore*, *Cano Delgadito* e *Choclo* circulam nas Américas Central e do Sul. No Canadá e nos EUA, a maioria dos casos clínicos costuma ser notificado nos estados e províncias ocidentais, mas o hantavírus pode ser encontrado em toda a América do Norte em seus hospedeiros reservatório. O vírus de *Seoul* é transportado por ratos silvestres em todo o mundo. Este vírus tem sido encontrado em ratos de estimação nos EUA, Canadá e Europa, e provavelmente ocorre nestes animais em outras regiões. Os hantavírus do Hemisfério Oriental são geralmente associados com FHSR. Os vírus *Seul* e *Tula* pode ser encontrado na Europa e na Ásia, enquanto os vírus *Dobrava-Belgrade* e *Puumala* circulam na Europa, e os vírus *Hantaan*, *Amur-Shoochong*, *Gou*, *Tailândia* e *Thottapalayam* ocorrem na Ásia. Há relatos do vírus *Puumala* ou semelhantes à *Puumala* em roedores na Ásia. Os vírus *Sangassou*, *Bowe* e *Uluguru* ocorrem na África. Atualmente, não há evidências de doença associada ao hantavírus na Austrália, embora roedores soropositivos tenham sido relatados.

Transmissão

Entre os hospedeiros roedores, acredita-se que o hantavírus seja transmitido por aerossol e contato intenso, como morder, limpar e compartilhar alimentos. Roedores podem liberar o hantavírus pela saliva, fezes e urina. A transmissão transplacentária não parece ocorrer. Os animais infectados podem transportar hantavírus por semanas ou anos, e podem permanecer infectados por toda a vida. Em laboratório, roedores infectados recentemente tiveram a tendência de liberar grandes quantidades de vírus após infecção, mas a liberação diminui significativamente após os primeiros dois meses. Entretanto, estudos em populações silvestres sugerem que os animais podem transmitir alguns tipos de hantavírus ao longo de sua vida. Roedores jovens podem ser protegidos por anticorpos maternos. Vias de transmissão em insetívoros e morcegos podem ser similares aquelas em roedores, embora poucos estudos tenham sido feitos. Há pouca informação sobre infecções por hantavírus

em outros animais, porém antígenos foram encontrados na urina e fezes de suínos infectados, e sugere-se que fêmeas prenhas passem o vírus para seus descendentes através da placenta.

Não está claro se os artrópodes têm algum papel na transmissão do hantavírus, mas os ácaros têm sido propostos como vetores potenciais para alguns agentes. Um hantavírus (que se acredita ser o vírus *Hantaan*) foi encontrado em ácaros trombiculídico e ácaros gasamida na China, e a transmissão transovariana foi demonstrada em ambos os tipos de ácaros. Ácaros gasamida vivem em ninhos de roedores e todos os estágios se alimentam nesses animais. Os ácaros trombiculídeos ocorrem no ambiente e suas larvas se alimentam de diversos vertebrados. Os ácaros conseguiram transmitir o vírus *Hantaan* e o vírus *Seoul* aos ratos no laboratório. Evidências ainda em investigação na Ásia sugerem a relação da infecções por hantavírus e infestações por ácaros de roedores aos efeitos de inseticidas. Não há evidências convincentes de que outros artrópodes estejam envolvidos na transmissão de hantavírus, embora um estudo no Texas, que encontrou RNA do vírus *Bayou* em ácaros, também tenha detectado este organismo em um carrapato ixodídeo.

Acredita-se que os humanos adquiram hantavírus através do contato com roedores infectados e/ou suas excreções. Muitas infecções parecem ocorrer após a inalação de poeira em aerossol de urina, excrementos ou ninhos manipulados em um ambiente fechado. Algumas pessoas foram infectadas após apenas alguns minutos de exposição ao vírus em forma de aerossol. Hantavírus também pode entrar no corpo através de pele não íntegra, conjuntiva e outras membranas mucosas, em mordidas de roedores e, possivelmente, por ingestão. A transmissão vertical é geralmente considerada insignificante ou inexistente em humanos; entretanto, a possibilidade de transmissão no leite materno foi sugerida na América do Sul. Alguns vírus podem ser isolados do sangue e da urina de pacientes com FHSR, ácidos nucleicos do vírus *Andes* foram detectados no sangue, secreções respiratórias, saliva e na urina destes pacientes. No entanto, o vírus dos *Andes* é o único hantavírus relatado que pode ser transmitido entre pessoas. Acredita-se que a transmissão ocorra durante o estágio prodrômico da doença ou logo depois, e afeta principalmente os membros da família ou pessoas com contato próximo. A transmissão nosocomial do vírus *Andes* foi relatada, mas parece ser incomum.

No ambiente, o hantavírus pode sobreviver por alguns dias até semanas em temperatura ambiente, dependendo da umidade, presença de matéria orgânica e exposição à luz solar. Vírus secos parecem perder a viabilidade dentro de 24 horas à temperatura ambiente.

Desinfecção

Hantavírus são suscetíveis a muitos desinfetantes, incluindo hipoclorito de sódio a 1%, etanol a 70%, ácido peracético a 1-5% e Virkon®. Uma solução de hipoclorito de sódio a 10% tem sido recomendada para áreas muito sujas.

Vírus em solução podem ser inativados aquecendo-os a 56 °C por pelo menos 15 minutos. Vírus secos foram inativados em 2 horas a 56 °C.

Infecção em Animais

Roedores, Insetívoros e Morcegos

A maioria dos estudos em reservatórios do hantavírus examinou roedores e, em menor grau, insetívoros; há pouca informação sobre estes vírus em morcegos. A taxa de infecção varia entre os locais e ao longo do tempo, mas em alguns casos, até 50% da população de roedores silvestres pode ser soropositiva. O vírus *Seoul* foi encontrado em alguns ratos de estimação na Europa e na América do Norte, com taxas de soroprevalência de até 100% em algumas colônias e evidência direta do vírus (por RT-PCR) em até 80% desses animais. Um estudo da Coreia do Sul reportou ter encontrado anticorpos contra hantavírus em 12% dos ratos e 23% dos camundongos em laboratórios convencionais e 3% dos camundongos em instalações com biossegurança entre 1999 e 2003.

Hantavírus não está associado à doença evidente em seus hospedeiros. No entanto, estudos relataram diminuição da sobrevida e menores ganhos de peso em alguns camundongos e ratos silvestres. Roedores domesticados podem ter sinais ou lesões clínicas quando são experimentalmente infectados com alguns vírus. Ratos e camundongos infantis desenvolveram doenças graves com meningoencefalite fatal em alguns desses experimentos. Ratos e camundongos com mais de 2-3 semanas de idade não foram afetados na maioria dos estudos, mas vários sinais clínicos, com comprometimento pulmonar ou renal, foram observados em outras espécies, como hamsters. Estudos em roedores de laboratório administram doses relativamente altas de vírus por injeção, e podem não refletir a exposição a hantavírus na natureza. Não foram relatados sinais clínicos ou lesões em ratos de estimação naturalmente infectados com o vírus de Seul.

Sorologia, técnicas imunológicas para detecção de antígenos e ensaios de reação em cadeia da polimerase via transcriptase-reversa (RT-PCR) podem identificar roedores infectados por hantavírus. Os rins e pulmões parecem ser os órgãos mais confiáveis para a detecção de hantavírus em necropsias. Ácidos nucleicos do vírus de *Seoul* foram encontrados nos rins, pulmões, baço, e outros órgãos de ratos e cativeiro. Testes de neutralização de vírus e ELISA foram usados para detectar anticorpos para este vírus em ratos de estimação durante alguns surtos recentes em pessoas.

Para evitar infecções em colônias de laboratório, roedores silvestres ao serem introduzidos à colônia, devem ser colocados em quarentena e testados para hantavírus. Depois que ratos de estimação causaram várias doenças em humanos na América do Norte, os proprietários de ratos de estimação foram aconselhados a colocar em quarentena novas aquisições por um mês, com testes sorológicos antes de sua liberação. Os métodos usados para controlar o vírus

Seoul em ratos infectados incluíram a eutanásia de toda a colônia ou o teste e abate de animais infectados. Durante um surto zoonótico associado a ratos de estimação, os EUA instituíram medidas de controle obrigatórias, com quarentenas durante toda a vida em ratos de colônias expostas que não tiveram resultados negativos ou eliminaram o vírus da colônia. Alguns outros países têm programas de controle voluntário para esses animais.

Hantavírus em outros animais

Anticorpos do vírus *Puumala* e *Tula* foram encontrados em alguns macacos rhesus (*Macaca mulatta*), macacos cynomolgus (*Macaca fascicularis*) e babuínos (*Papio anubis*) em uma colônia de primatas mantidos em ambiente aberto e endêmico. Todos esses animais eram aparentemente saudáveis e não havia história de doença que pudesse ser atribuída ao hantavírus. Um caso clínico suspeito foi relatado em um orangotango de estimação em Taipei (Taiwan), China. A doença foi caracterizada devido a febre, depressão, fraqueza, anorexia, oligúria, desidratação, vômitos e hipotermia, com elevação das enzimas hepáticas, evidência de insuficiência renal e anemia. Anticorpos contra o vírus *Seoul* ou vírus semelhante foram encontrados em amostras coletadas duas semanas após o início dos sinais clínicos, e os títulos de anticorpos diminuíram após o tratamento sintomático; no entanto, o diagnóstico não pôde ser confirmado pela detecção do vírus.

A inoculação intratraqueal do vírus *Puumala* em macacos cynomolgus, resultou em letargia, anorexia e evidência de doença renal, com proteinúria e/ou microhematúria leves. A inoculação intravenosa de macacos cynomolgus e um chimpanzé (*Pan troglodytes*) com o vírus *Prospect Hill* causou danos nos rins com proteinúria transitória leve e azotemia. O vírus *Prospect Hill* é um hantavírus da América do Norte, encontrado em roedores da espécie *Microtus pennsylvanicus*, que não foi relacionado a casos clínicos em humanos. O vírus dos *Andes* não causou sinais clínicos em macacos cynomolgus infectados experimentalmente, embora eles tivessem diminuições transitórias no número de linfócitos.

Nem suínos infectados experimentalmente nem os expostos naturalmente desenvolveram lesões ou sinais clínicos. Antígenos do hantavírus foram encontrados no coração, fígado, pulmão, baço, rins, sangue e urina desses animais e em resíduos de chiqueiros. Evidência sorológica de exposição tem sido relatada em outros animais, notadamente gatos e cães, que provavelmente estão expostos ao hantavírus. A soroprevalência foi geralmente de 3-10% em gatos e 5% em cães, embora um estudo tenha encontrado uma taxa mais alta (23%) em gatos com doenças crônicas. Um estudo dos EUA não detectou equinos, bovinos ou coiotes soropositivos numa área onde o vírus *Sin Nombre* ocorre em roedores.

Infecção em humanos

Período de Incubação

O período de incubação para a FHSR pode variar de uma a seis semanas, enquanto o período de incubação nos casos de SPH é de 1-7 semanas. Muitos casos de FHSR e SPH parecem em cerca de 2-3 semanas.

Sinais Clínicos

Hantavírus geralmente causa uma das duas síndromes, Febre Hemorrágica com Síndrome Renal (FHSR) ou Síndrome Pulmonar por Hantavírus (SPH); no entanto, casos clínicos atribuídos à FHSR e SPH são ocasionalmente notificados com apenas uma doença febril não específica. Infecções assintomáticas também ocorrem.

Febre Hemorrágica com Síndrome Renal

A FHSR apresenta sinais leves ou graves relacionados a danos renais. Normalmente, o curso da doença foi dividido em estágios febris, hipotensores/proteinúricos, oligúricos, diuréticos e convalescentes. Esses estágios geralmente são mais evidentes na doença grave e podem não ser vistos em casos leves.

O início da FHSR é geralmente abrupto. Os sinais clínicos iniciais podem incluir febre, calafrios, prostração, dor de cabeça e dor nas costas. Sinais gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e dor abdominal, também podem ser observados; em alguns casos, a dor pode ser grave o suficiente para confundir com uma apendicite. Também pode haver outros sinais clínicos inespecíficos, como fotofobia, face avermelhada ou exantema petequial, que geralmente ocorre no palato ou tronco. A deficiência visual temporária (por exemplo, diminuição da acuidade visual) também ocorre em alguns casos. O estágio prodromico dura normalmente alguns dias até uma semana e é seguido pelo aparecimento de sinais renais. O primeiro estágio é o proteinúrico. A hipotensão pode se desenvolver durante esse período e pode durar de horas a dias. Náuseas e vômitos são comuns e a morte pode resultar do choque agudo. Em casos graves de FHSR, o estágio proteinúrico é tipicamente seguido por uma fase oligúrica, depois uma fase diurética/poliúrica à medida que a função renal melhora. A morte pode ocorrer em qualquer momento, mas é comum durante os estágios hipotensivo ou oligúrico. Insuficiência renal pode ocorrer em casos graves.

Alguns pacientes com FHSR também têm comprometimento pulmonar, tipicamente em menor extensão do que em SPH. Em muitos casos, limita-se a sinais pulmonares leves ou anormalidades na radiografia (especialmente derrame pleural); entretanto, sinais sérios incluindo edema pulmonar e funções pulmonares prejudicada são possíveis. Ocasionalmente, pode haver sinais neurológicos, incluindo meningoencefalite, ou sinais clínicos relacionados a vários outros órgãos (por exemplo, evidência de comprometimento do fígado). A trombocitopenia é comum, e podem ser observados sinais hemorrágicos, incluindo petéquias, hematúria ou melena

especialmente em casos mais graves. A coagulação intravascular disseminada é possível. A recuperação completa pode levar semanas ou meses, mas os pacientes geralmente recuperam a função renal completamente. Alguns pesquisadores propuseram que a insuficiência renal crônica e a hipertensão podem ser sequelas em alguns indivíduos. Danos neurológicos permanentes foram relatados em alguns casos.

Síndrome Pulmonar por Hantavírus

Sinais pulmonares predominam na SPH. Essa síndrome também é caracterizada inicialmente como uma doença inespecífica, que geralmente dura de 3 a 5 dias e é semelhante ao estágio prodrômico da FHSR. Desconforto respiratório e hipotensão geralmente aparecem abruptamente, com tosse e taquipnéia, seguidos de edema pulmonar e evidência de hipóxia. Anormalidades cardíacas como bradicardia, taquicardia ventricular ou fibrilação também podem ser observadas. Após o início da fase cardiopulmonar, o quadro pode se deteriorar rapidamente; podendo exigir ventilação mecânica em 24 horas. A trombocitopenia é comum e pode ocorrer já no estágio prodrômico. Sinais hemorrágicos parecem ser raros em pacientes com SPH na América do Norte, porém são relatados com mais frequência na América do Sul. Danos renais podem ser vistos, mas tendem a serem leves, sendo mais comuns com os vírus *Andes*, *Bayou* e *Black Creek*. Sinais neurológicos foram relatados raramente. Embora a recuperação seja rápida e os pacientes usualmente recuperem a função pulmonar completa, a convalescença pode levar de semanas a meses.

Outras síndromes

Doenças leves causadas pelo hantavírus podem ter uma variedade de sinais que não necessariamente se assemelham a SPH ou FHSR. Uma doença febril e inespecífica semelhante à fase prodrômica da SPH foi relatada em uma região onde o vírus *Choclo* é comum. Alguns destes pacientes apresentaram anormalidades pulmonares em radiografia, sem evidência de insuficiência respiratória; outros não têm anormalidades radiológicas, embora tivessem tosse. Hantavírus também foi implicado em alguns casos com febre de origem desconhecida. Uma suspeita de infecção pelo vírus *Tula* em uma criança foi caracterizada por episódios febris recorrentes, um baço levemente aumentado e uma erupção cutânea macular e não pruriginosa no tronco e nos membros proximais. Um caso clínico atípico em uma pessoa infectada pelo vírus *Seoul* afetou principalmente o fígado.

Testes Diagnósticos

FHSR e SPH são frequentemente diagnosticados por sorologia. Os títulos de anticorpos geralmente podem ser detectados no momento em que os sinais clínicos se desenvolvem, ou logo depois. IgM específico ou um aumento no título de IgG é diagnóstico. ELISA, testes imunocromatográficos e testes de imunofluorescência de anticorpos são os testes sorológicos mais comumente usados,

mas outros ensaios, incluindo immunoblotting (Western blot) e neutralização de vírus, também podem estar disponíveis. Neutralização viral pode distinguir reações sorológicas de diferentes vírus transmitidos por roedores, mas a exigência de vírus vivos limita seu uso. Anticorpos para os hantavírus carregados em insetívoros e morcegos podem não ser detectados com os testes sorológicos utilizados atualmente.

Casos clínicos também podem ser diagnosticados pela detecção de antígenos em tecidos por imunohistoquímica, ou RNA viral no sangue, saliva e tecidos por RT-PCR. Alguns testes de PCR utilizam *primers* específicos para espécies, mas testes que podem detectar múltiplos hantavírus também foram publicados. Os ácidos nucleicos podem não ser encontrados em alguns pacientes no momento em que os sintomas se desenvolvem. Por outro lado, um estudo detectou os ácidos nucleicos do vírus *Andes* em alguns familiares da pessoa enferma antes que eles desenvolvessem sintomas ou se tornassem soropositivos. Isolamento viral também pode ser usado para um diagnóstico definitivo; no entanto, isso é incomum, devido aos riscos associados ao cultivo desses vírus. Além disso, alguns hantavírus nunca foram isolados com sucesso em cultura de células. Hantavírus isolados podem ser identificados por neutralização viral.

Tratamento

O cuidado de suporte é a base do tratamento. Cuidados intensivos podem ser necessários. Ribavirina foi relatada como sendo útil em alguns casos de FHSR; no entanto, um estudo de pacientes com nefropatia epidêmica, descobriu que essa droga não era benéfica. Ribavirina teve eficácia mista em cobaias com SPH, e os ensaios em pacientes humanos com SPH foram decepcionantes. Alguns experimentos em cobaias sugerem que só pode ser eficaz logo no início desta síndrome. A administração de antídoto à hantavírus pareceu ser promissora em um ensaio clínico recente na América do Sul.

Prevenção

A prevenção baseia-se em evitar a exposição a hospedeiros do hantavírus e suas fezes, urina, secreções corporais e tecidos. Muitos casos clínicos ocorrem após a pessoa viver ou trabalhar em um espaço fechado infestado de roedores. Casos também têm sido associados a atividades agrícolas, como a colheita ou o trabalho com feno. Casas, galpões e outros edifícios devem ser à prova de roedores, e os alimentos devem ser armazenados de forma segura para evitar atrair estes animais. Armadilhas ou rodenticidas também podem ser úteis. Alguns sites produzidos por agências governamentais, incluindo os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) nos EUA, têm informações sobre a limpeza segura de áreas infestadas por roedores e seus excrementos. Precauções incluem arejar a sala antes de iniciar a limpeza, molhar a área contaminada com desinfetante comercial ou alvejante e usar roupas e luvas de proteção durante este processo. Toalhas de papel úmido ou esfregões molhados são geralmente recomendados como

métodos de limpeza; procedimentos que possam aerossolizar o vírus, como a varredura, devem ser evitados. Precauções especiais devem ser tomadas ao limpar áreas altamente infestadas. Nos EUA, protocolos detalhados para esta situação podem ser obtidos nos departamentos de saúde.

As pessoas que estão expostas a roedores em suas atividades ocupacionais devem tomar precauções para evitar a exposição. Dependendo das circunstâncias, isso pode incluir luvas, óculos de proteção, botas de borracha ou descartáveis, macacão, bata e/ou um respirador. Recomendações para várias situações estão disponíveis no site do CDC e outras fontes. Donos de ratos de estimação devem estar cientes de que podem adquirir o vírus de *Seoul* desses animais. Precauções de rotina devem incluir lavar as mãos após cuidar dos roedores e antes de comer, beber ou preparar alimentos, juntamente com a prevenção de mordidas e arranhões. Ferimentos existentes na pele devem ser cobertos durante o manuseio destes animais. Limpeza e desinfecção regulares do ambiente destes roedores de estimação também são recomendadas. Vacinas comerciais inativadas para a FHSR causadas pelo vírus *Hantaan* e/ou vírus de *Seoul* estão disponíveis na Coreia do Sul e na China.

Qualquer pessoa que desenvolva uma doença febril consistente com os sinais precoces de SPH ou FHSR deve procurar atendimento médico imediatamente e informar o médico responsável sobre o risco ocupacional. Tanto as precauções universais quanto as precauções contra partículas em aerossol são agora recomendadas no tratamento de pacientes infectados com o vírus *Andes*. As pessoas que estiveram em contato com alguém infectado pelo vírus *Andes* devem ser monitoradas quanto a sintomas prodrômicos.

Morbidade e Mortalidade

Surtos de hantavírus são frequentemente associados ao aumento de populações de roedores ou a fatores ambientais que promovem a exposição humana à roedores. Casos clínicos são relatados como sazonais em algumas áreas. Por exemplo, o SPH é mais comum no final da primavera e início do verão nos EUA, enquanto o FHSR ocorre com mais frequência no inverno e na primavera na China.

Em todo o mundo, estima-se que aproximadamente 150.000 a 200.000 pessoas sejam hospitalizadas com FHSR a cada ano. A maioria desses casos ocorre na Ásia, embora milhares de doenças sejam registradas na Europa e na Rússia. Muitos dos casos clínicos na Europa são causados pelo vírus *Puumala* e são leves. A SPH também é relativamente comum em algumas partes da América do Sul; no entanto, parece ser pouco frequente na América do Norte, com aproximadamente 11-50 casos/ano relatados nos EUA e 0-13 casos/ano no Canadá. Casos clínicos foram identificados muito raramente na África, mas provavelmente grande parte seja sub-diagnosticado. Algumas ocupações relatadas como tendo um risco elevado de exposição a hantavírus incluem trabalhadores de controle de roedores, biólogos de campo, agricultores, trabalhadores florestais e profissionais do exército. Atividades como acampar ou hospedar-se em cabines infestadas de roedores também podem aumentar o

risco. Casos clínicos causados pelo vírus *Seoul* foram ocasionalmente associados a ratos de estimação. Os fumantes parecem estar sob maior risco de doenças associadas a hantavírus.

A gravidade do FHSR e da SPH varia de acordo com o vírus causador e a disponibilidade e a qualidade dos cuidados de saúde prestados. Diagnósticos e tratamentos de suporte eficientes diminuíram as taxas de mortalidade comparando sua série histórica. Taxa de letalidade para a FHSR varia de <0,5% a <1% na nefropatia epidêmica causada pelo vírus *Puumala* ou pela cepa *Saaremaa* do vírus *Dobrava-Belgrade*, respectivamente, a 12% em algumas outras infecções pelo vírus *Dobrava-Belgrade*. Infecções pelo vírus *Amur* também são relatadas como graves. Atualmente, a taxa de casos fatais é de aproximadamente 1-2% para as FHSR causadas pelo vírus de *Seoul* e 5% para os casos causados pelo vírus *Hantaan*. Taxas de 10-15% foram relatadas para o vírus *Hantaan* no passado. A SPH frequentemente apresenta risco de vida, com taxas de casos fatais estimadas entre 25% e 40% para a maioria dos vírus. Aproximadamente metade de todos os casos são considerados fatais em partes do Brasil onde os vírus *Araquara* e *Paranoá* são encontrados, o que sugere que estas variantes podem ser particularmente virulentas. Por outro lado, o vírus *Laguna Negra* e o vírus *Choclo* causam doenças menos graves, com taxas de casos reportados de 15% e 10%, respectivamente.

Infecções assintomáticas e casos clínicos leves são sugeridos pela presença de anticorpos em pessoas que não têm histórico de FHSR ou SPH. Pesquisas encontraram anticorpos em aproximadamente 1-12% da população em muitas partes do mundo. No entanto, as taxas de soroprevalência podem chegar a 45% em partes da América do Sul, particularmente em uma região onde o vírus *Choclo* circula e muitas pessoas estão ocupacionalmente expostas a roedores. Infecções assintomáticas ou leves com o vírus *Sin Nombre* são incomuns. A exposição ao hantavírus também parece ser baixa nos EUA, com estudos relatando taxas de soroprevalência inferiores a 1%. A quantidade de pessoas que foram expostas ao vírus de *Seoul* carregado por ratos de estimação não é claro. Aproximadamente um terço dos proprietários de ratos de estimação sem história aparente de hantavírus foram soropositivos em um estudo no Reino Unido.

Situação no Brasil

Dados coletados de 1993 a 2009 mostraram que foram confirmados 1.169 casos de Hantavírus em todo o país. Destes, 40,5% foram na região Sul (sendo Santa Catarina o estado com maior número de casos confirmados, com 15,7% dos casos), seguidos pela região Sudeste com 31,8%, região Centro-oeste com 15,1%, região Norte apresentou 6,2% e a região Nordeste com 1,2% dos casos. Quanto ao local de ocorrência, predomina a zona rural, com 48,3% dos casos, zona urbana soma 46,2% e a zona periurbana 2,4% dos casos. Cerca de 50% dos pacientes acometidos pela Hantavirose, desenvolviam atividades ocupacionais ligadas a agricultura

ou pecuária. A média de idade dos pacientes esteve em torno dos 33 anos, sendo 80% dos casos confirmados notificados sendo do gênero masculino. A taxa geral de letalidade foi de 42%, sendo maior no gênero feminino. No Brasil, os casos de Hantavírose em crianças representaram 8,6% do total. Este resultado é superior ao encontrado nos EUA, inferior ao do Chile, que se encontra em torno de 15%, similar ao da Argentina, que se situa entre 12%, considerando-se os casos até 17 anos.

Dentre os vírus e hospedeiros que circulam no Brasil, estão o vírus *Araraquara*, hospedeiro *Necromys lasiurus*, vírus *Castelo dos Sonhos*, hospedeiro *Oligoryzomys utiaritensis*, vírus *Juquitiba*, hospedeiro *Oligoryzomys nigripes*, vírus *Anajatuba*, hospedeiro *Oligoryzomys fornesis*, vírus *Rio Mearim*, hospedeiro *Holochilus sciurus*, vírus *Laguna Negra*, hospedeiro *Calomys aff. Callosus*, vírus *Jaborá*, hospedeiro *Akodon montensis*, vírus *Rio Mamoré*, hospedeiro *Oligoryzomys microtis*.

Para Maiores Informações

[Centros de Controle e Prevenção de Doenças \(CDC\). Hantavírus.](#)

[CDC. Controle de roedores.](#)

[Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças. Infecção por hantavírus.](#)

[Governo do Canadá. Hantavírus.](#)

[Agência de Saúde Pública do Canadá. Folhas de dados de segurança de patógenos.](#)

[Saúde Pública Inglaterra. Ratos de estimação, camundongos e Hamsters: Reduzindo o Risco de Infecção](#)

[O Manual Merck.](#)

Agradecimentos

Esta ficha técnica foi escrita pela Dra. Anna Rovid-Spickler, especialista do Centro para segurança alimentar e saúde pública. O Serviço de Inspeção Sanitária e Fitossanitária de Animais e Plantas (USDA APHIS) do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos da América financiou essa ficha técnica através de uma série de acordos de cooperação relacionados ao desenvolvimento de recursos para o treinamento de credenciamento inicial. Esta ficha técnica foi modificada por especialistas, liderados pelo Prof. Dr. Ricardo Evandro Mendes, especialista em patologia veterinária, do Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Patologia Veterinária do Instituto Federal Catarinense - *Campus Concórdia*.

O seguinte formato pode ser utilizado para referenciar esse documento: Anna Rovid. 2018. *Hantavírus*. Traduzido e adaptado a situação do Brasil por Mendes, Ricardo e Oliveira, Felipe. 2019. Disponível em <https://www.cfsph.iastate.edu/diseaseinfo/factsheets-pt/>.

Referencias

- Armien B, Pascale JM, Muñoz C, Mariñas J, Núñez H, Herrera M, Trujillo J, Sánchez D, Mendoza Y, Hjelle B, Koster F. Hantavirus fever without pulmonary syndrome in Panama. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89(3):489-94.
- Bennett M, Lloyd G, Jones N, Brown A, Trees AJ, McCracken C, Smyth NR, Gaskell CJ, Gaskell RM. Hantavirus in some cat populations in Britain. *Vet Rec.* 1990;127:548-9.
- Botten J, Mirowsky K, Kusewitt D, Bharadwaj M, Yee J, Ricci R, Feddersen RM, Hjelle B. Experimental infection model for Sin Nombre hantavirus in the deer mouse (*Peromyscus maniculatus*). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 12;97:10578-83.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância, prevenção e controle das hantavíroses / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2013.
- Calisher CH, Wagoner KD, Amman BR, Root JJ, Douglass RJ, Kuenzi AJ, Abbott KD, Parmenter C, Yates TL, Ksiazek TG, Beaty BJ, Mills JN. Demographic factors associated with prevalence of antibody to Sin Nombre virus in deer mice in the western United States. *J Wildl Dis.* 2007;43:1-11.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. All about hantavirus. Technical information index [online]. CDC; 2005 Apr. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps/noframes/phys/technicalinfoindex.htm>.*. Accessed 8 Sept 2008.
- Chen CC, Pei KJ, Yang CM, Kuo MD, Wong ST, Kuo SC, Lin FG. A possible case of hantavirus infection in a Borneo orangutan and its conservation implication. *J Med Primatol.* 2011;40(1):2-5.
- Clement J, Maes P, Van Ranst M. Hemorrhagic fever with renal syndrome in the New, and hantavirus pulmonary syndrome in the Old World: paradi(se)gm lost or regained? *Virus Res.* 2014;187:55-8.
- Danes L, Pejcoch M, Bukovjan K, Veleba J, Halacková M. Antibodies against hantaviruses in game and domestic oxen in the Czech Republic [abstract]. *Cesk Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 1992;41:15-8.
- de Araujo J, Thomazelli LM, Henriques DA, Lautenschlager D, Ometto T, Dutra LM, Aires CC, Favorito S, Durigon EL. Detection of hantavirus in bats from remaining rain forest in São Paulo, Brazil. *BMC Res Notes.* 2012;5:690.
- de Borba L, Delfraro A, Raboni SM, dos Santos CN. First evidence of asymptomatic infection related to the Araucaria (Juquitiba-like) hantavirus. *BMJ Case Rep.* 2013;2013. pii: bcr2013009910.
- de Oliveira RC, Guterres A, Fernandes J, D'Andrea PS, Bonvicino CR, de Lemos ER. Hantavirus reservoirs: current status with an emphasis on data from Brazil. *Viruses.* 2014;6(5):1929-73.
- Dobly A, Cochez C, Goossens E, De Bosschere H, Hansen P, Roels S, Heyman P. Sero-epidemiological study of the presence of hantaviruses in domestic dogs and cats from Belgium. *Res Vet Sci.* 2012;92(2):221-4.
- Douglass RJ, Calisher CH, Wagoner KD, Mills JN. Sin Nombre virus infection of deer mice in Montana: characteristics of newly infected mice, incidence, and temporal pattern of infection. *J Wildl Dis.* 2007;43:12-22.

- Drebot MA, Jones S, Grolla A, Safronetz D, Strong JE, Kobinger G, Lindsay RL. Hantavirus pulmonary syndrome in Canada: An overview of clinical features, diagnostics, epidemiology and prevention. *Can Commun Dis Rep.* 2015;41(6):124-31.
- Duggan JM, Close R, McCann L, Wright D, Keys M, McCarthy N, Mannes T, Walsh A, Charlett A, Brooks TJG. A seroprevalence study to determine the frequency of hantavirus infection in people exposed to wild and pet fancy rats in England. *Epidemiol Infect.* 2017;145(12):2458-65.
- Dzagurova T, Tkachenko E, Slonova R, Ivanov L, Ivanidze E, Markeshin S, Dekonenko A, Niklasson B, Lundkvist Å. Antigenic relationships of hantavirus strains analysed by monoclonal antibodies. *Arch Virol.* 1995;140:1763-73.
- Ehelepola NDB, Basnayake BMLS, Sathkumara SMBY, Kaluphaha KLR. Two atypical cases of hantavirus infections from Sri Lanka. *Case Rep Infect Dis.* 2018;2018:4069862.
- Ermonval M, Baychelier F, Tordo N. What do we know about how hantaviruses interact with their different hosts? *Viruses.* 2016;8. pii: E223.
- Figueiredo LT, Souza WM, Ferrés M, Enria DA. Hantaviruses and cardiopulmonary syndrome in South America. *Virus Res.* 2014;187:43-54.
- Forbes KM, Sironen T, Plyusnin A. Hantavirus maintenance and transmission in reservoir host populations. *Curr Opin Virol.* 2018;28:1-6.
- Gizzi M, Delaere B, Weynand B, Clement J, Maes P, Vergote V, Laenen L, Hjelle B, Verroken A, Dive A, Michaux I, Evrard P, Creytens D, Bulpa P. Another case of "European hantavirus pulmonary syndrome" with severe lung, prior to kidney, involvement, and diagnosed by viral inclusions in lung macrophages. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(10):1341-5.
- Gligic A, Dimkovic N, Xiao SY, Buckle GJ, Jovanovic D, Velimirovic D, Stojanovic R, Obradovic M, Diglisic G, Micic J, Asher DM, LeDuc JW, Yanagihara Gajdusek DC. Belgrade virus: a new hantavirus causing severe hemorrhagic fever with renal syndrome in Yugoslavia. *J Infect Dis.* 1992;166(1):113-20.
- Gozdas HT, Menemenlioğlu D, Coşgun Y, Çelebi G. Bilateral massive pneumonia as an unusual manifestation of Puumala hantavirus infection. *J Postgrad Med.* 2018 Aug 17. [Epub ahead of print]
- Groen J, Gerding M, Koeman JP, Roholl PJ, van Amerongen G, Jordans HG, Niesters HG, Osterhaus AD. A macaque model for hantavirus infection. *J Infect Dis.* 1995;172:38-44.
- Gu SH, Kim YS, Baek LJ, Kurata T, Yanagihara R, Song JW. Lethal disease in infant and juvenile Syrian hamsters experimentally infected with Imjin virus, a newfound crocidurine shrew-borne hantavirus. *Infect Genet Evol.* 2015;36:231-9.
- Guterres A, de Oliveira RC, Fernandes J, Schrago CG, de Lemos ER. Detection of different South American hantaviruses. *Virus Res.* 2015;210:106-13.
- Hardcastle K, Scott D, Safronetz D, Brining DL, Ebihara H, Feldmann H, LaCasse RA. Laguna Negra virus infection causes hantavirus pulmonary syndrome in Turkish hamsters (*Mesocricetus brandti*). *Vet Pathol.* 2016;53(1):182-9.
- Hartline J, Mierek C, Knutson T, Kang C. Hantavirus infection in North America: a clinical review. *Am J Emerg Med.* 2013;31(6):978-82.
- Hautala T, Hautala N, Mähönen SM, Sironen T, Pääkkö E, Karttunen A, Salmela PI, Vainio O, Rytty S, Plyusnin A, Vaheri A, Vapalahti O, Kauma H. Young male patients are at elevated risk of developing serious central nervous system complications during acute Puumala hantavirus infection. *BMC Infect Dis.* 2011;11:217.
- Heinemann P, Tia M, Alabi A, Anon JC, Auste B, et al. Human infections by non-rodent-associated hantaviruses in Africa. *J Infect Dis.* 2016;214(10):1507-11.
- Holmes EC, Zhang YZ. The evolution and emergence of hantaviruses. *Curr Opin Virol.* 2015;10:27-33.
- Houck MA, Qin H, Roberts HR. Hantavirus transmission: potential role of ectoparasites. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2001;1:75-9.
- Huisa BN, Chapin JE, Adair JC. Central nervous system complications following hanta virus (sic) cardiopulmonary syndrome. *J Neurovirol.* 2009;15(2):202-5.
- Huttunen NP, Mäkelä S, Pokka T, Mustonen J, Uhari M. Systematic literature review of symptoms, signs and severity of serologically confirmed nephropathia epidemica in paediatric and adult patients. *Scand J Infect Dis.* 2011;43(6-7):405-10.
- International Committee on Taxonomy of Viruses [ICTV]. *Virus Taxonomy: 2017 Release EC 49, Singapore, July 2017; Email ratified 2018. Orthohantavirus. ICTV; 2018.* Available at: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>. Accessed 24 Sept 2018.
- Jameson LJ, Taori SK, Atkinson B, Levick P, Featherstone CA, van der Burgt G, McCarthy N, Hart J, Osborne JC, Walsh AL, Brooks TJ, Hewson R. Pet rats as a source of hantavirus in England and Wales, 2013. *Euro Surveill.* 2013;18. pii: 20415.
- Jiang H, Zheng X, Wang L, Du H, Wang P, Bai X. Hantavirus infection: a global zoonotic challenge. *Virol Sin.* 2017;32(1):32-43.
- Kallio ER, Voutilainen L, Vapalahti O, Vaheri A, Henttonen H, Koskela E, Mappes T. Endemic hantavirus infection impairs the winter survival of its rodent host. *Ecology.* 2007;88:1911-6.
- Kallio ER, Klingström J, Gustafsson E, Manni T, Vaheri A, Henttonen H, Vapalahti O, Lundkvist A. Prolonged survival of Puumala hantavirus outside the host: evidence for indirect transmission via the environment. *J Gen Virol.* 2006;87:2127-34.
- Kariwa H, Yoshimatsu K, Arikawa J. Hantavirus infection in East Asia. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2007;30:341-56.
- Kelt DA, Van Vuren DH, Hafner MS, Danielson BJ, Kelly MJ. Threat of hantavirus pulmonary syndrome to field biologists working with small mammals. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:1285-7.
- Kerins JL, Koske SE, Kazmierczak J, Austin C, Gowdy K, Dibernardo A; Seoul Virus Working Group; Canadian Seoul Virus Investigation Group (Federal); Canadian Seoul Virus Investigation Group (Provincial); Contributors. Outbreak of Seoul virus among rats and rat owners - United States and Canada, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(4):131-4.
- Kilit TP, Kilit C, Erarslan S. A rare cause of acute pancreatitis: Hantavirus infection. *Acta Gastroenterol Belg.* 2017;80(1):59-61.
- Khaiboullina SF, Morzunov SP, St Jeor SC. Hantaviruses: molecular biology, evolution and pathogenesis. *Curr Mol Med.* 2005;5(8):773-90.

- Klein SL, Calisher CH. Emergence and persistence of hantaviruses. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2007;315:217-52.
- Klempa B, Avsic-Zupanc T, Clement J, Dzagurova TK, Henttonen
- H, Heyman P, Jakab F, Krüger DH, Maes P, Papa A, Tkachenko EA, Ulrich RG, Vapalahti O, Vaheiri A. Complex evolution and epidemiology of Dobrava-Belgrade hantavirus: Definition of genotypes and their characteristics. *Arch Virol*. 2013;158:521-9.
- Klempa B, Meisel H, Ráth S, Bartel J, Ulrich R, Krüger DH. Occurrence of renal and pulmonary syndrome in a region of northeast Germany where Tula hantavirus circulates. *J Clin Microbiol*. 2003;41:4894-7.
- Klempa B, Schütt M, Auste B, Labuda M, Ulrich R, Meisel H, Krüger DH. First molecular identification of human Dobrava virus infection in central Europe. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1322-5.
- Klingström J, Plyusnin A, Vaheiri A, Lundkvist A. Wild-type Puumala hantavirus infection induces cytokines, C-reactive protein, creatinine, and nitric oxide in cynomolgus macaques. *J Virol*. 2002;76:444-9.
- Kruger DH, Figueiredo LT, Song JW, Klempa B. Hantaviruses - globally emerging pathogens. *J Clin Virol*. 2015;64:128-36.
- Kuenzi AJ, Douglass RJ, Bond CW, Calisher CH, Mills JN. Long-term dynamics of Sin Nombre viral RNA and antibody in deer mice in Montana. *J Wildl Dis*. 2005;41(3):473-81.
- Lee JG, Gu SH, Baek LJ, Shin OS, Park KS, Kim HC, Klein TA, Yanagihara R, Song JW. Muju virus, harbored by *Myodes regulus* in Korea, might represent a genetic variant of Puumala virus, the prototype arvicolid rodent-borne hantavirus. *Viruses*. 2014;6(4):1701-14.
- Leighton FA, Artsob HA, Chu MC, Olson JG. A serological survey of rural dogs and cats on the southwestern Canadian prairie for zoonotic pathogens. *Can J Public Health*. 2001;92: 67-71.
- Malecki TM, Jillson, GP Thilsted JP, Elrod J, Torrez-Martinez N, Hjelle B. Serologic survey for hantavirus infection in domestic animals and coyotes from New Mexico and northeastern Arizona. *J Am Vet Med Assoc*. 1998;212: 970-3.
- Malinin OV, Platonov AE. Insufficient efficacy and safety of intravenous ribavirin in treatment of haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(7):514-20.
- Manigold T, Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13937.
- Martinez VP, Bellomo C, San Juan J, Pinna D, Forlenza R, Elder M, Padula PJ. Person-to-person transmission of Andes virus. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1848-53.
- Martinez-Valdebenito C, Calvo M, Vial C, Mansilla R, Marco C, Palma RE, Vial PA, Valdivieso F, Mertz G, Ferrés M. Person-to-person household and nosocomial transmission of Andes hantavirus, Southern Chile, 2011. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(10):1629-36.
- Mattar S, Guzmán C, Figueiredo LT. Diagnosis of hantavirus infection in humans. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(8):939-46.
- McElhinney L, Fooks AR, Featherstone C, Smith R, Morgan D. Hantavirus (Seoul virus) in pet rats: a zoonotic viral threat. *Vet Rec*. 2016;178(7):171-2.
- McElhinney LM, Marston DA, Pounder KC, Goharriz H, Wise EL, et al. High prevalence of Seoul hantavirus in a breeding colony of pet rats. *Epidemiol Infect*. 2017;145(15):3115-24.
- McElroy AK, Bray M, Reed DS, Schmaljohn CS. Andes virus infection of cynomolgus macaques. *J Infect Dis*. 2002;186:1706-12.
- Melo-Silva CR, Maranhão AQ, Nagasse-Sugahara TK, Bisordi I, Suzuki A, Brigido MM. Characterization of hantaviruses circulating in Central Brazil. *Infect Genet Evol*. 2009;9(2):241-7.
- Mertens M, Essbauer SS, Rang A, Schröder J, Spletstoesser WD, Kretzschmar C, Krüger DH, Groschup MH, Mätz-Rensing K, Ulrich RG. Non-human primates in outdoor enclosures: risk for infection with rodent-borne hantaviruses. *Vet Microbiol*. 2011;147(3-4):420-5.
- Mills JN, Amman BR, Glass GE. Ecology of hantaviruses and their hosts in North America. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2010;10(6):563-74.
- Milazzo ML, Cajimat MN, Hanson JD, Bradley RD, Quintana M, Sherman C, Velásquez RT, Fulhorst CF. Catacamas virus, a hantavirus species naturally associated with *Oryzomys couesi* (Coues' oryzomys) in Honduras. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75:1003-10.
- Milazzo ML, Eyzaguirre EJ, Fulhorst CF. Pneumonitis in Syrian golden hamsters (*Mesocricetus auratus*) infected with Rio Mamoré virus (family Bunyaviridae, genus Hantavirus). *Virus Res*. 2014;191:39-44.
- Muranyi W, Bahr U, Zeier M, van der Woude FJ. Hantavirus infection. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3669-79.
- Mustonen J, Outinen T, Laine O, Pörsti I, Vaheiri A, Mäkelä S. Kidney disease in Puumala hantavirus infection. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(5):321-32.
- Németh V, Oldal M, Madal M, Horváth G, Kemenesi G, Dallos B, Bányal K, Jakab F. Molecular characterization of Dobrava and Kurkino genotypes of Dobrava-Belgrade hantavirus detected in Hungary and Northern Croatia. *Virus Genes*. 2013;47:546-9.
- Nowotny N. Serologic studies of domestic cats for potential human pathogenic virus infections from wild rodents [abstract] *Zentralbl Hyg Umweltmed*. 1996;198(5):452-61.
- Nowotny N. The domestic cat: a possible transmitter of viruses from rodents to man. *Lancet* 1994;343: 921.
- Pini N. Hantavirus pulmonary syndrome in Latin America. *Curr Opin Infect Dis*. 2004;17:427-31.
- Puca E, Pilaca A, Pipero P, Kraja D, Puca EY. Hemorrhagic fever with renal syndrome associated with acute pancreatitis. *Virolog Sin*. 2012;27(3):214-7.
- Public Health Agency of Canada (PHAC). Pathogen Safety Data Sheet – hantavirus. Pathogen Regulation Directorate, Public Health Agency of Canada; 2010 Oct. Available at: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment/hantavirus.html>. Accessed 21 Sept 2018.
- Raharinosy V, Olive MM, Andriamiarimanana FM, Andriamandimby SF, Ravalohery JP, Andriamamonjy S, Filippone C, Rakoto DAD, Telfer S, Heraud JM. Geographical distribution and relative risk of Anjozorobe virus (Thailand orthohantavirus) infection in black rats (*Rattus rattus*) in Madagascar. *Virolog J*. 2018;15(1):83.

- Root JJ, Calisher CH, Beaty BJ. Relationships of deer mouse movement, vegetative structure, and prevalence of infection with Sin Nombre virus. *J Wildl Dis.* 1999;35:311-8.
- Sabino-Santos G Jr, Maia FGM, Martins RB, Gagliardi TB, Souza WM, et al. Natural infection of neotropical bats with hantavirus in Brazil. *Sci Rep.* 201;8(1):9018.
- Safronetz D, Haddock E, Feldmann F, Ebihara H, Feldmann H. *In vitro* and *in vivo* activity of ribavirin against Andes virus infection. *PLoS One.* 2011;6(8):e23560.
- Schmaljohn C, Hjelle B. Hantaviruses: A global disease problem. *Emerg Infect Dis.* 1997;3:95-104.
- Schultze D, Lundkvist A, Blauenstein U, Heyman P. Tula virus infection associated with fever and exanthema after a wild rodent bite. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21:304-6.
- Shimizu K, Koma T, Yoshimatsu K, Tsuda Y, Isegawa Y, Arikawa J. Appearance of renal hemorrhage in adult mice after inoculation of patient-derived hantavirus. *Virology.* 2017;14(1):13.
- Sinclair JR, Carroll DS, Montgomery JM, Pavlin B, McCombs K, Mills JN, Comer JA, Ksiazek TG, Rollin PE, Nichol ST, Sanchez AJ, Hutson CL, Bell M, Rooney JA. Two cases of hantavirus pulmonary syndrome in Randolph County, West Virginia: a coincidence of time and place? *Am J Trop Med Hyg.* 2007;76:438-42.
- St Jeor SC. Three-week incubation period for hantavirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:974-5.
- Szabó R. Antiviral therapy and prevention against hantavirus infections. *Acta Virol.* 2017;61(1):3-12.
- Talamonti L, Padula PJ, Canteli MS, Posner F, Marczeski FP, Weller C. Hantavirus pulmonary syndrome: encephalitis caused by virus Andes. *J Neurovirol.* 2011;17(2):189-92.
- Tersago K, Crespin L, Verhagen R, Leirs H. Impact of Puumala virus infection on maturation and survival in bank voles: a capture-mark-recapture analysis. *J Wildl Dis.* 2012;48(1):148-56.
- Vaheri A, Henttonen H, Voutilainen L, Mustonen J, Sironen T, Vapalahti O. Hantavirus infections in Europe and their impact on public health. *Rev Med Virol.* 2013;23(1):35-49.
- Vaheri A, Vapalahti O, Plyusnin A. How to diagnose hantavirus infections and detect them in rodents and insectivores. *Rev Med Virol.* 2008;18:277-88.
- Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheri A. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:653-61.
- Vial PA, Valdivieso F, Calvo M, Rioseco ML, Riquelme R, et al.; Hantavirus Study Group in Chile. A non-randomized multicentre trial of human immune plasma for treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome caused by Andes virus. *Antivir Ther.* 2015;20(4):377-86.
- Vial PA, Valdivieso F, Ferrer M, Riquelme R, Rioseco ML, Calvo M, Castillo C, Díaz R, Scholz L, Cuiza A, Belmar E, Hernandez C, Martinez J, Lee SJ, Mertz GJ; Hantavirus Study Group in Chile. High-dose intravenous methylprednisolone for hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile: a double-blind, randomized controlled clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2013;57(7):943-51.
- Vial PA, Valdivieso F, Mertz G, Castillo C, Belmar E, Delgado I, Tapia M, Ferrés M. Incubation period of hantavirus cardiopulmonary syndrome. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1271-3.
- Vollmar P, Lubnow M, Simon M, Müller T, Bergler T, Alois P, Thoma BR, Essbauer S. Hantavirus cardiopulmonary syndrome due to Puumala virus in Germany. *J Clin Virol.* 2016;84:42-7.
- Voutilainen L, Sironen T, Tonteri E, Bäck AT, Razzauti M, Karlsson M, Wahlström M, Niemimaa J, Henttonen H, Lundkvist Å. Life- long shedding of Puumala hantavirus in wild bank voles (*Myodes glareolus*). *J Gen Virol.* 2015;96(Pt 6):1238-47.
- Watson DC, Sargianou M, Papa A, Chra P, Starakis I, Panos G. Epidemiology of hantavirus infections in humans: a comprehensive, global overview. *Crit Rev Microbiol.* 2014;40(3):261-72.
- Witkowski PT, Klempa B, Ithete NL, Auste B, Mfuno JK, Hoveka J, Mathee S, Preiser W, Kruger DH. Hantaviruses in Africa. *Virus Res.* 2014;187:34-42.
- Wójcik-Fatla A, Zajac V, Knap JP, Dutkiewicz J. Hantavirus RNA not detected in *Ixodes ricinus* ticks. *Ann Agric Environ Med.* 2011;18(2):446-7.
- Won YS, Jeong ES, Park HJ, Lee CH, Nam KH, Kim HC, Hyun BH, Lee SK, Choi YK. Microbiological contamination of laboratory mice and rats in Korea from 1999 to 2003. *Exp Anim.* 2006;55:11-6.
- Xu ZY, Tang YW, Kan LY, Tsai TF. Cats - source of protection or infection? A case-control study of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Am J Epidemiol.* 1987;126:942-8.
- Yanagihara R, Amyx HL, Lee PW, Asher DM, Gibbs CJ, Gajdusek DC. Experimental hantavirus infection in nonhuman primates. *Arch Virol.* 1988;101:125-30.
- Yang Z, Liu Y, Peng Z. Epidemiologic and experimental studies on epidemic haemorrhagic fever virus in pigs [abstract] *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 1998;19:218-20.
- Yang ZQ, Yu SY, Nie J, Chen Q, Li ZF, Liu YX, Zhang JL, Xu JJ, Yu XM, Bu XP, Su JJ, Zhang Y, Tao KH. Prevalence of hemorrhagic fever with renal syndrome virus in domestic pigs: an epidemiological investigation in Shandong province [abstract] *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* 2004;24:1283-6.
- Yu XJ, Tesh RB. The role of mites in the transmission and maintenance of Hantaan virus (Hantavirus: Bunyaviridae). *J Infect Dis.* 2014;210(11):1693-9.
- Zeier M, Handermann M, Bahr U, Rensch B, Müller S, Kehm R, Muranyi W, Darai G. New ecological aspects of hantavirus infection: a change of a paradigm and a challenge of prevention--a review. *Virus Genes.* 2005;30:157-80.
- Zhang YZ. Discovery of hantaviruses in bats and insectivores and the evolution of the genus *Hantavirus*. *Virus Res.* 2014;187:15-21.
- Zhang Y, Zhu J, Deng X. Experimental study on the roles of gasmid mite and chigger mite in the transmission of hemorrhagic fever with renal syndrome virus [abstract] *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2001;22:352-4.
- Zhang Y, Zhu J, Deng XZ, Wu GH, Wang JJ, Zhang JJ, Xing AH, Wu JW. Detection of Hantaan virus from gamasid mite and chigger mite by molecular biological methods [abstract]. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 2003;17:107-11.
- Zhang Y, Zhu J, Tang J, Li X, Wu G. Detection and proliferation of hemorrhagic fever virus in chigger mites [abstract]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 1999;33:98-100.

- Zhang Y, Zhu J, Tao K, Wu G, Guo H, Wang J, Zhang J, Xing A. Proliferation and location of Hantaan virus in gamasid mites and chigger mites, a molecular biological study [abstract]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2002;82:1415-9.
- Zhang YZ, Zou Y, Fu ZF, Plyusnin A. Hantavirus infections in humans and animals, China. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(8):1195-203.
- Zhang YZ, Zou Y, Yan YZ, Hu GW, Yao LS, Du ZS, Jin LZ, Liu YY, Li MH, Chen HX, Fu ZF. Detection of phylogenetically distinct Puumala-like viruses from red-grey vole *Clethrionomys rufocanus* in China. *J Med Virol*. 2007;79(8):1208-18.
- Zou LX, Chen MJ, Sun L. Haemorrhagic fever with renal syndrome: literature review and distribution analysis in China. *Int J Infect Dis*. 2016;43:95-100.

*Link is defunct.