

# Fatores prognósticos associados ao óbito por hantavirose no Brasil, 2007 a 2015

## Prognostic factors associated with death due to hantavirus in Brazil, 2007 to 2015

Lidsy Ximenes Fonseca<sup>1</sup> , Elisabeth Carmen Duarte<sup>2</sup> , Stefan Vilges de Oliveira<sup>3</sup> 

1. Mestre egressa do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil. 2. Docente da Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil. 3. Docente da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG, Brasil.

### Resumo

**Objetivo:** Analisar fatores associados ao óbito por hantavirose no Brasil. **Método:** trata-se de um estudo epidemiológico analítico do tipo caso-controle aninhado em uma coorte de casos contidos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Para a análise bruta univariada, foi realizada regressão logística considerada  $p < 0,20$  e, para análise multivariada, foi realizada regressão logística do tipo stepwise-backwards, adotando  $p < 0,05$ . **Resultados:** foram identificadas associações significativas com maior letalidade por hantavirose para os seguintes grupos: mulheres (Odds Ratio (OR): 1,43 - IC95% 1,02 a 2,00) para indivíduos com escolaridade não informada (OR: 3,86 - IC95% 1,71 a 8,66) e ensino fundamental completo (OR: 3,88 - IC95% 1,51 a 9,96). Moradores da zona urbana (OR: 1,56 - IC95% 1,15 a 2,12), indivíduos com choque e/ou hipotensão (OR: 3,37 - IC95% 2,51 a 4,51), sintomas respiratórios, e indivíduos cujo primeiro atendimento foi realizado com até três dias do início de sintoma (OR: 3,76 - IC95%: 2,51 a 4,51). **Conclusão:** algumas características do paciente podem aumentar as chances de óbito principalmente devido à baixa suspeição clínica e a possível demora na adoção do manejo adequado dos casos. A busca precoce de atenção, além da presença choque, hipotensão e/ou sinais respiratórios podem indicar evolução rápida da doença e maior gravidade.

**Palavras-chave:** Hantavirose. Hantavírus. Letalidade. Óbito. Estudo Caso-controle. Fatores Prognósticos

### Abstract

**Objective:** to analyze factors associated with death from hantavirus in Brazil. **Method:** This is an analytical case-control type epidemiological study nested in a cohort of cases contained in the Notifiable Diseases Information System. For the univariate crude analysis, a logistic regression was performed considering  $p < 0.20$  and for the multivariate analysis, a stepwise-backwards logistic regression was performed, adopting  $p < 0.05$ . **Results:** Significant associations with higher lethality due to hantaviriosis were identified for the following groups: women (Odds Ratio (OR): 1.43 - 95% CI 1.02 to 2.00) for individuals with uninformed schooling (OR: 3.86 - IC95% 1.71 a 8.66) and complete elementary education (OR: 3.88 - 95% CI 1.51 to 9.96). Urban residents (OR: 1.56 - 95% CI 1.15 to 2.12), individuals with shock and / or hypotension (OR: 3.37 - 95% CI 2.51 to 4.51), respiratory symptoms (OR: 3.76 - 95% CI: 2.51 to 4.51), and individuals whose first care was performed within 3 days from the onset of symptoms. **Conclusion:** some characteristics of the patient may increase the chances of death mainly due to the low clinical suspicion and possible delay in adopting appropriate management of cases. The early search for attention, in addition to the presence of shock, hypotension and / or respiratory signs may indicate rapid disease progression and greater severity.

**Keywords:** Hantavirus. Hantavirus, Lethality. Death. Case-control Study. Prognostic Factors.

### INTRODUÇÃO

A hantavirose é uma importante doença zoonótica relacionada à exposição a roedores e a outros pequenos mamíferos (musaranhos, toupeiras e morcegos). O agente etiológico é um hantavírus envelopado pertencente à família Hantaviridae<sup>1</sup>. A infecção no homem pode causar duas formas de doença: febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR), presente na Ásia e na Europa, e síndrome cardiopulmonar de hantavírus (SCPH), presente nas Américas<sup>2,3</sup>.

O início súbito da doença e a sua rápida evolução para insuficiência respiratória e choque, podendo levar à morte, exigem suspeição precoce e manejo oportuno e adequado do paciente. Em situações extremas, o paciente deve ser deslocado para um centro intensivo de tratamento, iniciar oxigenação e estabilizar a pressão arterial. Podem ser necessários intubação

e respirador mecânico, e a reposição hídrica deve ser controlada para evitar o agravamento do edema pulmonar<sup>4-6</sup>.

Sua apresentação clínica e letalidade podem variar quanto à linhagem do vírus, além de estar relacionadas a outros fatores, como dificuldade diagnóstica. São prováveis fatores prognósticos para a evolução para o óbito do paciente com hantavirose a idade, o sexo, a resposta imune humoral, os fatores genéticos, os achados clínicos e laboratoriais do paciente, a necessidade e o acesso à ventilação mecânica, o tipo de tratamento antiviral e a imunoterapia administrados ao paciente<sup>5,7,8</sup>.

No Brasil, no período de 1993 a 2006, a taxa média anual de letalidade por hantavirose foi de 39,3%<sup>5</sup>, sendo essa semelhante à observada nos anos de 2012 a 2014 (35,7%), período em que

**Correspondente:** Lidsy Ximenes Fonseca. Endereço: SGAN 911 modulo F bloco C apto 209. CEP: 70790-110. E-mail: lidsy.ximenes@gmail.com  
Recebido em: 28 Jan 2019; Revisado em: 26 Mar 2020; Aceito em: 11 Maio 2020

## 2 Fatores prognósticos associados ao óbito por hantavirose no Brasil

aumentou a detecção de casos<sup>9</sup>.

Poucos estudos se valeram de uma série temporal relativamente longa em anos recentes para analisar a mortalidade por hantavirose no Brasil. Este estudo tem por objetivo analisar os fatores de risco associados ao óbito em indivíduos com hantavirose no Brasil, analisando dados de 2007 a 2015.

### MÉTODOS

Trata-se de um estudo epidemiológico analítico do tipo caso-controle aninhado em uma coorte de casos de hantavirose acompanhados pelo Sistema de Vigilância da doença do Brasil. O estudo tem como variável de desfecho o óbito por hantavirose. A população do estudo é a coorte de indivíduos que foram confirmados por meio de testes laboratoriais específicos para a hantavirose e foram notificados ao Sistema de vigilância da doença durante os anos de 2007 a 2015. Paciente confirmado laboratorialmente é aquele que tem a clínica e epidemiologia compatíveis com a doença e apresentou resultado reagente à detecção de anticorpos IgM pela metodologia ELISA.

“Casos” e “controles” são, respectivamente, indivíduos dessa coorte, cujos quadros evoluíram ou não para óbito e foram assim registrados na investigação no Sistema de Vigilância da Hantavirose.

A fonte de dados para o estudo foi obtida por meio do banco de dados secundários do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan. É um sistema de abrangência nacional que é alimentado, principalmente, pela notificação e investigação de casos de doenças e agravos presentes na lista nacional de doenças de notificação compulsória, entre elas, a hantavirose<sup>10</sup>.

As variáveis independentes selecionadas para o estudo foram agrupadas em três categorias: i) sociodemográficas, ii) período e local de residência e infecção, iii) clínicas e de manejo do paciente. As variáveis estudadas são resumidamente descritas a seguir: variáveis sociodemográficas: sexo, idade e escolaridade.

Variáveis relativas ao período e ao local de residência e infecção: zona de residência, zona provável de infecção, autoctonia em relação ao município de residência, região provável de infecção, ano de início de sintoma e mês de início de sintoma.

Variáveis relativas à clínica e ao manejo do paciente: realização e resultado de radiografia, internação do paciente, utilização de recursos hospitalares, choque e/ou hipotensão, dispneia e/ou insuficiência respiratória e/ou infiltrado difuso e/ou uso de respirador mecânico e tempo para procura de atendimento.

Todas as variáveis foram categorizadas, e suas categorias foram avaliadas e, se necessário, redefinidas a depender de sua distribuição e associação com o desfecho de interesse (óbito por hantavirose) como segue.

Escolaridade possui cinco categorias assim definidas: menores de 20 anos de idade (por não terem tido oportunidade de completar os estudos), analfabeto ou fundamental incompleto, ensino médio (completo ou incompleto) e superior (completo ou incompleto) e não informados (somente adultos).

Região provável de infecção: quatro regiões brasileiras, porém foram agregados os casos da região Norte e Nordeste por conter baixo quantitativo sem poder de análise de forma independente.

Quadrimestres de início de sintoma em categorias assim definidas: janeiro a abril, maio a agosto e setembro a dezembro.

Fatores clínicos e hospitalares: os sinais e os sintomas escolhidos para a análise foram separados em dois grupos, sendo o primeiro choque e/ou hipotensão, sendo positivo para indivíduos que apresentaram um ou dois sinais. O segundo grupo é composto por sinais e sintomas respiratórios, sendo positivo para indivíduos que apresentaram todos ou, pelo menos, um dos seguintes sinais: dispneia e/ou insuficiência respiratória e/ou infiltrado pulmonar difuso e/ou referiu utilização de respirador mecânico.

Tempo para procura de atendimento: a variável foi calculada por meio da diferença entre as datas de início de sintoma e de primeiro atendimento. O resultado menor que 0 e maior que 20 foram considerados “não informados” (missing) para a análise, por indicarem erros no banco de dados.

Foi realizada a descrição das variáveis explicativas e definidas/ajustadas as categorizações. Análise de regressão logística foi utilizada para avaliar as associações entre as variáveis explicativas (independentes) selecionadas e o desfecho de interesse: óbito por hantavirose (sim, 1; não, 0). Para a análise bruta univariada, foi realizada a regressão logística para a seleção das potenciais variáveis explicativas associadas ao óbito por hantavirose, em que foi considerado como elegível para o modelo multivariado as variáveis com  $p < 0,20$ .

Essas variáveis foram incluídas em um modelo para regressão logística múltiplo, e, utilizando o método de escolha das variáveis tipo stepwise-backwards, foi definido o modelo final ajustado. Nesta etapa, a significância de  $p < 0,05$  foi adotada. A análise foi realizada com auxílio do software STATA SE versão 11.

### Aspectos éticos

O estudo foi realizado com dados secundários de acesso livre, sem qualquer dado e informação que pudesse identificar os indivíduos. Dessa forma, a Resolução nº 510/2016, que regulamenta as questões éticas da pesquisa com seres humanos no Brasil, isenta do registro e avaliação desse tipo de pesquisa pelo sistema CEP/CONEP (Art.1º). O presente estudo recebeu autorização prévia ao Ministério da Saúde para acesso aos bancos de dados utilizados em suas análises.

**RESULTADOS**

No período de 2007 a 2015, foram confirmados 1060 casos de hantavirose no Brasil, desses 410 foram a óbito pela doença. As maiores taxas de letalidade foram encontradas para as mulheres (42,8%), para indivíduos com menos de 10 anos de idade (50,0%), e para indivíduos com escolaridade não informada (49,6%) ou ensino fundamental completo (48,4%), não moradores da zona rural (zona urbana: 45,6% e zona periurbana: 44,4%), cuja zona provável de infecção tenha

sido a região periurbana (50,0%). Além disso, indivíduos que apresentaram choque e/ou hipotensão (57,0%) ou aqueles que demonstraram sinais e sintomas respiratórios, ou que necessitaram de aparelho respiratório (44,5%) apresentam, marcadamente, maior taxa de letalidade do que indivíduos sem essas características. Os indivíduos que procuraram o primeiro atendimento com até três dias do início de sintoma apresentam uma letalidade maior (45,5%) do que aqueles que tardaram em buscar esse atendimento para além de três dias (tabela 1).

**Tabela 1.** Número de casos, óbitos e letalidade por hantavirose, segundo características do paciente e da ocorrência da doença - Brasil, 2007 a 2015.

| Variável                                    | Nº casos | Nº óbitos | % óbitos |
|---|----------|-----------|----------|
| <b>Sexo (N=1004)</b>                        |          |           |          |
| Masculino                                   | 757      | 300       | 39,6     |
| Feminino                                    | 257      | 110       | 42,8     |
| <b>Idade (N=1004)</b>                       |          |           |          |
| <10 anos                                    | 24       | 12        | 50,0     |
| 10 a 39 anos                                | 627      | 249       | 39,7     |
| 40 a 59 anos                                | 308      | 129       | 41,9     |
| 60 ou mais                                  | 45       | 20        | 44,4     |
| <b>Escolaridade (N=718)</b>                 |          |           |          |
| <20 anos de idade                           | 123      | 50        | 40,7     |
| Analfabeto ou fundamental incompleto        | 330      | 120       | 36,4     |
| Ensino fundamental completo                 | 62       | 30        | 48,4     |
| Ensino médio (completo ou incompleto)       | 157      | 58        | 36,9     |
| Superior (completo ou incompleto)           | 46       | 10        | 21,7     |
| Não informado (adultos)                     | 286      | 142       | 49,6     |
| <b>Zona de residência (N= 977)</b>          |          |           |          |
| Rural                                       | 435      | 149       | 34,3     |
| Periurbana                                  | 18       | 8         | 44,4     |
| Urbana                                      | 524      | 239       | 45,6     |
| <b>Zona provável de infecção (N=892)</b>    |          |           |          |
| Rural                                       | 722      | 288       | 39,9     |
| Periurbana                                  | 56       | 28        | 50,0     |
| Urbana                                      | 114      | 45        | 39,5     |
| <b>Autoctonia (N=889)</b>                   |          |           |          |
| Não   | 149      | 62        | 41,6     |
| Sim   | 740      | 297       | 40,1     |
| <b>Região Provável de infecção (N=1004)</b> |          |           |          |
| Norte e Nordeste                            | 174      | 78        | 44,8     |
| Sudeste                                     | 245      | 112       | 45,7     |
| Sul   | 301      | 98        | 32,6     |
| Centro-oeste                                | 284      | 122       | 43%      |

| Variável   | Nº casos | Nº óbitos | % óbitos |
|--|----------|-----------|----------|
| <b>Ano de início de sintoma (N=1004)</b>                                   |          |           |          |
| 2007   | 108      | 38        | 35,5     |
| 2008   | 106      | 47        | 44,3     |
| 2009   | 130      | 44        | 33,8     |
| 2010   | 159      | 61        | 38,4     |
| 2011   | 113      | 59        | 52,2     |
| 2012   | 93       | 38        | 40,9     |
| 2013   | 123      | 55        | 44,7     |
| 2014   | 80       | 34        | 42,5     |
| 2015   | 92       | 34        | 37,0     |
| <b>Mês de início de sintoma (N=1004)</b>                                   |          |           |          |
| Janeiro a abril  | 335      | 143       | 42,7     |
| Maio a agosto  | 366      | 148       | 40,4     |
| Setembro a dezembro  | 303      | 119       | 39,3     |
| <b>Fatores clínicos e hospitalares</b>                                     |          |           |          |
| <b>Choque e/ou Hipotensão</b>  |          |           |          |
| Sim  | 458      | 264       | 57,6     |
| Não  | 546      | 146       | 26,8     |
| <b>Sinais e Sintomas Respiratórios</b>                                     |          |           |          |
| Sim  | 885      | 394       | 44,5     |
| Não  | 119      | 16        | 13,4     |
| <b>Tempo para procura do atendimento (em relação ao início do sintoma)</b> |          |           |          |
| 0 a 3 dias   | 596      | 271       | 45,5     |
| 4 a 7 dias   | 281      | 102       | 36,3     |
| 8 a 19 dias  | 59,0     | 17        | 28,8     |

Na análise bruta, foram selecionadas as seguintes variáveis ( $p < 0,20$ ): sexo ( $p = 0,17$ ), escolaridade ( $p < 0,01$ ), zona de residência ( $p = 0,02$ ), região provável de infecção ( $p < 0,01$ ), choque e/ou hipotensão ( $p < 0,01$ ), sinais e sintomas respiratórios ( $p < 0,01$ ) e tempo para procura de atendimento ( $p < 0,01$ ) (Tabela 2).

Na análise ajustada, foi identificado que mulheres possuem mais chances de morte (OR: 1,43 - IC95% 1,02 a 2,00) que homens e indivíduos adultos com escolaridade não informada (OR: 3,86 - IC95% 1,71 a 8,66) e com ensino fundamental (OR: 3,88 - IC95% 1,51 a 9,96) têm mais chance de morrer em relação

a quem possui ensino superior completo ou incompleto. Em relação à zona de residência, a maior chance de o indivíduo evoluir para óbito está entre moradores da zona urbana (OR: 1,56 - IC95% 1,15 a 2,12) em relação aos que moram na zona rural. Além disso, o quadro daqueles indivíduos que apresentaram choque e/ou hipotensão (OR: 3,37 - IC95% 2,51 a 4,51) ou sinais e sintomas respiratórios (OR: 3,76 - IC95%: 2,51 a 4,51) têm maior chance de evoluir para óbito do que os que não apresentaram essas características clínicas. Finalmente, observou-se certo gradiente de aumento de chance de morte por hantavirose à medida que diminui o tempo (em dias) para a procura de atendimento ( $p < 0,01$ ) (Tabela 2).

**Tabela 2.** Fatores associados ao óbito por hantavirose - Brasil, 2007 a 2015.

| Variáveis       | Análise Bruta |             |         | Análise Ajustada |             |         |
|-----------------|---------------|-------------|---------|------------------|-------------|---------|
|                 | OR            | IC 95%      | p valor | OR               | IC 95%      | p valor |
| Sexo (N=1004)   |               |             | 0,17    |                  |             | 0,04    |
| Masculino (ref) | 1,00          |             |         |                  |             |         |
| Feminino        | 1,22          | 0,96 a 1,64 |         | 1,43             | 1,02 a 2,00 |         |

5 Fatores prognósticos associados ao óbito por hantavirose no Brasil

| Variáveis                               | Análise Bruta |             |         | Análise Ajustada |             |         |
|---|---------------|-------------|---------|------------------|-------------|---------|
|   | OR            | IC 95%      | p valor | OR               | IC 95%      | p valor |
| Idade (N=1004)                          |               |             | 0,67    |                  |             |         |
| <10 anos                                | 1,52          | 0,68 a 3,44 |         |                  |             |         |
| 10 a 39 anos (ref)                      | 1,00          |             |         |                  |             |         |
| 40 a 59 anos                            | 1,09          | 0,83 a 1,45 |         |                  |             |         |
| 60 ou mais                              | 1,21          | 0,66 a 2,23 |         |                  |             |         |
| Escolaridade (N=718)                    |               |             | <0,01   | <0,01            |             |         |
| <20 anos de idade                       | 2,11          | 0,98 a 4,56 |         | 2,72             | 1,14 a 6,50 | 0,12    |
| Analfabeto ou fundamental incompleto    | 3,37          | 1,43 a 7,98 |         | 2,31             | 1,03 a 5,20 | 0,01    |
| Ensino fundamental completo             | 2,06          | 0,99 a 4,30 |         | 3,88             | 1,51 a 9,96 | 0,04    |
| Ensino médio (completo ou incompleto)   | 2,47          | 1,12 a 5,42 |         | 1,93             | 0,84 a 4,47 | 0,03    |
| Superior (completa ou incompleto) (ref) | 1,00          |             |         | 1,00             |             |         |
| Não informado (adultos)                 | 3,55          | 1,70 a 7,43 |         | 3,86             | 1,71 a 8,66 | <0,01   |
| Zona de residência (N= 977)             |               |             | 0,02    |                  |             |         |
| Rural (ref)                             | 1,00          |             |         | 1,00             |             |         |
| Periurbana                              | 1,00          | 0,60 a 4,00 |         | 1,70             | 0,55 a 5,21 | 0,36    |
| Urbana                                  | 1,61          | 1,24 a 2,10 |         | 1,56             | 1,15 a 2,12 | 0,00    |
| Zona provável de infecção (N=892)       |               | 0,33        |         |                  |             |         |
| Rural (ref)                             | 1,00          |             |         |                  |             |         |
| Periurbana                              | 1,51          | 0,88 a 2,60 |         |                  |             |         |
| Urbana                                  | 0,98          | 0,66 a 1,48 |         |                  |             |         |
| Autoctonia (N=889)                      |               |             | 0,74    |                  |             |         |
| Não (ref)                               | 1,00          |             |         |                  |             |         |
| Sim                                     | 0,94          | 0,66 a 1,34 |         |                  |             |         |
| Região Provável de infecção (N=1004)    | <0,01         |             |         |                  |             |         |
| Norte e Nordeste (ref)                  |               |             |         |                  |             |         |
| Sudeste                                 | 1,04          | 0,70 a 1,53 |         |                  |             |         |
| Sul                                     | 0,59          | 0,40 a 0,87 |         |                  |             |         |
| Centro-oeste                            | 0,93          | 0,63 a 1,30 |         |                  |             |         |
| Ano de início de sintoma (N=1004)       |               | 0,14        |         |                  |             |         |
| 2007 (ref)                              |               |             |         |                  |             |         |
| 2008                                    | 1,47          | 0,85 a 2,54 |         |                  |             |         |
| 2009                                    | 0,94          | 0,55 a 1,61 |         |                  |             |         |
| 2010                                    | 1,15          | 0,69 a 1,91 |         |                  |             |         |
| 2011                                    | 2,01          | 1,17 a 3,4  |         |                  |             |         |
| 2012                                    | 1,28          | 0,72 a 2,25 |         |                  |             |         |
| 2013                                    | 1,49          | 0,88 a 2,53 |         |                  |             |         |
| 2014                                    | 1,36          | 0,75 a 2,46 |         |                  |             |         |
| 2015                                    | 1,08          | 0,61 a 1,20 |         |                  |             |         |
| Mês de início de sintoma (N=1004)       |               | 0,67        |         |                  |             |         |
| Janeiro a abril                         | 1,15          | 0,84 a 1,58 |         |                  |             |         |
| Maio a agosto                           | 1,05          | 0,77 a 1,43 |         |                  |             |         |
| Setembro a dezembro (ref)               | 1,00          |             |         |                  |             |         |

| Variáveis   | Análise Bruta |             |         | Análise Ajustada |             |         |
|---|---------------|-------------|---------|------------------|-------------|---------|
|   | OR            | IC 95%      | p valor | OR               | IC 95%      | p valor |
| Fatores clínicos e hospitalares                               |               |             |         |                  |             |         |
| Choque e/ou Hipotensão  |               |             | <0,01   |                  |             | <0,01   |
| Sim   | 3,73          | 2,86 a 1,86 |         | 3,37             | 2,51 a 4,51 |         |
| Não   | 1,00          |             |         | 1,00             |             |         |
| Sinais e Sintomas Respiratórios                               |               |             |         |                  |             |         |
| Sim   | 5,17          | 3,00 a 8,89 | <0,01   | 3,76             | 2,51 a 4,51 | <0,01   |
| Não   | 1,00          |             |         | 1,00             |             |         |
| Oportunidade de atendimento (em relação ao início do sintoma) |               |             |         |                  |             |         |
| 0 a 3 dias  | 1,41          | 0,76 a 2,60 | <0,01   | 1,62             | 0,84 a 3,13 | 0,15    |
| 4 a 7 dias  | 2,07          | 1,14 a 3,70 |         | 1,09             | 0,55 a 2,16 | 0,81    |
| 8 a 19 dias (ref)   | 1,00          |             |         | 1,00             |             |         |

Nota: Regressão logística uni e multivariada

## DISCUSSÃO

O paciente de hantavirose no Brasil se caracteriza por ser, principalmente, homens em idade produtiva, sobretudo com baixa escolaridade (ou escolaridade não informada), e que, provavelmente, adquiriu a doença em zona rural e em seu próprio município de residência (autoctonia). Esse perfil coincide com o conhecimento atual de maior exposição a fatores de risco para a incidência de hantavirose, tanto relativos ao trabalho em áreas rurais do Brasil, como relativo a características da pessoa que mais se expõe a esses ambientes<sup>11-13</sup>.

A série histórica (2007 a 2015) de casos de hantavirose confirmados no Brasil aponta para uma endemia persistente, mantendo cerca de 80 (2014) a 159 (2010) casos por ano, com discreta tendência de decréscimo no período de análise, porém, aparentemente, não sustentável. Além disso, a incidência de hantavirose é sabidamente associada às oscilações na população de roedores, duração das estações chuvosas, sustentabilidade e qualidade da vigilância e controle da doença, sazonalidade de fatores individuais de exposição do homem aos reservatórios animais associados à cadeia produtiva (por exemplo associados a períodos de colheita), entre outros fatores já descritos na literatura<sup>13,14</sup>.

No período de análise, 410 óbitos foram notificados entre os casos confirmados de hantavirose no Brasil, com uma letalidade geral de 38,7%, que variou de 33% a 52% no período.

Entre os fatores associados de forma independente à chance de morrer por hantavirose no Brasil, foi identificado o sexo feminino. Resultado semelhante foi encontrado por Willemann & Oliveira<sup>7</sup> para o Brasil com análise bruta em um estudo caso-controle para o período de 2007 a 2010. Neste estudo, o sexo masculino foi, também, identificado como um fator de proteção em relação ao óbito para hantavirose. De maneira semelhante, também Menezes et al<sup>15</sup> em análises de casos do estado de Goiás (Brasil), Jonsson et al<sup>2</sup> assim como Kaya et al<sup>8</sup>, em artigos

de revisão, encontraram resultados que apontam o sexo feminino como fator prognóstico desfavorável entre casos de hantavirose. Com estes dados, infere-se que o risco de morrer é menor em homens, pois as exposições mais frequentes aos fatores de risco, os levam a pensar na doença e procurar a assistência médica, que faz a suspeita clínica e epidemiológica correta. Ao contrário, mulheres tem menos exposição a fatores de risco, então quando se infectam, a suspeita acaba sendo menor e não ocorre a procura ao atendimento médico de forma oportuna, conseqüentemente evoluindo para o óbito. Essa associação pode, possivelmente, ser explicada pela ocorrência de menor exposição; portanto, menor incidência de hantavirose entre as mulheres. Esse fato, contribuiria para a falta da suspeita clínica da doença nesse grupo, favorecendo o diagnóstico tardio, o agravamento do quadro clínico e a maior probabilidade de evolução para o óbito.

Outro fator prognóstico desfavorável identificado neste estudo foi, entre os indivíduos adultos, ter baixa escolaridade (fundamental completo ou inferior) ou escolaridade não informada no momento da notificação do caso. A maior chance de morrer desses grupos (comparada àqueles com ensino superior completo) caracteriza uma população de baixa renda, com precário acesso a serviços de saúde em geral, e, particularmente, de adequada qualidade para prevenção do óbito por hantavirose. O agravamento do quadro da doença irá demandar tecnologias adequadas para o manejo do paciente, incluindo UTI, respiradores, entre outras; tecnologias que podem não ter adequada cobertura em serviços de saúde públicos.

A idade do paciente não foi fator prognóstico associado ao óbito por hantavirose neste estudo. No entanto, na análise univariada, vale mencionar que crianças menores de 10 anos foi o grupo com maior chance de mortalidade quando comparado ao de 10 a 39 anos, embora sem significância estatística.

De forma coerente, quando na variável de “escolaridade” se estabelece uma categoria para os indivíduos jovens (<20 anos), eles apresentam maior chance de óbito por hantavirose quando comparados à categoria de referência (adultos com ensino superior completo ou incompleto). Novamente, em grupos mais jovens, a exposição a atividades ocupacionais ou recreativas de risco poderia não ser investigada, e a suspeição clínica seria comprometida permitindo a evolução desfavorável do caso<sup>7,11,15</sup>. Dessa forma, programas educativos sobre essa zoonose, poderiam ser desenvolvidos nas escolas das áreas endêmicas, buscando assim reduzir o impacto da doença nas populações mais jovens.

Neste estudo, residir em zona urbana foi fator prognóstico desfavorável para óbito por hantavirose, que é uma doença predominantemente rural, ligada às ocupações relacionadas ao campo, executadas frequentemente em locais de risco para a doença<sup>16,17</sup>. A densidade populacional de roedores nesses ambientes é usualmente alta e representa um risco significativo para os trabalhadores agrícolas, especialmente em áreas endêmicas e em certas estações do ano<sup>18</sup>. Também é importante destacar o papel das ações antrópicas nas modificações ambientais e o impacto nas áreas rurais “urbanizadas”, que são invadidas por roedores silvestres na procura de alimentação<sup>19,20</sup>.

Por ter essa característica predominante, em locais em que a doença é endêmica e com atividades rurais frequentes, supõe-se que a doença é mais conhecida e mais rapidamente diagnosticada. Na ausência de relato e observação desse perfil e tipo de exposição, a suspeição clínica e epidemiológica pode ser comprometida. Fato que corrobora com o resultado encontrado neste estudo em que residentes da zona urbana têm maior chance de morrer por hantavirose no Brasil. Resultado semelhante (residir em área rural como fator protetor contra o óbito) foi encontrado por Willemann & Oliveira<sup>7</sup> para região Sudeste do Brasil.

Neste estudo, os indivíduos que apresentaram choque, hipotensão e/ou dificuldades respiratórias possuem maior chance de morrer quando comparados aos que não apresentaram. Podem ser levantadas várias hipóteses para esses achados. Inicialmente, é possível supor que esses achados registrados na notificação do caso não sejam referentes ao momento do diagnóstico. De fato, autores apontam que indivíduos que apresentam tosse, dispneia, taquicardia e hipotensão, geralmente estão em uma fase mais avançada da doença<sup>20</sup>. Por outro lado, a doença pode variar de acordo com o vírus e ter evolução mais rápida ou mais lenta. Nas infecções que evoluem para a fase cardiopulmonar, na qual o edema pulmonar aparece rapidamente, o choque cardiogênico é a principal causa da morte<sup>21,22</sup>. Em estudo semelhante, Kaya et al<sup>8</sup> mostram que a presença de dificuldade respiratória, a necessidade de ventilação mecânica, a presença de dispneia e hemoconcentração na hantavirose são os principais fatores prognósticos associados à morte. Outras hipóteses que podem ser sugeridas para esses achados são a falta de importância

aos primeiros sinais e sintomas da doença (tanto por parte do paciente, quanto por parte dos profissionais de saúde), a dificuldade do acesso à assistência médica, além do diagnóstico inadequado, pois podem permitir que o paciente chegue ao serviço de saúde em um estágio avançado da doença e colaborar com a impossibilidade de reversão do quadro clínico. A associação entre buscar ajuda médica até o 3º dia a partir do início do sintoma e o óbito por hantavirose encontrada no presente estudo, sugere que essas pessoas, possivelmente, estavam com a doença já em estágio avançado indicando, sua rápida evolução. Já aqueles que esperam mais para ir ao médico, estavam, possivelmente, com sinais e sintomas mais brandos. De fato, a doença pode ter uma evolução muito rápida em alguns casos. Por exemplo, uma característica da hantavirose é o desenvolvimento fulminante da falha respiratória, seguida por choque. Devido ao início e progressão rápida da doença, a maioria dos óbitos pode ocorrer durante as primeiras 48h<sup>6,23</sup>. Essa variável pode ser considerada; portanto, mais uma proxy de rápida evolução e gravidade da doença, do que um indicativo de oportunidade de diagnóstico precoce. É importante destacar que, embora a busca de atenção tenha ocorrido em período tão curto de aparecimento dos primeiros sintomas, em muitos casos, o óbito não pode ser evitado.

Algumas limitações devem ser consideradas no presente estudo com a utilização de dados secundários, os quais estão sujeitos a problemas de completude e subnotificação. No entanto, por ser doença aguda que, usualmente, demanda internação, acredita-se que a subnotificação de casos seja minimizada. A doença hantavirose é uma de rápida evolução. Muitos indivíduos que morreram no Brasil, no período de estudo, podem ter informações omitidas devido à suspeição tardia e a notificação do caso após o óbito.

Este estudo analisou os fatores associados ao óbito por hantavirose, demonstrando que algumas características do paciente (sexo feminino, baixa escolaridade, idade < 20 anos e ser morador de zona urbana) podem aumentar as chances de óbito, principalmente, devido à baixa suspeição clínica e à possível demora na adoção do manejo adequado dos casos. Além disso, a busca precoce de atenção, além da presença de alguns sinais e sintomas, como choque, hipotensão e/ou sinais respiratórios podem indicar evolução rápida da doença e maior gravidade no momento do contato com os serviços de saúde, associando-se à maior letalidade.

Esses resultados poderão subsidiar ações de aprimoramento da vigilância do óbito por hantavirose mediante a melhoria no algoritmo de suspeição de caso para instituição precoce do manejo do paciente, assim como possível revisão da definição de caso suspeito para hantavirose. Adicionalmente, as hipóteses levantadas podem subsidiar estudos específicos para diferentes regiões e localidades do país, em particular, identificando espaços de aprimoramento da atenção ao caso de hantavirose no Brasil com vistas à redução de sua letalidade.

## REFERÊNCIAS

1. Abudurexiti A, Adkins S, Alioto D, Alkhovsky SV, Avšič-Županc T, Ballinger MJ, et al. Taxonomy of the order Bunyavirales: update 2019. *Arch Virol* [Internet]. 2019 Jul [acesso 2020 Jun 18]; 164(7):1949–1965. doi: 10.1007/s00705-019-04253-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31065850/>.
2. Jonsson CB, Figueiredo LTM, Vapalahti O. A Global Perspective on Hantavirus Ecology, Epidemiology, and Disease. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2010 Abr. 01 [acesso 10 de fevereiro 2016]; 23(2): 412–41. Disponível em: <http://cmr.asm.org/cgi/doi/10.1128/CMR.00062-09>.
3. Kruger DH, Figueiredo LTM, Song JW, Klempa B. Hantaviruses-Globally emerging pathogens. *J Clin Virol* [Internet]. 2015 [acesso 10 de fevereiro 2016]; 64: 128–36. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1386653214003722>. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2014.08.033>.
4. Figueiredo LTM, Souza WM de, Ferrés M, Enria DA. Hantaviruses and cardiopulmonary syndrome in South America. *Virus Res* [Internet]. 2014 [acesso 10 de fevereiro 2016]; 187: 43–54. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24508343>. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2014.01.015>.
5. Elkhoury MR, Mendes WS, Waldman EA, Dias JP, Carmoe EH, Vasconcelos PFC. Hantavirus pulmonary syndrome: prognostic factors for death in reported cases in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2012 Maio [acesso 13 de dezembro 2015]; 106(5): 298–302. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/224750440>. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2012.01.002>.
6. Campos GM, Borges AA, Badra SJ, Figueiredo GG, Souza RLM de, Moreli ML, et al. [Pulmonary and cardiovascular syndrome due to hantavirus: clinical aspects of an emerging disease in southeastern Brazil]. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2009 [acesso 13 de dezembro 2015]; 42(3): 282–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19684976>.
7. Willemann MCA, Oliveira SV de. Risk factors associated with hantaviruses fatality: a regional analysis from a case-control study in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2014 Jan [acesso 13 de dezembro 2015]; 47(1): 47–51. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822014000100047&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822014000100047&lng=en&nrm=iso&tlng=en).
8. Kaya S. [Prognostic factors in hantavirus infections]. *Mikrobiyol Bul* [Internet]. 2014 Jan [acesso 13 de dezembro 2015]; 48(1): 179–87. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24506730>.
9. Ministério da Saúde [BR]. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Secretaria de Vigilância em Saúde. Hantavirose: análise dos dados epidemiológicos de 2010 a 2014 [Internet]. *Inf. Epidemiol*. 2014 [acesso 26 de outubro 2016]. p. 3. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/20/Informe-epidemiol-gico-hantavirose.pdf>.
10. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria no 204, de 17 de Fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*. 2016 Fev. 17. p. 1689–99.
11. Oliveira SV, Fonseca LX, Silva PMRB, Pereira SV, Caldas EP de. Análise do perfil epidemiológico da hantavirose no Brasil no período de 2007 a 2012. *Rev Patol Trop* [Internet]. 2014 Jul [acesso 13 de dezembro 2015]; 43(2):131–42. Disponível em: <http://www.revistas.ufg.br/index.php/iptsp/article/view/31115>.
12. Oliveira SV, Fonseca LX, de Araújo Vilges KM, Maniglia FVP, Pereira SVC, de Caldas EP, et al. Vulnerability of Brazilian municipalities to hantavirus infections based on multi-criteria decision analysis. *Emerg Themes Epidemiol* [Internet]. 2015 [acesso 15 de outubro 2016]; 12: 15. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4590690&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
13. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Vigilância, prevenção e controle das hantaviruses. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2013 [acesso 07 de março 2016]. 94 p. Disponível em: [www.saude.gov.br/datasus](http://www.saude.gov.br/datasus).
14. Ministério da Saúde [BR]. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de controle de roedores. [Internet]. 2002 [acesso 07 março 2016]; 132. Disponível em: [http://www.sbpbrasil.org/revista/edicoes/7\\_2/rodrigues.pdf](http://www.sbpbrasil.org/revista/edicoes/7_2/rodrigues.pdf).
15. Menezes HR, Moreli ML, Sousa ALL, Costa VG, Menezes HR, Moreli ML, et al. Estudo transversal da letalidade da hantavirose no estado de Goiás, 2007-2013\*. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2016 Set [acesso 10 de dezembro 2015]; 25(3): 519–30. Disponível em: [http://www.iec.pa.gov.br/template\\_doi\\_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742016000300519&scielo=S1679-49742016000300519](http://www.iec.pa.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742016000300519&scielo=S1679-49742016000300519).
16. Rosa EST, Lemos ERS, Medeiros DBA, Simith DB, Pereira AS, Elkhoury MR, et al. Hantaviruses and Hantavirus Pulmonary Syndrome, Maranhão, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2010 Dez; 16(12): 1952–5. doi: 10.3201/eid1612.100418.
17. 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* [Internet]. 2014 [acesso 15 de outubro 2016]; 40(3): 261–72. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23607444>.
18. Crowcroft NS, Infuso A, Ilef D, Le Guenno B, Desenclos J-C, Loock F Van, et al. Risk factors for human hantavirus infection: Franco-Belgian collaborative case-control study during 1995-6 epidemic. *Br Med Journal*. 1999; 318(7200):1737–8.
19. Santos JP, Steinke ET, García-Zapata MTA. Land use and occupation and hantavirus dissemination in the São Sebastião region, Federal District: 2004-2008. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011; 44(1)53–57.
20. Santos JP, Steinke VA, de Oliveira SV, García-Zapata MTA. Espaço e doença: mudanças antrópicas e a hantavirose. *Hygeia*. 2016; 12(22)1–2.
21. Manigold T, Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2014 Mar [acesso 07 de março 2016]; 144: 1–10. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24652684>. doi: <http://doi.emh.ch/smw.2014.13937>.
22. Talamonti L, Padula PJ, Canteli MS, Posner F, Marczeski FP. Hantavirus pulmonary syndrome: encephalitis caused by virus Andes. 2011 Abr; 17(2): 189–92. doi: 10.1007/s13365-010-0011-4.
23. Castillo C, Naranjo J, Sepulveda A, Ossa G, Levy H. Hantavirus Pulmonary Syndrome Due to Andes Virus in Temuco, Chile: Clinical Experience With 16 Adults. *Am Coll Chest Physicians*. 2001 Ago; 120(2):549–54. doi: 10.1378/chest.120.2.548.

## Como citar este artigo/How to cite this article:

Fonseca LX, Duarte EC, Oliveira SV. Fatores prognósticos associados ao óbito por hantavirose no Brasil, 2007 a 2015. *J Health Biol Sci*. 2020 J; 8(1):1-8.