Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Revisão Clínica
Revisão Clínica / Clinical Review 2026 – Volume 20 – Número 2

Infeção Humana por Hantavírus: Zoonose Emergente numa Perspetiva da Saúde Planetária

Human Hantavirus Infection: An Emerging Zoonosis from a Planetary Health Perspective

Margarida Tavares[1,2].

[1] EPIUnit - Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto, Portugal
[2] Unidade Autónoma de Gestão da Urgência e Medicina Intensiva e Serviço de Doenças Infeciosas, Unidade Local de Saúde São João, Porto, Portugal

Autor correspondente: Margarida Tavares **Email: mftavares@ispup.up.pt**

DOI: 10.65332/rpdi.v20.151 **Recebido: 11 mai 2026** **Aceite: 09 ago 2026** **Publicado: 15 set 2026**

RESUMO

Contexto: As infeções por hantavírus constituem zoonoses emergentes com distribuição global, causando febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR) na Eurásia e síndrome cardiopulmonar por hantavírus (SCPH) nas Américas, com letalidade de até 50,0%. O surto recente a bordo do navio MV Hondius trouxe renovada atenção para um grupo de agentes patogénicos frequentemente negligenciados fora de contextos endémicos, sublinhando o seu potencial de gravidade e complexidade epidemiológica.

Objetivos: Rever o conhecimento atual sobre infeções por hantavírus, integrando epidemiologia, fisiopatologia, apresentação clínica, diagnóstico, tratamento, prevenção e prioridades em investigação numa perspetiva de saúde planetária.

Conceitos-chave: Descrevem-se a distribuição geográfica e carga de doença global e regional, concentradas em populações rurais empobrecidas. Analisa-se a evidência de transmissão inter-humana do vírus Andes em contextos específicos. Comparam-se as características epidemiológicas, manifestações clínicas e evolução da SCPH e da FHSR. Apresentam-se critérios diagnósticos serológicos e moleculares, estratégias de tratamento de suporte intensivo e estratificação de prognóstico. Discutem-se os determinantes ambientais e sociais do risco zoonótico, incluindo uso do solo, alterações climáticas e perda de biodiversidade.

Conclusão: As infeções por hantavírus representam ameaça negligenciada à saúde global, exigindo vigilância integrada, capacitação diagnóstica e reconhecimento da interdependência entre saúde humana, integridade ecológica e justiça global.

Palavras-Chave: Doenças Infeciosas Emergentes; Febre Hemorrágica com Síndrome Renal; Hantavírus; Saúde Planetária; Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus; Zoonoses.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

ABSTRACT

Background: Hantavirus infections constitute emerging zoonoses with global distribution, causing haemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Eurasia and hantavirus cardiopulmonary syndrome (HCPS) in the Americas, with case-fatality rates up to 50.0%. The recent outbreak aboard the MV Hondius cruise ship brought renewed attention to a group of pathogens frequently neglected outside endemic contexts, highlighting their potential for severity and epidemiological complexity.

Objectives: To review current knowledge on hantavirus infections, integrating epidemiology, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis, treatment, prevention and research priorities within a planetary health perspective.

Key concepts: Global and regional geographic distribution and disease burden are described, concentrated in impoverished rural populations. Evidence for human-to-human transmission of Andes virus in specific contexts is analysed. Epidemiological characteristics, clinical manifestations and evolution of HCPS and HFRS are compared. Serological and molecular diagnostic criteria, intensive supportive treatment strategies and prognostic stratification are presented. Environmental and social determinants of zoonotic risk are discussed, including land use, climate change and biodiversity loss.

Conclusion: Hantavirus infections represent a neglected threat to global health, requiring integrated surveillance, diagnostic capacity building and recognition of the interdependence between human health, ecological integrity and global justice.

Keywords: Emerging Infectious Diseases; Hantavirus; Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome; Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome; Planetary Health; Zoonosis.

Introdução

Em maio de 2026, foi identificado um agregado de casos de infeção por hantavírus a bordo de um navio de cruzeiro em viagem intercontinental, envolvendo múltiplos casos e vários óbitos. A confirmação do vírus Andes (ANDV)[1] como agente etiológico, associada à concentração temporal e espacial de casos num ambiente confinado, colocou de forma particularmente evidente a questão da distinção entre exposição comum e transmissão inter-humana.

Este episódio, independentemente da evolução do número de casos, ilustra características estruturais das infeções por hantavírus: potencial de gravidade elevado, dificuldade de reconhecimento precoce em contextos não endémicos e, no caso do ANDV, plausibilidade de transmissão inter-humana em circunstâncias específicas[2,3].

Esta revisão aborda as infeções por hantavírus, desde a biologia viral e epidemiologia global até à apresentação clínica, diagnóstico e tratamento, numa perspetiva de saúde planetária (*Planetary Health*) que reconhece a interdependência entre saúde humana, integridade ecológica e justiça global.

1. Características Virológicas e Classificação dos Hantavírus

Os hantavírus (género *Orthohantavirus*, família *Hantaviridae*) são vírus de ácido ribonucleico (ARN) de cadeia simples, sentido negativo e genoma trissegmentado, mantidos primariamente por roedores, que constituem os principais reservatórios conhecidos de vírus patogénicos para hu-

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

manos [4,5]. Embora hantavírus tenham sido identificados noutros mamíferos (morcegos, insetívoros), a transmissão zoonótica foi documentada apenas por contacto com roedores infetados. Cada espécie viral apresenta elevada especificidade filogenética para o seu hospedeiro reservatório, resultado de milhões de anos de coevolução[6]. Esta especificidade implica que a distribuição geográfica dos hantavírus patogénicos reflete diretamente a distribuição das espécies de roedores que os mantêm.

Identificaram-se 38 espécies de *Orthohantavirus*, correspondentes a 60 vírus distintos, número que tem vindo a aumentar ao longo dos anos com a descoberta de novas espécies[7,8], das quais cerca de três dezenas são reconhecidamente patogénicas para humanos[4]. A transmissão ao ser humano ocorre primariamente por inalação de aerossóis e/ou partículas de pó contaminados com excreções (urina, fezes, saliva) de roedores infetados, embora contacto direto com animais ou mordeduras possam também desempenhar papel em contextos específicos. A transmissão inter-humana não constitui uma característica geral dos hantavírus, com a possível exceção do vírus Andes em contextos específicos[2,3].

1.1. Classificação geográfica e síndromes clínicas

Os hantavírus patogénicos distribuem-se em dois grandes grupos, determinados tanto pela filogenia viral como pela geografia[4,9]:

- Hantavírus do Velho Mundo, associados a roedores murídeos e cricetídeos, causam sobretudo febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR), cujo espetro clínico varia de formas ligeiras, como a nefropatia epidémica causada pelo vírus Puumala na Europa, a formas graves associadas a vírus Hantaan na Ásia e vírus Dobrava no sudeste europeu. O vírus Seoul, de distribuição mundial, tende geralmente a causar doença ligeira a moderada. A FHSR caracteriza-se por disfunção renal aguda predominante, fenómenos hemorrágicos e, em casos graves, choque e falência multiorgânica.
- Hantavírus do Novo Mundo, mantidos por roedores da subfamília *Sigmodontinae* (cricetídeos), causam a síndrome cardiopulmonar por hantavírus (SCPH), caracterizada por predomínio de manifestações cardiopulmonares, com edema pulmonar não-cardiogénico de progressão rápida, choque cardiogénico e letalidade elevada (20,0–50,0% conforme o vírus)[9]. Os principais agentes incluem o vírus Sin Nombre (América do Norte) e o vírus Andes (América do Sul).

FHSR e SCPH não constituem entidades totalmente distintas, mas variantes do mesmo espetro fisiopatológico — disfunção endotelial e aumento da permeabilidade capilar — com órgãos predominantemente afetados diferentes[9]. Ambas são síndromes sistémicas que podem cursar com disfunção renal, manifestações respiratórias e alterações hematológicas. A distinção reside na velocidade de evolução e no sistema orgânico mais afetado: renal na FHSR, cardiopulmonar na SCPH[9].

Por outro lado, esta divisão geográfica e clínica reflete não apenas diferenças virais, mas também variações nos reservatórios, padrões de exposição humana e capacidades dos sistemas de saúde em diferentes regiões[9].

1.2. Emergência e reconhecimento dos hantavírus

Surtos de doença compatível com infeção por hantavírus ocorrem provavelmente há séculos: descrições clínicas em escritos chineses sugerem quadros semelhantes já por volta de 960 d.C.[4].

A FHSR ganhou reconhecimento pela medicina ocidental durante a Guerra da Coreia (1950–1953), quando mais de 3.000 soldados das Nações Unidas desenvolveram uma doença aguda caracterizada por febre, choque, insuficiência renal e manifestações hemorrágicas, com uma letalidade estimada de 5,0–10,0%[4,10]. Inicialmente designada como "febre coreana", esta entidade permaneceu de etiologia desconhecida durante várias décadas. Em 1976, Ho Wang Lee e a sua equipa detetaram

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

um antigénio nos tecidos pulmonares e renais de *Apodemus agrarius*, com reatividade específica a soros de doentes convalescentes de febre hemorrágica coreana. O agente foi isolado a partir de amostras sanguíneas de doentes e cultivado com sucesso em 1978, sendo formalmente denominado vírus Hantaan, em referência ao rio Hantaan, em 1980[11].

Quatro décadas mais tarde, em 1993, foi descrita uma nova síndrome durante um surto na região de Four Corners, no sudoeste dos Estados Unidos, que afetou de forma desproporcionada populações Navajo. Esta entidade, posteriormente designada SCPH, caracteriza-se por um pródromo inespecífico seguido de insuficiência respiratória rapidamente progressiva, frequentemente associada a choque cardiogénico e elevada letalidade inicial[12].

O agente etiológico, vírus Sin Nombre, foi identificado no mesmo ano, demonstrando que os hantavírus do Novo Mundo causam uma síndrome clinicamente distinta da FHSR e são mantidos por roedores da subfamília *Sigmodontinae*, em contraste com a subfamília *Murinae* associada às formas do Velho Mundo[7].

2. Frequência e distribuição da infeção

A incidência e distribuição mundial da doença por hantavírus são marcadas por pronunciada heterogeneidade geográfica e subnotificação. As estimativas variam amplamente entre fontes, refletindo diferenças nos sistemas de vigilância, acesso ao diagnóstico e proporção de infeções subclínicas. De forma consistente, a esmagadora maioria dos casos corresponde a FHSR, particularmente na Ásia e na Europa, com uma ordem de grandeza de dezenas de milhares de casos anuais. Em contraste, a SCPH, restrita às Américas, é muito menos frequente — tipicamente limitada a algumas centenas de casos por ano — mas apresenta letalidade substancialmente mais elevada. Esta assimetria entre frequência e gravidade constitui uma característica definidora das hantaviroses a nível global[13,14].

2.1. Distribuição regional

Ásia: Concentra a grande maioria dos casos mundiais de FHSR. A China representa 70,0–90,0% do total global, com uma mediana anual de aproximadamente 11.000 casos notificados entre 2004 e 2016. A taxa de letalidade nacional ronda 1,0%, mas pode exceder 5,0–10,0% em áreas rurais remotas com acesso limitado a cuidados intensivos. Os principais agentes são o vírus Hantaan (províncias agrícolas do Nordeste) e o vírus Seoul (contextos urbanos e periurbanos). A Coreia do Sul reporta 300–500 casos anuais, com letalidade de 1,0–3,0%[6].

Europa: Na União Europeia e no Espaço Económico Europeu (UE/EEA), foi notificada uma média de aproximadamente 3.000 casos anuais entre 2014 e 2023, com variação interanual marcada e taxas entre 0,4 e 1,1 casos por 100.000 habitantes, refletindo dinâmicas cíclicas das populações de roedores reservatórios. A Finlândia domina a carga de doença, representando 54,0–60,0% dos casos anuais, com taxas que variaram entre 14,5 (2023) e 38,3 por 100.000 habitantes (2014). Alemanha e Suécia contribuem significativamente: em 2017, um surto na Europa ocidental e central resultou em 4.249 casos totais na UE/EEA, dos quais 1.731 na Alemanha. A maioria dos casos europeus corresponde à nefropatia epidémica causada pelo vírus Puumala, com letalidade baixa ($< 0{,}5\%$), mas morbilidade renal potencialmente significativa[15].

Américas: A SCPH apresenta letalidade muito superior à FHSR. Nos Estados Unidos, foram reportados 890 casos de infeção por hantavírus entre 1993 e 2023, com letalidade global de 35,0%, concentrados a oeste do rio Mississippi (94,0% dos casos), refletindo a distribuição do reservatório *Peromyscus maniculatus* e do vírus Sin Nombre[16]. Na América do Sul, a PAHO reportou em 2025 (até à semana epidemiológica 47) um total de 229 casos em oito países do Cone Sul, com 59 óbitos e letalidade regional de 25,7%[17]. Argentina continua a reportar o maior número de casos (66 casos, letalidade 32,0%), seguida da Bolívia (48 casos, 22,9%), Chile (35 casos, 20,0%), Paraguai (27 casos, 22,2%), Brasil (20 casos, 55,0%) e Uruguai

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

(8 casos, 12,5%). Bolívia e Paraguai registaram aumentos significativos na incidência em 2025, em comparação com as médias históricas, sendo este último associado a um surto ocupacional em atividades rodoviárias. A subnotificação permanece presumivelmente elevada em regiões amazónicas e andinas com sistemas de vigilância limitados[18].

A atividade de hantavírus apresenta padrões sazonais e cíclicos distintos[6]. Na China, a incidência de FHSR apresenta marcada sazonalidade, com picos na primavera e no outono, associados a atividades agrícolas que aumentam a exposição a roedores infetados. Na Escandinávia, surtos cíclicos estão relacionados com flutuações populacionais de roedores, nomeadamente *Myodes glareolus*. No Chile, o surto de 2001 foi associado a um aumento da abundância de *Oligoryzomys longicaudatus*, reservatório do vírus Andes[6].

2.2. Seroprevalência e infeções assintomáticas

Estudos de seroprevalência revelam exposição humana muito superior à incidência clínica registada. A prevalência global de anticorpos anti-hantavírus em amostras populacionais varia entre $< 1{,}0\%$ e $> 40{,}0\%$, dependendo da região, ocupação e proximidade a habitats de roedores. Um estudo populacional sobre vírus Hantaan documentou um rácio sintomático:assintomático de aproximadamente 1:5. No Gran Chaco (Argentina/Paraguai/-Bolívia), seroprevalências de 20,0–40,0% foram documentadas, sugerindo que a maioria das infeções permanece assintomática ou minimamente sintomática[19].

Tabela I. Características epidemiológicas das hantaviroses por região

Região	Síndrome principal	Vírus predominante	Incidência anual estimada	Letalidade	Seroprevalência populacional
China	FHSR	Hantaan Seoul	10.000–12.000	1,0–5,0%	2,0–8,0%[a]
Coreia do Sul	FHSR	Hantaan Seoul	300–500	1,0–3,0%	1,0–5,0%
Europa do Norte	Nefropatia epidémica[b]	Puumala	1.000–3.000	$< 0{,}5\%$	5,0–15,0%[c]
Europa Central / Sudeste	FHSR	Dobrava Puumala	500–1.500	1,0–12,0%	1,0–10,0%
América do Norte	SCPH	Sin Nombre	20–40	30,0–40,0%	$< 1{,}0\%$[d]
América do Sul	SCPH	Andes Laguna Negra	50–150	30,0–50,0%	5,0–40,0%[e]

[a] Áreas endémicas
[b] Nefropatia epidémica: forma leve de FHSR causada pelo vírus Puumala, com evolução clínica geralmente mais ligeira do que outras formas de FHSR, especialmente em crianças.
[c] Áreas florestais
[d] População geral
[e] Áreas rurais endémicas
Abreviaturas: FHSR, febre hemorrágica com síndrome renal; SCPH, síndrome cardiopulmonar por hantavírus.

Não está claro se as diferenças entre hospedeiros humanos ou variações na virulência entre hantavírus específicos explicam a variação na incidência de infeção e apresentação de doença observada globalmente. A tabela I apresenta a distribuição

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

epidemiológica regional e as diferenças de letalidade entre os principais hantavírus patogénicos.

3. Transmissão

3.1. Transmissão zoonótica

A transmissão primária de hantavírus ao ser humano resulta de exposição a excreções de roedores infetados, predominantemente por inalação de aerossóis e/ou partículas de pó contendo vírus viável presente na urina, fezes e saliva de reservatórios naturais[4,9]. Cada espécie de hantavírus patogénico apresenta especificidade filogenética para uma única espécie de roedor, fruto de milhões de anos de coevolução. Esta associação íntima entre vírus e hospedeiro natural determina que a distribuição geográfica dos hantavírus reflete diretamente a distribuição e dinâmica populacional dos seus reservatórios. A tabela II identifica os principais reservatórios naturais, os seus habitats preferenciais e a respetiva distribuição geográfica, bem como os principais contextos de exposição humana.

Tabela II. Principais hantavírus e seus reservatórios naturais

Vírus	Reservatório	Habitat preferencial	Distribuição geográfica	Síndrome	Letalidade (%)
Hantaan	*Apodemus agrarius* (rato-do-campo asiático)	Campos agrícolas, áreas rurais	China, Coreia, Rússia oriental	FHSR	5,0–15,0%
Seoul	*Rattus norvegicus* (ratazana-castanha)	Áreas urbanas, comensais	Mundial (cosmopolita)	FHSR	< 1,0%
Puumala	*Myodes glareolus* (rato-do-campo europeu)	Florestas deciduais e mistas	França–Sibéria; Escandinávia – Balcãs	Nefropatia epidémica	< 0,5%
Sin Nombre	*Peromyscus maniculatus* (rato-veado)	Pradarias, bosques secos	Canadá, EUA (exceto sudeste)	SCPH	30,0–40,0%
Andes	*Oligoryzomys longicaudatus* (ratinho-de-cauda-longa)	Florestas temperadas andinas	Chile, Argentina (Andes)	SCPH	30,0–50,0%

Abreviaturas: FHSR, febre hemorrágica com síndrome renal; SCPH, síndrome cardiopulmonar por hantavírus.

Aproximadamente 1,0–20,0% dos roedores da espécie reservatório predominante demonstram anticorpos anti-hantavírus, variando conforme a espécie e região. Animais seropositivos mantêm frequentemente infeção ativa e persistente, constituindo fontes contínuas de exposição humana[9]. A variabilidade depende do inóculo viral, da via de exposição e de fatores do hospedeiro. A infeção em roedores reservatórios é tipicamente persistente e assintomática, com excreção viral prolongada.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Picos sazonais de infeção humana frequentemente coincidem com explosões populacionais de roedores desencadeadas por disponibilidade alimentar aumentada (por exemplo, safras abundantes, fenómenos El Niño)[6].

3.2. Transmissão inter-humana

A transmissão pessoa-a-pessoa constitui uma das questões mais relevantes na epidemiologia dos hantavírus[2]. A evidência disponível suporta a sua ocorrência para o vírus Andes, em surtos no Chile e na Argentina, não existindo evidência convincente para outros hantavírus patogénicos. Quando ocorre, está associada a contacto próximo e prolongado, tipicamente em contexto doméstico, e permanece limitada a circunstâncias epidemiológicas específicas[3,20].

Um surto emblemático em Epuyén (Argentina, 2018–19) forneceu a evidência mais robusta através de análises de sequenciação genómica completa que documentaram eventos de superdisseminação, nos quais indivíduos específicos transmitiram o vírus a um número desproporcionalmente elevado de contactos durante eventos sociais com elevada concentração de pessoas. O rastreio molecular identificou cadeias de transmissão compatíveis com contacto próximo e prolongado, incluindo partilha de espaços domésticos e prestação de cuidados a doentes[3].

No Chile, um estudo prospetivo acompanhou 476 contactos domésticos de 76 casos-índice de SCPH por vírus Andes durante cinco semanas. Entre os contactos domésticos, 16 (3,4%) desenvolveram SCPH subsequentemente. O risco variou conforme o tipo de contacto, sendo de 17,6% entre parceiros sexuais versus 1,2% entre outros contactos domésticos ($p < 0,001$). Na análise multivariada, ser parceiro sexual emergiu como o principal fator de risco, enquanto outros fatores associados incluíram exposição à saliva (beijos íntimos), partilha do mesmo quarto ou cama e participação em demolição de estruturas. ARN viral foi detetado por transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) em células sanguíneas periféricas 5 a 15 dias antes do início de sintomas ou do aparecimento de anticorpos específicos, demonstrando viremia pré-sintomática e sugerindo uma janela temporal potencial para transmissão[20].

Em infeções por vírus Andes, casos secundários que ocorrem num intervalo inferior a cerca de sete dias após um caso primário são geralmente interpretados como resultando de exposição comum a uma fonte ambiental, em vez de transmissão interpessoal[20].

Contudo, uma revisão sistemática de 2022 contesta que a evidência disponível seja suficiente para estabelecer esta transmissão inter-humana de forma robusta e generalizável, enfatizando limitações metodológicas dos estudos não-comparativos e a possibilidade de coexposição ambiental não controlada em áreas endémicas[2]. A discordância reflete diferentes hierarquias de evidência: investigação prospetiva de surtos *versus* estudos comparativos com controlos formais.

Assumindo que a transmissão inter-humana pode ocorrer em circunstâncias específicas, a sua eficiência permanece limitada. Durante o surto de Epuyén, o número básico de reprodução (R_0) foi estimado em 2,12 antes das medidas de controlo, reduzindo para 0,96 após a implementação de medidas de isolamento[3]. Contudo, outros surtos de vírus Andes registaram $R_0 < 1$ (ex.: Epilink/96 com $R_0 = 0,7$), demonstrando variabilidade dependente de fatores sociais e ambientais específicos. Eventos de superdisseminação podem elevar temporariamente o R_0 acima de 1, mas, na ausência de condições específicas facilitadoras, cadeias de transmissão tendem a extinguir-se espontaneamente. Não existe evidência de transmissão comunitária sustentada fora de contextos de surto. Para a transmissão roedor-humano, o conceito de R_0 não se aplica diretamente, tratando-se de spillover zoonótico sem potencial de transmissão sustentada[1,4].

Durante a infeção aguda, ARN de ANDV foi detetado em sangue, fluido do sulco gengival, saliva, secreções nasofaríngeas e urina, com demonstração de partículas virais infeciosas nestas amostras

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

clínicas. ARN viral pode ser detetado até cerca de duas semanas antes do início dos sintomas, evidenciando viremia pré-sintomática. Esta distribuição sistémica do vírus fornece uma base biológica plausível para transmissão inter-humana em contexto de contacto íntimo, particularmente envolvendo exposição a fluidos orais e respiratórios[21].

A transmissão inter-humana foi documentada sobretudo no Chile e na Argentina e encontra-se tipicamente associada a surtos específicos, sugerindo que requer uma confluência de fatores virológicos, ambientais e sociais ainda incompletamente caracterizados. Não existe evidência de transmissão aérea eficiente ou sustentada; os dados favorecem transmissão por contacto direto íntimo ou exposição a fluidos corporais infetados em contextos de proximidade doméstica prolongada[2,3,20,21].

Outras vias de transmissão descritas incluem a transmissão vertical (com relatos raros envolvendo ANDV e aleitamento materno)[22] e a transmissão laboratorial de hantavírus do Velho Mundo, historicamente documentada em instalações mal ventiladas, suportando a via aérea roedor-humano como mecanismo primário[7].

4. Apresentação clínica

4.1. Fisiopatologia

As células endoteliais de capilares e pequenos vasos constituem os principais alvos dos hantavírus. O fenómeno central da patogénese é o aumento da permeabilidade vascular, que não parece resultar de efeito citolítico direto do vírus, mas de alterações funcionais da barreira endotelial, mediadas por mecanismos imunológicos e inflamatórios ainda incompletamente caracterizados[9].

4.2. Síndrome cardiopulmonar por hantavírus

A SCPH caracteriza-se por um curso clínico bifásico que pode deteriorar-se rapidamente em horas ou poucos dias[9,23]:

Fase prodrómica (2–7 dias): apresentação inespecífica com febre elevada (>38,5°C), mialgias intensas (especialmente dorso-lombar e coxas), cefaleias, mal-estar e sintomas gastrointestinais frequentes (náuseas, vómitos, dor abdominal, diarreia). Esta fase é clinicamente indistinguível de múltiplas infeções virais comuns, dificultando o diagnóstico precoce. A radiografia torácica pode permanecer normal durante o pródromo.

Fase cardiopulmonar: deterioração abrupta com dispneia, taquipneia, hipoxemia e edema pulmonar por extravasamento capilar. A radiografia torácica pode evoluir rapidamente para infiltrados bilaterais difusos, frequentemente acompanhados de derrames pleurais. Nos casos graves, associam-se depressão miocárdica, baixo débito cardíaco, hipotensão e choque, explicando a elevada mortalidade precoce.

O diagnóstico presuntivo de SCPH na fase cardiopulmonar pode ser estabelecido através de critérios hematológicos, sendo que a presença de pelo menos quatro de cinco critérios (trombocitopenia, desvio à esquerda da série granulocítica, ausência de granulação tóxica na série mieloide, hemoconcentração e uma população de imunoblastos superior a 10,0% da população total de leucócitos) apresenta uma sensibilidade de 96,0% e uma especificidade de 99,0%[23].

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Caixa 1 – Marcadores laboratoriais precoces críticos

Trombocitopenia ($< 100.000/\mu$L) — frequentemente o primeiro sinal objetivo

Hemoconcentração — resultante da perda de volume plasmático

Leucocitose com desvio à esquerda e imunoblastos $> 10\%$, mas sem granulação tóxica

Elevação de lactato desidrogenase (LDH) — indicador de lesão tecidular

Proteinúria e creatinina discretamente elevada

Hiponatremia

4.3. Febre hemorrágica com síndrome renal

A FHSR clássica evolui através de cinco fases distintas[9]:

Fase febril (3–7 dias): Febre, cefaleias intensas, mialgias, perturbações visuais (visão turva), dor abdominal. Exame físico revela rubor facial característico, petéquias e hemorragias conjuntivais.

Fase hipotensiva (horas a 2 dias): Choque com hipotensão, taquicardia, oligúria. Trombocitopenia acentuada e fenómenos hemorrágicos (epistaxe, hematúria, melenas).

Fase oligúrica (3–7 dias): Insuficiência renal aguda com oligúria/anúria, elevação marcada de ureia e creatinina, hipercaliémia, acidose metabólica. Complicações incluem sobrecarga hídrica, edema pulmonar, hemorragias graves.

Fase diurética (dias a semanas): Recuperação gradual da função renal com poliúria acentuada (até vários litros por dia), risco de desidratação e desequilíbrios eletrolíticos.

Fase de convalescença (semanas a meses): Normalização progressiva da função renal, embora sequelas (proteinúria residual, hipertensão) possam persistir.

A nefropatia epidémica (vírus Puumala) representa uma forma mais benigna de FHSR, sobretudo em crianças, raramente fatal, mas com morbilidade renal significativa.

4.4. Distinção clínica, prognóstico e gestão

Embora FHSR e SCPH representem extremos de um espetro fisiopatológico comum — disfunção endotelial e aumento da permeabilidade capilar — a distinção prática reside na velocidade de evolução e no sistema orgânico crítico: renal na FHSR, cardiopulmonar na SCPH[9].

Uma análise de 25 estudos incluindo 7.284 participantes com hantavírus do Novo Mundo identificou os fatores prognósticos independentes mais relevantes para mortalidade hospitalar: infiltrados pulmonares na radiografia (*odds ratio* (OR) 5,18; diferença absoluta de risco +25,5%), hematócrito elevado (OR 1,92; diferença absoluta +13,4%), sinais hemorrágicos (OR 2,06; diferença absoluta +16,3%), creatinina elevada, sexo feminino e residência rural (provavelmente reflexo de atraso no acesso a cuidados intensivos)[24]. Idade, sintomas constitucionais e lactato desidrogenase (LDH) elevada demonstraram fraca associação prognóstica.

O desafio diagnóstico resulta da ausência de sinais patognomónicos na fase inicial e sobreposição sintomática com infeções virais comuns. O prognóstico na SCPH não depende apenas da gravidade "no momento"; depende da capacidade de reconhecer uma síndrome de extravasamento capilar antes da falência cardiopulmonar irreversível. Trombocitopenia, hemoconcentração, proteinúria e infiltrados pulmonares são mais úteis em termos de prognóstico do que sintomas constitucionais[23].

O reconhecimento precoce e a referenciação urgente para um centro com medicina intensiva são determinantes para o prognóstico[23].

5. Diagnóstico

O diagnóstico de infeção por hantavírus exige confirmação laboratorial, dado que a apresentação clínica inicial é indistinguível de múltiplas infe-

ções virais comuns[5]. Em áreas remotas ou contextos de recursos limitados, o acesso a métodos diagnósticos pode ser diferido, dificultando o reconhecimento precoce. O acesso a testes rápidos validados, fiáveis e amplamente disponíveis continua limitado, pelo que a confirmação laboratorial depende sobretudo de serologia e/ou métodos moleculares em laboratórios de referência[5].

5.1. Suspeita clínica

A suspeita deve ser considerada em doentes com exposição recente (1–8 semanas) a ambientes rurais, florestais ou agrícolas e síndrome febril aguda seguida de deterioração respiratória rápida (SCPH) ou disfunção renal com fenómenos hemorrágicos (FHSR)[23]. O diagnóstico diferencial inclui leptospirose, dengue, malária grave, sépsis bacteriana e pneumonia atípica. Algoritmos clínicos para distinção com leptospirose existem, mas não dispensam confirmação laboratorial[9].

5.2. Serologia

A serologia constitui o método diagnóstico de referência (*gold-standard*)[5]. Quando os sintomas surgem, os doentes apresentam uniformemente anticorpos da imunoglobulina (Ig) da classe M (IgM) e maioritariamente da classe G (IgG) detetáveis. A infeção aguda é confirmada pela presença de IgM específica ou por elevação de quatro vezes nos títulos de IgG entre amostras seriadas (fase aguda e convalescença). As técnicas incluem ensaio imunoenzimático (ELISA), *immunoblot* (IBA), *Western blot*, imunofluorescência indireta (IFA) e testes de neutralização, usando antigénio nucleocapsídeo (proteína N). A variação geográfica é significativa: o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) nos EUA distribui ELISA para IgG e *mu-capture* IgM; laboratórios asiáticos utilizam aglutinação em microesferas (HantaDia), ELISA e IFA; laboratórios europeus favorecem ELISA com antigénios recombinantes; América do Sul emprega predominantemente ELISA[5]. Apesar de a maioria dos países utilizar predominantemente ELISA ou IFA, avaliações externas de qualidade demonstraram que o IBA apresenta melhor desempenho global do que estas duas técnicas, podendo ser utilizado como teste rápido ou como teste confirmatório[5].

5.3. Biologia molecular (RT-PCR)

Para hantavírus com elevada letalidade (Andes, Sin Nombre, Dobrava), ARN viral é detetável por *nested* RT-PCR em células mononucleares ou soro durante a fase inicial da doença[5,21]. Para ANDV, ARN foi detetado até duas semanas antes do início dos sintomas e pode permanecer detetável durante períodos prolongados em alguns casos[21]. RT-PCR quantitativo para vírus Puumala demonstrou sensibilidade de 98,7% e especificidade de 100% nos primeiros oito dias, estabelecendo diagnóstico em 9,6% dos casos com serologia inicial negativa. RT-PCR é particularmente útil na janela serológica precoce, como teste confirmatório e para epidemiologia molecular em *clusters* de casos suspeitos de transmissão inter-humana[24].

Avanços na tecnologia de sequenciação de nova geração (NGS) têm permitido a sequenciação completa do genoma viral em contexto de surto, superando as limitações da sequenciação parcial tradicionalmente utilizada. A análise de sequências parciais não permite uma avaliação completa da variabilidade genómica do vírus, introduzindo enviesamento na determinação da posição filogenética; a sequenciação completa por NGS possibilita, em contraste, uma avaliação filogenética mais precoce e uma melhor compreensão das dinâmicas de transmissão durante surtos[5].

5.4. Diagnóstico *post-mortem*

Em autópsia, antigénio viral é detetado por imunohistoquímica (padrão citoplasmático pontuado no endotélio vascular pulmonar e glomerular). Nested RT-PCR deteta ARN viral em tecidos congelados ou fixados em formalina. O diagnóstico *post-mortem* é frequentemente a primeira confirmação em casos fulminantes[23].

5.5. Biossegurança laboratorial

Culturas virais ou procedimentos geradores de aerossóis requerem nível de biossegurança 3 (BSL-3). Diagnóstico serológico e molecular de rotina

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

pode ser realizado em BSL-2 com precauções adicionais[23].

6. Tratamento e prognóstico

6.1. Ausência de terapêutica antiviral específica

Não existem antivirais aprovados com eficácia demonstrada contra hantavírus em ensaios clínicos controlados[13,23]. A ribavirina intravenosa, um análogo de nucleosídeo com atividade antiviral de largo espetro, demonstrou benefício em estudos não controlados na China para FHSR quando administrada precocemente (< 5 dias de sintomas), mas ensaios randomizados subsequentes falharam em replicar este efeito[26]. Para SCPH, a ribavirina não demonstrou benefício e não é recomendada. Investigação de novos antivirais (incluindo anticorpos monoclonais) permanece em fase pré-clínica ou inicial[13].

6.2. Tratamento de suporte

O tratamento é exclusivamente sintomático e de suporte (caixa 2), visando manter função cardiorrespiratória e renal até à recuperação[9,23].

Caixa 2 – Suporte intensivo por síndrome clínica

SCPH (síndrome cardiopulmonar por hantavírus)	FHSR (febre hemorrágica com síndrome renal)
Ventilação mecânica precoce	Monitorização rigorosa de balanço hídrico e eletrolítico
Suporte vasopressor e inotrópico	Hemodiálise ou hemofiltração em insuficiência renal grave
Monitorização hemodinâmica invasiva	Correção de coagulopatia
Oxigenação por membrana extracorporal (ECMO) em casos refratários	Suporte transfusional
Reposição volémica cautelosa (risco de agravamento de edema pulmonar)	

6.3. Prognóstico

A letalidade varia drasticamente entre síndromes e vírus[9,19]. SCPH por vírus Sin Nombre e vírus Andes apresenta letalidade de 30,0–50,0% mesmo com cuidados ótimos. FHSR por vírus Hantaan ou Dobrava tem letalidade de 5,0–15,0%, enquanto a nefropatia epidémica raramente é fatal (< 0,5%). Sequelas a longo prazo incluem disfunção renal crónica, hipertensão e fadiga prolongada[9].

7. Prevenção e controlo

7.1. Controlo de roedores e redução de exposição

Não existem vacinas licenciadas contra hantavírus fora da China e Coreia (onde vacinas inativadas contra vírus Hantaan e Seoul são utilizadas com eficácia limitada)[4,27]. Embora não existam vacinas licenciadas na Europa, mantêm-se em desenvolvimento candidatos vacinais, incluindo vacinas de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante dirigidas ao segmento M do vírus Hantaan, já testadas em ensaio clínico de fase 1 em humanos, com resultados de segurança e imunogenicidade encorajadores[28]. Um candidato vacinal de ADN análogo para o vírus Andes, administrado por injeção sem agulha, demonstrou também segurança e resposta imunitária robusta e duradoura num ensaio de fase 1, constituindo a primeira vacina candidata contra hantavírus causadores de SCPH a avançar para investigação clínica em humanos[29]. A prevenção baseia-se na redução da exposição a roedores.

Caixa 3 – Medidas de prevenção e controlo de exposição a hantavírus

Medidas individuais

– Evitar contacto com roedores, ninhos e excreções de roedores;

– Ventilar espaços fechados antes de limpeza;

– Humedecer superfícies contaminadas antes de varrer (reduz aerossolização);

– Limpar e desinfetar superfícies contaminadas com desinfetantes adequados (ex.: solução de hipoclorito de sódio a 0,5%);

– Usar equipamento de proteção individual (máscaras FFP2/N95, luvas) em atividades de risco;

– Armazenar alimentos em contentores selados;

– Eliminar abrigos potenciais para roedores em ambientes peridomésticos.

Medidas comunitárias e estruturais

– Melhoria de habitação (vedação de entradas, eliminação de lixo);

– Controlo de roedores em áreas agrícolas e periurbanas;

– Educação comunitária sobre comportamentos de risco;

– Vigilância ecológica de populações de roedores e prevalência viral.

7.2. Vigilância e deteção precoce

Sistemas de vigilância integrados (humana, animal, ambiental) permitem deteção precoce de surtos e identificação de áreas de risco emergente, orientando intervenções preventivas[5,30]. A investigação de casos suspeitos integra cinco etapas: diagnóstico laboratorial adequado; questionário epidemiológico atempado, para identificação do local provável de exposição; captura dos reservatórios nesse local; sequenciação genómica do vírus em roedores e humanos, estabelecendo o elo filogeográfico; e medidas de *follow-up* na área identificada. A vigilância ambiental deve ainda incorporar dados de alterações climáticas na avaliação e antecipação de surtos, dado o seu impacto reconhecido na dinâmica dos reservatórios e na transmissão viral[5].

8. Portugal: Vigilância em contexto não-endémico

Portugal não regista casos autóctones de infeção por hantavírus nas séries recentes de vigilância europeia. Historicamente, foi descrito em Portugal um caso clínico de FHSR, o primeiro diagnosticado no país, em 1993[31], não se tendo documentado casos adicionais desde então. De acordo com dados do *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), não foram notificadas infeções em Portugal no período mais recente com informação consolidada[15]. Esta ausência contrasta com outros países europeus: Espanha tem igualmente reportado ausência de casos, enquanto França notifica regularmente dezenas a centenas de casos anuais, refletindo a presença endémica de vírus Puumala em regiões florestais[15].

A principal relevância para Portugal reside na preparação para casos importados, nomeadamente em viajantes ou tripulações provenientes de áreas endémicas, e na integração em sistemas de vigilância de saúde pública europeus e globais. A manutenção da capacidade diagnóstica laboratorial, a sensibilização clínica para infeções emergentes e a articulação com redes de vigilância constituem componentes essenciais de uma resposta a cenários de baixa probabilidade, mas potencialmente elevado impacto.

9. Hantavírus numa perspetiva de saúde planetária

O conceito de *Planetary Health* parte da ideia de que a saúde humana não pode ser dissociada da integridade dos sistemas naturais da Terra, sendo

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

o bem-estar e a equidade global condicionados pelas escolhas sociais, económicas e políticas que organizam essa relação[32]. Esta perspetiva oferece uma lente particularmente adequada para compreender a dinâmica das infeções por hantavírus. Ao contrário da abordagem *One Health*, centrada na interface entre saúde humana, animal e ambiental, *Planetary Health* incorpora explicitamente os limites planetários, as desigualdades sociais e os sistemas político-económicos que moldam a exposição ao risco e a distribuição desigual da doença. Os hantavírus exemplificam esta interconexão: são zoonoses mediadas por roedores cuja incidência é modulada por alterações ambientais antropogénicas, desigualdades estruturais e perturbações dos ecossistemas[32,33].

9.1. Alterações no uso do solo e risco de infeção

Uma revisão sistemática recente identificou associações consistentes entre padrões de uso do solo e risco de infeção humana por hantavírus, embora estas variem geograficamente[33]. A conversão de habitats naturais em terra agrícola mostrou-se positivamente associada ao aumento do risco na China e no Brasil, regiões onde a FHSR e a SCPH predominam. Este efeito é atribuível ao favorecimento de espécies de roedores generalistas (como *Apodemus agrarius* e *Oligoryzomys longicaudatus*), que prosperam em ambientes modificados pelo ser humano e mantêm elevadas prevalências virais. Em contraste, estudos europeus reportaram associação positiva entre cobertura florestal e incidência de infeção por vírus Puumala, refletindo a ecologia do rato-do-campo (*Myodes glareolus*), espécie florestal especialista. A relação com áreas urbanizadas revelou-se mais variável, com estudos reportando associações positivas, negativas ou nulas, dependendo do contexto geográfico e da densidade populacional de roedores sinantrópicos[33].

A fragmentação florestal intensifica estes efeitos. Na Amazónia, a desflorestação associada à expansão agrícola e pecuária tem aumentado as interfaces entre populações humanas e reservatórios silvestres de hantavírus, elevando o risco de *spillover*[18]. Dados compilados para a Pan-Amazónia entre 2000 e 2019 documentam este padrão, mostrando que a perda de cobertura florestal coincide temporalmente com picos de incidência de hantavirose em municípios de fronteira agrícola[18].

9.2. Alterações climáticas e expansão de reservatórios

As alterações climáticas estão a modificar a distribuição geográfica e a dinâmica populacional de reservatórios de hantavírus[6]. O aquecimento global favorece a expansão de áreas climaticamente adequadas para roedores em latitudes mais elevadas e altitudes superiores, anteriormente limitadas por temperaturas mais baixas. Eventos climáticos extremos, como o *El Niño*, demonstraram desencadear explosões demográficas de roedores através do aumento da disponibilidade de sementes e recursos alimentares, precedendo surtos humanos documentados nas Américas. Modelos preditivos sugerem que cenários de aquecimento global continuado ampliarão significativamente o nicho ecológico de espécies competentes, aumentando o risco para populações humanas[6].

9.3. Perda de biodiversidade e efeito de diluição

A biodiversidade pode, em determinados contextos ecológicos, reduzir o risco de transmissão zoonótica, fenómeno frequentemente descrito como "efeito de diluição"[23]. Em ecossistemas intactos, a presença de múltiplas espécies de roedores, muitas das quais não são hospedeiros competentes de hantavírus, tende a reduzir a prevalência viral ao diluir encontros entre reservatórios e hospedeiros suscetíveis. A degradação de habitats favorece espécies generalistas tolerantes à perturbação, frequentemente reservatórios eficazes, em detrimento de espécies especialistas. Este processo tem sido descrito em diferentes contextos endémicos e constitui um dos mecanismos propostos através dos quais a perda de biodiversidade pode amplificar o risco infecioso[34].

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

9.4. Desigualdades globais e vulnerabilidades estruturais

A carga global de infeção por hantavírus é profundamente desigual[31]. A China regista 70,0–90,0% dos casos mundiais de FHSR, concentrados em populações rurais empobrecidas com acesso limitado a cuidados de saúde. Na América do Sul, a SCPH afeta desproporcionalmente comunidades rurais, trabalhadores agrícolas e populações indígenas, grupos com elevada exposição ocupacional a roedores e habitats peridomésticos inadequados. A letalidade da SCPH (20,0–50,0%) reflete não apenas a virulência viral, mas também barreiras estruturais ao diagnóstico precoce e aos cuidados intensivos em áreas remotas.

Estas desigualdades são amplificadas por determinantes políticos e económicos. Modelos de desenvolvimento baseados em agricultura intensiva e desflorestação maximizam a interface humano-roedor, enquanto sistemas de saúde subfinanciados limitam capacidades de vigilância e resposta. A ausência de vacinas e antivirais específicos — refletindo a negligência histórica de doenças predominantes em populações de baixo rendimento — perpetua vulnerabilidades evitáveis.

9.5. Lacunas de conhecimento e caminhos futuros

Persistem lacunas críticas na compreensão da ecologia de hantavírus sob alterações globais (caixa 4).

Caixa 4 – Prioridades de investigação

Vigilância e sistemas integrados

– Sistemas de vigilância integrados (humana, animal e ambiental) que incorporem dados climáticos para deteção precoce de surtos;

– Desenvolvimento de testes serológicos pan-hantavírus e transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) de acesso rápido para diagnóstico em áreas endémicas;

– Capacitação laboratorial e acesso equitativo a diagnóstico em regiões negligenciadas;

Ecologia e alterações ambientais

– Modelos preditivos integrando variáveis climáticas, uso do solo e dinâmicas de reservatórios para antecipar risco de *spillover*;

– Identificação de limiares críticos de desflorestação e fragmentação associados a aumento não-linear de risco;

– Avaliação de intervenções baseadas em restauro ecológico e gestão de paisagens para minimizar contacto humano-reservatório;

Terapêutica e prevenção

– Ensaios clínicos randomizados para avaliação de antivirais candidatos (favipiravir, ribavirina, anticorpos neutralizantes);

– Desenvolvimento de vacinas seguras e eficazes, particularmente para SCPH;

– Estratégias de tratamento precoce para contactos de alto risco em surtos de vírus Andes.

A abordagem Planetary Health às infeções por hantavírus reconhece que a saúde humana não pode ser protegida de forma sustentável sem salvaguardar a integridade dos sistemas naturais que a sustentam[32]. Inverter trajetórias de risco requer transformação de modelos de desenvolvimento que priorizam crescimento económico de curto prazo em detrimento da estabilidade ecológica e equidade social. Tal transformação exige vontade política, colaboração intersetorial e reconhecimento de que a prevenção de futuras pandemias zoonó-

ticas depende fundamentalmente da preservação da biodiversidade e da justiça global.

Contributo dos autores

Margarida Tavares: Conceção do estudo; Obtenção de dados; Análise dos dados; Redação do artigo; Revisão.

Financiamento / Patrocínios

Sem patrocínios ou financiamentos declarados.

Declaração de ética

Por se tratar de um artigo de revisão clínica, sem inclusão de participantes nem utilização de dados individuais, não foi necessária aprovação por comissão de ética.

Conflito de interesses

A autora não declara conflito de interesses.

Referências bibliográficas

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Threat assessment brief: Hantavirus-associated cluster of illness on a cruise ship. May 2026. Stockholm: ECDC; 2026. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-hantavirus-associated-cluster-illness-cruise-ship-ecdc
2. Toledo J, Haby MM, Reveiz L, Sosa Leon L, Angerami R, Aldighieri S. Evidence for human-to-human transmission of hantavirus: a systematic review. *J Infect Dis.* 2022;226(8):1362–1371. https://doi.org/10.1093/infdis/jiab461
3. Martínez VP, Di Paola N, Alonso DO, Pérez-Sautu U, Bellomo CM, Iglesias AA, et al. "Super-spreaders" and person-to-person transmission of Andes virus in Argentina. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2230–2241. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2009040
4. Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(Suppl):e6–e16. https://doi.org/10.1111/1469-0691.12291
5. Romeo MA, Tofani S, Lapa D, Mija C, Maggi F, Scicluna MT, et al. *Orthohantaviruses:* an overview of the current status of diagnostics and surveillance. *Viruses.* 2025;17(5):622. https://doi.org/10.3390/v17050622
6. Tian H, Stenseth NC. The ecological dynamics of hantavirus diseases: from environmental variability to disease prevention largely based on data from China. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(2):e0006901. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006901
7. Jonsson CB, Figueiredo LT, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(2):412–441. https://doi.org/10.1128/CMR.00062-09
8. International Committee on Taxonomy of Viruses. Genus: *Orthohantavirus. ICTV Report on Hantaviridae.* [consultado em 03/07/2026]. Disponível em: https://ictv.global/report/chapter/hantaviridae/hantaviridae/mammantavirinae/orthohantavirus
9. Vial PA, Ferrés M, Vial C, Klingström J, Ahlm C, López R, et al. Hantavirus in humans: a review of clinical aspects and management. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(9):e371–e382. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00128-7
10. Sheedy JA, Froeb HF, Batson HA, Conley CC, Murphy JP, Hunter RB, et al. The clinical course of epidemic hemorrhagic fever. *Am J Med.* 1954;16(5):619–628. https://doi.org/10.1016/0002-9343(54)90268-5
11. Noh JY, Jung J, Song JW. Hemorrhagic fever with renal syndrome. *Infect Chemother.* 2019;51(4):405–413. https://doi.org/10.3947/ic.2019.51.4.405
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of acute illness–southwestern United States, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1993;42(22):421–424. https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00020769.htm
13. Afzal S, Ali L, Batool A, Afzal M, Kanwal N, Hassan M, et al. Hantavirus: an overview and advancements in therapeutic approaches for infection. *Front Microbiol.* 2023;14:1233433. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1233433
14. World Health Organization. Hantavirus. Fact sheet. 6 May 2026. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hantavirus
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Hantavirus infection. In: ECDC. *Annual Epidemiological Report for 2023.* Stockholm: ECDC; 2025. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hantavirus-infection-annual-epidemiological-report-2023
16. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Reported cases of hantavirus disease. 23 April 2026. https://www.cdc.gov/hantavirus/data-research/cases/index.html#print
17. Pan American Health Organization/World Health Organization. Epidemiological alert: Hantavirus in the Americas Region. 19 December 2025. Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2025. https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-alert-hantavirus-pulmonary-syndrome-americas-region-19-december-2025

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

18. Barreto JR, Sangermano F, Palmeirim AF, Carrasco-Rueda F, de Thoisy B, González-Chaves A, et al. A Pan-Amazonian dataset integrating 20 years of respiratory, cardiovascular, zoonotic and vector-borne disease cases and landscape changes. *Sci Data*. 2025;12(1):1409. https://doi.org/10.1038/s41597-025-05656-8

19. Tortosa F, Perre F, Tognetti C, Lossetti L, Carrasco G, Guaresti G, et al. Seroprevalence of hantavirus infection in non-epidemic settings over four decades: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24(1):2553. https://doi.org/10.1186/s12889-024-20014-w

20. Ferrés M, Vial P, Marco C, Yanez L, Godoy P, Castillo C, et al. Prospective evaluation of household contacts of persons with hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile. *J Infect Dis*. 2007;195(11):1563–1571. https://doi.org/10.1086/516786

21. Ferrés M, Martínez-Valdebenito C, Henriquez C, Marco C, Angulo J, Barrera A, et al. Viral shedding and viraemia of Andes virus during acute hantavirus infection: a prospective study. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(7):775–782. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00142-7

22. Ferrés M, Martínez-Valdebenito C, Angulo J, Henríquez C, Vera-Otaróla J, Vergara MJ, et al. Mother-to-child transmission of Andes virus through Breast Milk, Chile. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(8):1885–1888. https://doi.org/10.3201/eid2608.200204

23. Mertz GJ, Hjelle B, Crowley M, Iwamoto G, Tomicic V, Vial PA. Diagnosis and treatment of new world hantavirus infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19(5):437–442. https://doi.org/10.1097/01.qco.0000244048.38758.1f

24. Tortosa F, Ragusa MA, Neumann I, Perre F, Guaresti G, Donato M, et al. Prognostic factors for mortality in patients infected with New World hantaviruses: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2026;16(1):e096313. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-096313

25. Kramski M, Meisel H, Klempa B, Krüger DH, Pauli G, Nitsche A. Detection and typing of human pathogenic hantaviruses by real-time reverse transcription-PCR and pyrosequencing. *Clin Chem*. 2007;53(11):1899–1905. https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.093245

26. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, Guang MY, Smith JI, Wu ZO, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis*. 1991;164(6):1119–1127. https://doi.org/10.1093/infdis/164.6.1119

27. Schmaljohn CS. Vaccines for hantaviruses: progress and issues. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11(5):511–513. https://doi.org/10.1586/erv.12.15

28. Boudreau EF, Josleyn M, Ullman D, Fisher D, Dalrymple L, Sellers-Myers K, et al. A Phase 1 clinical trial of Hantaan virus and Puumala virus M-segment DNA vaccines for hemorrhagic fever with renal syndrome. *Vaccine*. 2012;30(11):1951–1958. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.01.024

29. Paulsen GC, Frenck R Jr, Tomashek KM, Alarcon RM, Hensel E, Lowe A, et al. Safety and immunogenicity of an Andes virus DNA vaccine by needle-free injection: a randomized, controlled Phase 1 study. *J Infect Dis*. 2024;229(1):30–38. https://doi.org/10.1093/infdis/jiad235

30. 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. https://doi.org/10.1002/rmv.1722

31. Monteiro J, Mesquita M, Alves MJ, Filipe AR. Febre hemorrágica com síndroma renal – primeiro caso clínico diagnosticado em Portugal. *Rev Port Doenças Infecciosas*. 1993;16(3):209–214.

32. Moysés SJ, Soares RC. Planetary health in the Anthropocene. *Health Promot Int*. 2019;34(Suppl 1):i28–i36. https://doi.org/10.1093/heapro/daz012

33. Moirano G, Botta A, Yang M, Mangeruga M, Murray K, Vineis P. Land-cover, land-use and human hantavirus infection risk: a systematic review. *Pathog Glob Health*. 2024;118(5):361–375. https://doi.org/10.1080/20477724.2023.2272097

34. Khalil H, Ecke F, Evander M, Magnusson M, Hörnfeldt B. Declining ecosystem health and the dilution effect. *Sci Rep*. 2016;6:31314. https://doi.org/10.1038/srep31314

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0