



INSTITUTO EVANDRO CHAGAS  
NÚCLEO DE ENSINO E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA EM  
VIGILÂNCIA EM SAÚDE

LAYNA DE CÁSSIA CAMPOS CRAVO

A FEBRE DO OROPOUCHE NO BRASIL: O OLHAR RETROSPECTIVO DE UMA  
DÉCADA

ANANINDEUA

2021

LAYNA DE CÁSSIA CAMPOS CRAVO

A FEBRE DO OROPOUCHE NO BRASIL: O OLHAR RETROSPECTIVO DE UMA  
DÉCADA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia e Vigilância em Saúde do Instituto Evandro Chagas, para obtenção de título de Mestre em Epidemiologia e Vigilância em Saúde

Linha de Pesquisa: Epidemiologia e Vigilância em Saúde

Orientador: Dra. Raimunda do Socorro da Silva Azevedo

ANANINDEUA

2021

LAYNA DE CÁSSIA CAMPOS CRAVO

A FEBRE DO OROPOUCHE NO BRASIL: UM OLHAR RETROSPECTIVO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia e Vigilância em Saúde do Instituto Evandro Chagas, para obtenção do título de Mestre em Epidemiologia e Vigilância em Saúde

Aprovado em: 11/06/2021

**BANCA EXAMINADORA**

Prof.<sup>a</sup> Dra. Daniele Freitas Henriques  
Instituto Evandro Chagas

Prof. Dr. Pedro Fernando da Costa Vasconcelos  
Universidade do Estado do Pará

Prof.<sup>a</sup> Dra. Flavia Barreto dos Santos  
Fundação Oswaldo Cruz

Prof.<sup>a</sup> Dra. Jannifer Oliveira Chiang  
Instituto Evandro Chagas

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**  
**Biblioteca do Instituto Evandro Chagas**

---

Cravo, Layna de Cássia Campos.

A febre do Oropouche: o olhar retrospectivo de uma década. / Layna de Cássia Campos Cravo. – Ananindeua, 2021.

47 f.: il.; 30 cm

Orientadora: Profa. Dra. Raimunda do Socorro da Silva Azevedo  
Dissertação (Mestrado em Epidemiologia e Vigilância em Saúde) –  
Instituto Evandro Chagas, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia e  
Vigilância em Saúde, 2021.

1. Saúde Pública. 2. Arbovírus. 3. Orthobunyavirus. I. Azevedo, Raimunda  
do Socorro da Silva, *orient.* II. Instituto Evandro Chagas. III. Título.

CDD: 579.2562

---

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus pela oportunidade de trilhar esse caminho e pela sabedoria e conhecimento que me concedeu neste tempo. Aos meus pais que sempre me ensinaram e valorizaram os estudos, mesmo em um país que desvaloriza tanto a educação, meus pais sempre me proporcionaram dentro do que podiam o acesso à educação, leitura e conhecimento, os estudos são libertadores. A meu esposo Marcos que foi sempre meu maior incentivador e colaborador pra que todo esse sonho pudesse se tornar realidade, sem seu auxílio, nada disso seria possível. A meus filhos que foram remédio pro meu cansaço e virtude em meio aos meus medos e caos, por eles, a força e vontade brotavam com vigor em mim. Ao meu irmão que sempre vibrou e torceu por cada conquista como se fossem dele. A minha segunda família (sogros e cunhadas) que torceram e lutaram junto comigo, cuidando de mim e dos meus filhos pra que eu pudesse estudar. A minha orientadora Dra. Socorro Azevedo, que muito mais que uma profissional, me acolheu como mãe e amiga em tantos momentos que achei que não seria possível levar adiante essa pesquisa, ela seguia firme em me ajudar e motivar até o fim. A todos os colegas de turma que suavizaram e me ajudaram nesses dois anos tornando essa caminhada mais leve e feliz. Aos meus amigos que foram escuta, conselho e prontidão, em nome de Marina Oliveira. A todos os professores, em especial Dra. Jannifer Chiang, que participou tão ativamente desse crescimento profissional. Ao coordenador do programa Dr. Marcelo, ao secretário do programa Alexandre, ao Instituto Evandro Chagas e ao CNPq. Toda minha gratidão por esse tempo que em meio à pandemia, prazos e medos, costuraram esse resultado brilhante, que não é apenas meu, mais de todos nós. Obrigada!

## RESUMO

O *Vírus Oropouche orthobunyavirus* (OROV) foi isolado pela primeira vez no Brasil, em uma amostra de sangue de uma preguiça, durante a construção da rodovia Belém-Brasília em 1960, e desde então até a década de 1980 surtos foram identificados no estado do Pará. Posteriormente outras epidemias foram relatadas no Pará, Amazonas, Amapá, Tocantins, Rondônia, Acre, Maranhão e Goiás e mais recentemente o OROV tem sido detectado em outras regiões do país como em Mato Grosso e Espírito Santo. Apesar do seu alto potencial de disseminação, algumas questões ainda permanecem desconhecidas, por isso é necessário um melhor entendimento e o conhecimento da incidência desta arbovirose na população brasileira. Trata-se de um estudo descritivo, transversal e retrospectivo (janeiro/2010 a dezembro/2019), que se dará por meio da análise de banco de informações de testes sorológicos (IH e ELISA) e fichas de cadastro de pacientes investigados na SARRB/IEC no período proposto. O estudo visa principalmente identificar a circulação do OROV, avaliar a ocorrência de febre do Oropouche, investigar a dispersão ao longo do tempo do OROV no território brasileiro e identificar a ocorrência endêmica ou epidêmica de febre do Oropouche. As arboviroses que tem esse complexo ciclo entre hospedeiros, patógenos e vetores, está também sob alta influência das condições ambientais, e o conceito *One Health* pode contribuir significativamente no controle e prevenção de doenças zoonóticas como as arboviroses. O estudo apresentou 1668 casos positivos para inibição da Hemaglutinação (IH) e 156 casos positivos para IgM (ELISA). A investigação para IH contemplou 15 estados brasileiros, citando as regiões Norte (1634/ 98%) - Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins; Nordeste (19;1,1%) - Piauí, Alagoas, Bahia e Maranhão; Centro-Oeste (14; 0,8%) - Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Goiás e Sudeste (1; 0,1%) - Espírito Santo. Na investigação para IgM identificou-se casos no Pará (127/ 81,4%), Roraima (14/ 9%), Acre (4/ 2,6%), Rondônia, (4/ 2,6%), Amazonas (3/ 1,9%), Amapá (2/ 1,3%) e Tocantins (2/ 1,3%), com ocorrência em 32 cidades, todas na região Norte do país. Tanto nos casos de IH, quanto nos casos de IgM, a amostra apresentou maior acometimento no sexo feminino e durante a idade produtiva (21 a 60 anos). A amostra de 2013 a 2019 demonstrou de modo geral uma maior circulação e ocorrência de casos nos meses entre janeiro a abril. Foram ainda referidos pelos pacientes os sintomas com maior frequência febre (91; 80,5%), cefaleia (67; 59,3%), artralgia (67; 59,3%), mialgia (67; 54%), exantema (39; 34,5%). A compreensão da circulação crescente e ocorrência silenciosa da Febre do Oropouche deve trazer um alerta para governantes e gestores de saúde para promover o controle e prevenção de novos surtos.

**Palavras-chave:** Saúde pública; Arbovírus; Orthobunyavirus.

## ABSTRACT

The Oropouche orthobunyavirus (OROV) virus was isolated for the first time in Brazil, in a blood sample from a sloth, during the construction of the Belém-Brasília highway in 1960, and from then until the 1980s, outbreaks were identified in the state of Pará. Subsequently, other epidemics were reported in Pará, Amazonas, Amapá, Tocantins, Rondônia, Acre, Maranhão and Goiás and more recently OROV has been detected in other regions of the country such as Mato Grosso and Espírito Santo. Despite its high potential for dissemination, some issues remain unknown, so a better understanding and knowledge of the incidence of this arbovirus in the Brazilian population is needed. This is a descriptive, cross-sectional and retrospective study (January/2010 to December/2019), which will be carried out through the analysis of an information bank of serological tests (IH and ELISA) and registration forms of patients investigated in the SARRB/ IEC in the proposed period. The study mainly aims to identify the circulation of OROV, assess the occurrence of Oropouche fever, investigate the dispersion of OROV over time in the Brazilian territory and identify the endemic or epidemic occurrence of Oropouche fever. Arboviruses that have this complex cycle between hosts, pathogens and vectors are also highly influenced by environmental conditions, and the One Health concept can significantly contribute to the control and prevention of zoonotic diseases such as arboviruses. The study presented 1668 positive cases for Hemagglutination inhibition (IH) and 156 positive cases for IgM (ELISA). The investigation for IH covered 15 Brazilian states, citing the North (1634/ 98%) - Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima and Tocantins; Northeast (19;1,1%) - Piauí, Alagoas, Bahia and Maranhão; Midwest (14; 0.8%) - Mato Grosso, Mato Grosso do Sul and Goiás and Southeast (1; 0.1%) - Espírito Santo. In the investigation for IgM, cases were identified in Pará (127/81.4%), Roraima (14/9%), Acre (4/2.6%), Rondônia, (4/2.6%), Amazonas (3/1.9%), Amapá (2/1.3%) and Tocantins (2/1.3%), with occurrence in 32 cities, all in the North region of the country. Both in cases of HI and in cases of IgM, the sample showed greater involvement in females and during working age (21 to 60 years). The sample from 2013 to 2019 showed, in general, a greater circulation and occurrence of cases in the months between January to April. Symptoms with the highest frequency were fever (91; 80.5%), headache (67; 59.3%), arthralgia (67; 59.3%), myalgia (67; 54%), rash (39; 34.5%). An understanding of the increasing circulation and silent occurrence of Oropouche Fever should bring an alert to government officials and health managers to promote the control and prevention of new outbreaks.

**Keywords:** Public health; Arboviruses; Orthobunyavirus.

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	OBJETIVOS	8
2.1	OBJETIVO GERAL	8
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
3	JUSTIFICATIVA	9
4	REVISÃO DA LITERATURA	10
4.1	ASPECTOS GERAIS	10
4.2	EPIDEMIOLOGIA	11
4.3	ASPECTOS CLÍNICOS	13
4.4	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	14
4.5	CENÁRIO	15
5	MÉTODOS	17
5.1	ASPECTOS ÉTICOS	17
5.2	DESENHO DE ESTUDO E CASUÍSTICA	17
5.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	18
5.4	COLETA E ANÁLISE DE DADOS	19
6	RESULTADOS	19
7	DISCUSSÃO	33
8	CONCLUSÕES	40
	REFERÊNCIAS	42

## 1 INTRODUÇÃO

O *Vírus Oropouche orthobunyavirus* (OROV) foi isolado pela primeira vez em 1955 em Trinidad, na amostra sanguínea de um paciente febril que residia no vilarejo de Vega do Oropouche. No Brasil foi isolado pela primeira vez em amostra de sangue de uma preguiça, durante a construção da rodovia Belém-Brasília em 1960. Em 1961 OROV foi responsável por uma epidemia em Belém com cerca de 11.000 infectados (ANDERSON et al., 1961; PINHEIRO et al., 1974). O Brasil foi o primeiro país da América do Sul a identificar a febre do Oropouche e, desde então até a década de 1980 surtos foram identificados no estado do Pará, principalmente em Belém e na região Bragantina paraense. Posteriormente outras epidemias foram relatadas no Pará, Amazonas, Amapá, Tocantins, Rondônia, Acre, Maranhão e Goiás. Na Amazônia brasileira a febre do Oropouche é endêmica e a circulação silenciosa do vírus já foi demonstrada (AZEVEDO et al., 2002). No entanto, nos últimos anos o OROV tem sido detectado em outras regiões do país como em Mato Grosso e São Paulo, bem como em países centro-sul americanos como a Guiana Francesa, Peru e Panamá, demonstrando a capacidade de dispersão e potencial epidêmico do OROV nas Américas (AZEVEDO et al., 2007a; PINHEIRO et al., 2013; PINHEIRO; TRAVASSOS DA ROSA; VASCONCELOS, 1998; PINHEIRO et al., 1974; ROMERO-ALVAREZ; ESCOBAR, 2017; WEAVER; REISEN, 2010; WISE et al., 2018).

Os quadros sintomáticos podem desenvolver síndrome febril, febril exantemática ou nas formas mais severas comprometimento neuroinvasivo com apresentação de encefalite, meningoencefalite (PINHEIRO et al., 1982; VERNAL; MARTINI; DA FONSECA, 2019). Vale ressaltar que na maioria dos casos a doença é autolimitada, onde a recorrência de sintomas é frequentemente observada sendo esta uma característica clínica peculiar desta arbovirose, não havendo registro de óbitos associados à Febre do Oropouche até o momento (PINHEIRO et al., 2013; PINHEIRO; TRAVASSOS DA ROSA; VASCONCELOS, 1998; VASCONCELOS et al., 1988; WEAVER; REISEN, 2010). No entanto, algumas questões ainda permanecem desconhecidas, como a fisiopatogenia envolvida na recorrência de sintomas e efeitos em gestantes e seus conceitos. É necessário um melhor entendimento desta arbovirose e a incidência desta na população brasileira, a fim de aprimorarmos a vigilância, o diagnóstico oportuno e o manejo clínico na Febre do Oropouche.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

- Investigar a ocorrência da Febre do Oropouche no território brasileiro no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2019.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar a circulação do OROV na população do estudo, através da prevalência de anticorpos totais detectados.

- Avaliar a ocorrência de febre do Oropouche na população do estudo, mediante a detecção observada de anticorpos da classe IgM para o OROV.

- Caracterizar ao longo do tempo a circulação do OROV e a ocorrência de casos humanos no território brasileiro.

- Avaliar as características clínicas e epidemiológicas dos casos de febre do Oropouche identificados no estudo.

### 3 JUSTIFICATIVA

Sabe-se que a febre do Oropouche é endêmica na Amazônia brasileira e o vírus circula de forma silenciosa na população humana (AZEVEDO et al., 2002). No entanto há muito se fala no potencial de dispersão do OROV e na potencialidade deste em causar epidemias, tanto em áreas com comprovada circulação quanto em outras não detectadas ainda. De fato, desde 2000, a circulação do vírus tem sido evidenciada em diversas áreas Brasil, Peru, Equador, Venezuela e Guiana Francesa, inclusive com descrição de casos neuroinvasivos (BASTOS et al., 2012; CASTRO et al., 2013; FONSECA et al., 2020; GARCÍA et al., 2016; MARTINS-LUNA et al., 2020; MELO et al., 2020; WHO, 2020; ROMERO-ALVAREZ; ESCOBAR, 2017; SILVA-CASO et al., 2019; VASCONCELOS et al., 2009; VERNAL; MARTINI; DA FONSECA, 2019; WISE et al., 2018). Em estudo realizado sobre o conhecimento de enfermeiros acerca da febre por Oropouche, demonstrou-se que apenas 10% destes conheciam a doença e descreveram a área de ocorrência (urbana) da mesma e identificaram o principal transmissor urbano (*Culicoides paraensis*) do agente etiológico (BAIA, 2013). Isso demonstra, mesmo que superficialmente, a imensa lacuna existente acerca do conhecimento dessa patologia entre os profissionais de saúde. Reconhece-se a necessidade de entusiasmar a disseminação do conhecimento dessa patologia, pois não havendo suspeita, não há investigação nem diagnóstico, tampouco ocorre notificação ou implementação de ações para prevenção e manejo clínico, por exemplo. De fato, a subnotificação é uma realidade também para esta arbovirose, potencializada pela ausência de kits comerciais disponíveis para detecção de anticorpos e pouquíssimos laboratórios nacionais com capacidade instalada para o diagnóstico do OROV. Algumas alíneas ainda permanecem desconhecidas, como a patogenicidade nas crises de recorrência e efeitos em gestantes, bem como não há dados sobre as possíveis lesões orgânicas em casos de óbito, haja vista que não há associação de casos fatais por febre do Oropouche. Sobre os efeitos da febre do Oropouche na gestação, os dados disponíveis vêm de estudos realizados, referentes a nove pacientes gestantes, duas das quais se encontravam no segundo mês de gestação, e vieram a abortar (BORBOREMA et al., 1982). Este trabalho desenvolve-se para demonstrar a ocorrência silenciosa e negligenciada da febre de Oropouche, haja vista que não há inquérito sorológico sobre essa arbovirose, exceto nos estudos de investigação de surtos febris identificados, especialmente na Amazônia brasileira.

## 4 REVISÃO DA LITERATURA

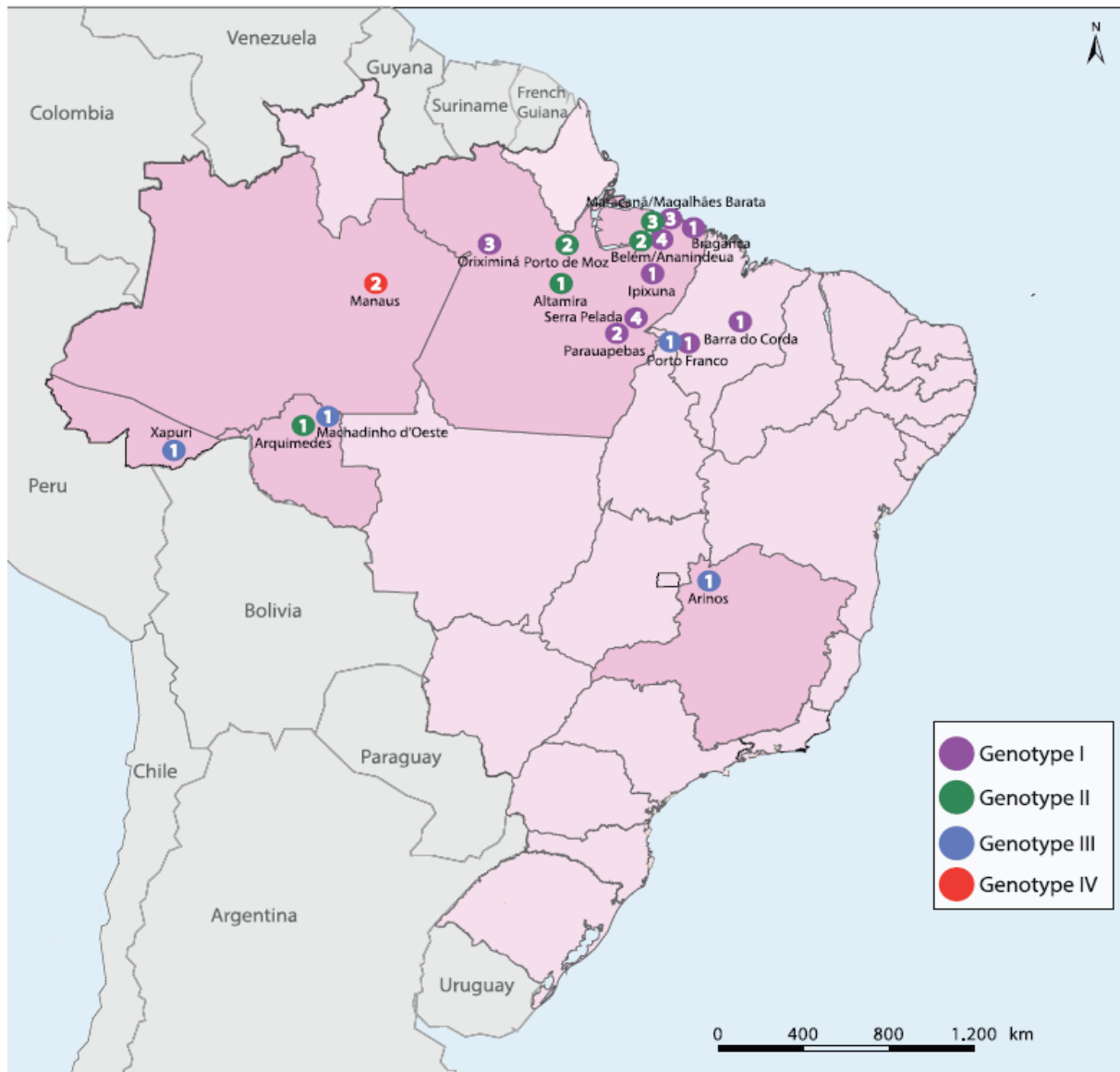
### 4.1 ASPECTOS GERAIS

O OROV pertencente à família *Peribunyaviridae*, gênero *Orthobunyavirus*. A partícula viral possui forma esférica, com diâmetro de 90 a 10nm, possuindo envelope com simetria dos vírions helicoidais. Apresenta três fragmentos de RNA fita simples, com polaridade negativa, denominados SRNA (segmento Pequeno), MRNA (segmento Médio) e LRNA (segmento Longo) (NUNES et al., 2007).

Com o avanço da biologia molecular, foi possível identificar cepas isoladas de diferentes hospedeiros do OROV nas Américas do Sul e Central (Brasil, Peru, Panamá e Trinidad). Foram detectados quatro genótipos diferentes do OROV (I, II, III e IV) (Figura 1). O subtipo I é mais prevalente na região da Amazônia ocidental e o genótipo II, na Amazônia oriental (NUNES et al., 2007). O subtipo detectado III foi detectado no estado de Minas Gerais, sudeste do Brasil, e Panamá. Já o genótipo IV foi detectado em Manaus. Até o momento, o Brasil é o único país a ter a detecção dos quatro genótipos do OROV identificados (AZEVEDO et al., 2007b; NUNES et al., 2005; SAEED et al., 2000; VASCONCELOS et al., 2011; NUNES et al., 2019). O rearranjo genômico é um dos mecanismos mais importantes para a geração da biodiversidade viral. Esse fenômeno que também é comum a outras famílias de vírus, assim como na *Peribunyaviridae*, pode implicar no surgimento de um vírus com maior patogenicidade. Estudos moleculares demonstraram que o ancestral comum mais recente do OROV tenha surgido cerca de 223 anos atrás, gerando os quatro genótipos diferentes descritos, sendo o mais o genótipo I há 112 anos, o genótipo II há 91 anos, o genótipo III há 37 anos e o genótipo IV há 43 anos atrás (AZEVEDO et al., 2007a; NUNES et al., 2005; SAEED et al., 2000; VASCONCELOS et al., 2011).

O OROV se mantém na natureza por meio de ciclo complexo que envolve ciclo silvestre e urbano. O ciclo rural ou selvático do OROV envolve primatas não humanos, marsupiais, preguiças e pássaros, cujos principais vetores envolvidos e já referenciados são os mosquitos *Aedes serratus* e *Culex quinquefasciatus*, apesar de até hoje ainda não estar esclarecido a posição dos mosquitos no ciclo silvestre. No ciclo urbano, o arbovírus é transmitido entre as pessoas pela picada do *Culicoides paraensis*, popularmente conhecido como “maruim”. O vínculo entre os dois ciclos é o homem, que ao entrar no ambiente silvestre enzoótico, adquire a infecção e serve de fonte de infecção para os maruims no ambiente urbano (PINHEIRO et al., 2013; PINHEIRO; TRAVASSOS DA ROSA; VASCONCELOS, 1998; VASCONCELOS et al., 1998).

Figura 1 – Distribuição geográfica dos genótipos do OROV circulantes no Brasil



Fonte: Nunes et al., 2019.

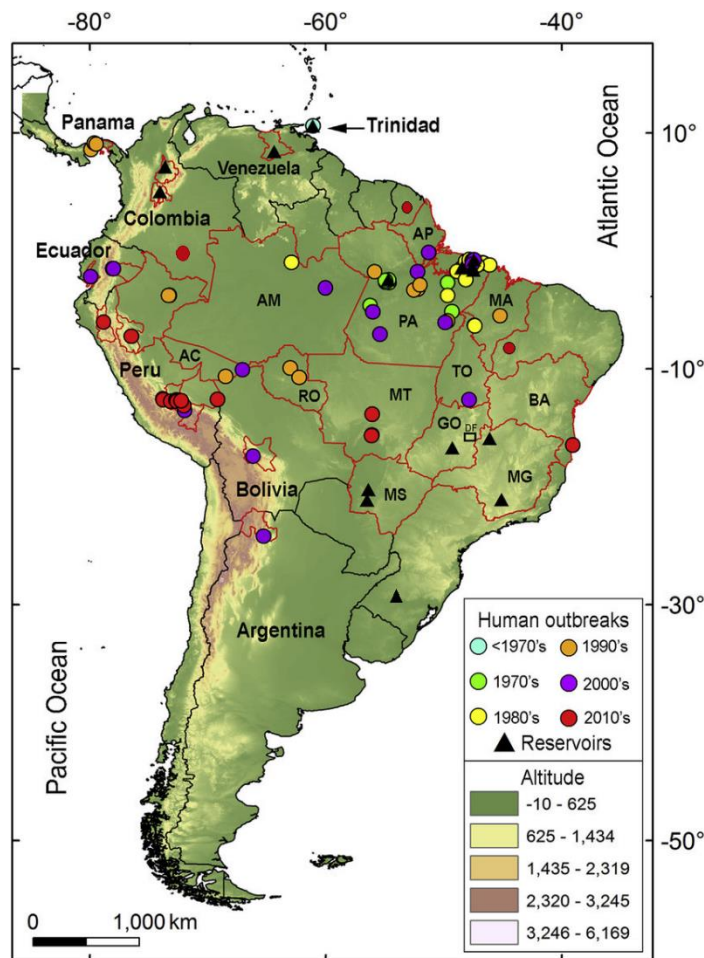
## 4.2 EPIDEMIOLOGIA

O OROV tem sido reconhecido como o causador predominante de doenças febris na Amazônia, ainda que a circulação seja subnotificada e negligenciada, essa patologia acomete milhares de pessoas por ano em áreas tropicais e subtropicais da América, com grande potencial de causar epidemias nos centros urbanos (AZEVEDO et al., 2007a; MELO et al., 2020; PINHEIRO et al., 2013; VASCONCELOS et al., 2009). De fato, entre as décadas de 60 a 80 mais de 165.000 pessoas foram infectadas, e estima-se que 500 mil casos de infecção pelo OROV têm ocorrido no Brasil nos últimos 48 anos. (PINHEIRO et al., 1982; LOPES; NOZAWA; LINHARES, 2014).

A incidência é predominante na região amazônica, porém o OROV já foi isolado em vários estados brasileiros extra-Amazônia. Além do estado do Pará com registro de várias epidemias, mais estados do país também identificaram as cepas desse vírus nas regiões Norte (Amazonas, Amapá, Acre, Rondônia e Tocantins), Nordeste (Maranhão), Centro-Oeste (Goiás e Mato grosso) e Sudeste (Minas Gerais) também diagnosticaram pacientes com Febre do Oropouche (LOPES; NOZAWA; LINHARES, 2014; PINHEIRO et al., 2013; VASCONCELOS et al., 1992a). Em 2003 e 2004 epidemias ocorreram em Parauapebas e Porto de Moz, respectivamente (AZEVEDO et al., 2007b). Em 2006, após 26 anos de silêncio, novas epidemias foram detectadas na zona Bragantina paraense, assim como observado em Mazagão, no Amapá onde 29 anos depois do primeiro surto, em 2009 um novo surto foi detectado (NUNES et al., 2007; VASCONCELOS et al., 2009). Estudo recente demonstrou que mesmo com a circulação silenciosa do OROV na região metropolitana de Belém (RMB) (AZEVEDO et al., 2002), cerca de 36 anos depois um novo surto de febre de Oropouche ocorreu desde 2016 na RMB (dados não publicados) com ocorrência de casos neuroinvasivos, como descrito previamente por Pinheiro e colaboradores (1982). Além disso, desde 2000 a detecção do vírus, casos isolados, surtos ou epidemias de febre do Oropouche tem sido relatadas em áreas sem evidências de circulação prévia no Brasil (Bahia, Minas Gerais, Mato Grosso e São Paulo), Peru (região de Cusco, Madre de Dios, Cajamarca), Equador, Venezuela e Guiana Francesa (Vila de Saul) (MELO et al., 2020; WHO, 2020; VASCONCELOS et al., 2009; WISE et al., 2018) (Figura 2). Ressalta-se que casos de comprometimento neuroinvasivo associados à infecção pelo OROV tem sido relatado nas últimas décadas (BASTOS et al., 2012; VERNAL; MARTINI; FONSECA, 2019), acometimento descrito inicialmente na década de 1980 durante epidemia na RMB (PINHEIRO et al., 1982), com ausência de descrição desta forma clínica por pelo menos 30 anos.

As epidemias têm corrido nos meses de maior índice pluviométrico, ainda que com menor frequência tenham sido registrados casos nos meses mais secos, característica relacionada com a maior densidade vetorial de maruins (*Culicoides paraensis*) (AZEVEDO et al., 2007b; PINHEIRO et al., 2013). As taxas de ataque no Brasil variam de 4,8% a 50,8% durante as epidemias, que geralmente tem caráter explosivo, com detecção de número elevado de casos, muitas vezes com dispersão da doença em “ondas epidêmicas”, onde inúmeras localidades em uma zona geográfica são atingidas pela arbovirose (PINHEIRO et al., 2013). Estima-se que a proporção entre sintomáticos e assintomáticos é de 2:1 (FREITAS et al., 1979).

Figura 2 – Disseminação do OROV pela América Latina ao longo do tempo



Fonte: modificado de Romero-Alvarez e Escobar, 2018.

### 4.3 ASPECTOS CLÍNICOS

O período de incubação é curto, que varia em torno de 3-6 dias e o quadro clínico é de início súbito e frequentemente caracterizado como uma síndrome febril ou febril exantemática. Os casos apresentam quadro febril ( $39^{\circ}\text{C}$  a  $40^{\circ}\text{C}$ ), associado à cefaleia frontal, occipital ou difusa, que por vezes não cede ao uso de analgésicos comuns. Ainda, observa-se dor retroorbitária, náuseas, diarreia, fotofobia, artralgias e mialgias, estas geralmente generalizadas e mais acentuadas em nuca, ao longo da coluna vertebral e região sacra. Exantema morbiliforme pode ocorrer, que geralmente surge entre o terceiro e sexto dia de doença e pode atingir todo o tegumento (PINHEIRO et al., 2013). Característica marcante da febre do Oropouche é que quantidade significativa de doentes (cerca de 60%) apresenta recorrência dos sinais e sintomas após a remissão dos sintomas na fase aguda. Geralmente a recorrência ocorre durante a primeira ou segunda semana após o desaparecimento dos sintomas da fase aguda. No entanto, por vezes o reaparecimento dos sintomas ocorre três semanas depois ou mais. Na maioria das vezes ocorre

reaparecimento de todos os sinais e sintomas observados na fase aguda ou em outras, ocorre apenas ressurgimento de febre, astenia e tonturas. Há relatos de persistência de astenia e cefaleia por várias semanas (AZEVEDO et al., 2007a; PINHEIRO et al., 2013; VASCONCELOS et al., 1992b). Vários estudos associam a subnotificação da Febre do Oropouche associada à semelhança de sintomas entre as arboviroses de ampla divulgação (Dengue, Zika e Chikungunya), gerando confundimento para a suspeita clínica e solicitação de diagnóstico laboratorial específico para Oropouche. Todavia, a febre do Oropouche apresenta em seus quadros clínicos clássicos algumas características peculiares, que sendo percebidas pelo profissional assistencial, suporta a suspeita clínica da doença e leva à investigação laboratorial para Oropouche. Nota-se a cefaleia persistente, que não cessa com uso de analgésicos comuns e perdura por semanas, assim como a astenia que se estende mesmo depois de cessado os demais sintomas. Destaca-se também a recorrência de sintomas, que costuma aparecer na segunda semana.

Alguns pacientes podem evoluir com comprometimento do sistema nervoso central, manifestando sinais e sintomas característicos de meningite, encefalite ou meningoencefalite com relatos de recuperação completa (PINHEIRO et al., 1982; VERNAL; MARTINI; FONSECA, 2019). Apesar disso, até o momento nenhuma morte foi atribuída à infecção pelo OROV, todavia inúmeros doentes podem se apresentar severamente enfermos, por vezes ao ponto da intensa prostração e absenteísmo. Os sintomas costumam permanecer de três a sete dias, porém muitos pacientes referem que a astenia se mantém por algumas semanas, além da cefaleia que pode perdurar por semanas. A convalescença é completa sem sequelas aparentes, mesmo em casos graves (AZEVEDO et al., 2007a; PINHEIRO et al., 2013; VASCONCELOS et al., 1992b).

A patogênese da febre do Oropouche ainda é pouco conhecida, já que não existem óbitos associados a doença. Entretanto estudos experimentais realizados em hamster e camundongos demonstraram a capacidade hepatotrópica e neurotrópica do OROV (ARAÚJO et al., 1979).

#### **4.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL**

O diagnóstico do Oropouche é feito através de técnicas de virologia clássica e moleculares. O isolamento do vírus utilizando camundongos recém-nascidos ou cultura de células, como a de artrópodes do clone C6/36, assim como as técnicas moleculares para detecção do genoma do OROV são recomendadas para o diagnóstico na fase virêmica da doença (até cinco dias após o início dos sintomas) (Pinheiro et al., 2013). Os testes moleculares

se dão pela reação em cadeia da polimerase precedida pela transcrição reversa (RT-PCR) ou RT-PCR em tempo real. Para estas metodologias virológicas, pode-se utilizar amostras biológicas de soro, sangue, LCR e fragmentos de vísceras. (TRAVASSOS DA ROSA et al., 2017).

Outra opção para o diagnóstico laboratorial são os ensaios sorológicos, que compreendem testes clássicos e o ensaio imunoenzimático (ELISA). Entre os testes clássicos pode-se utilizar a Inibição da Hemaglutinação (IH) que detecta anticorpos totais, o teste de Neutralização (TN) para detecção de anticorpos neutralizantes e a fixação do complemento (FC) para identificação de anticorpos fixadores do complemento. O teste de Inibição da Hemaglutinação (IH) detecta de anticorpos totais e é um teste sensível, de fácil execução e que requer equipamento muito simples. Os anticorpos inibidores da hemaglutinação aparecem na primeira semana após o início da doença e persistem por um longo período de tempo (TRAVASSOS DA ROSA et al., 1994). Já o ELISA pode ser realizado tanto para detecção de anticorpos da classe IgM quanto para os IgG específicos para o OROV, no entanto rotineiramente utiliza-se para detecção de anticorpos IgM. É o teste recomendado na vigilância epidemiológica de arboviroses, cuja detecção da presença do IgM no soro revela a infecção ativa ou recente. Para a pesquisa de anticorpos, pode-se utilizar amostras biológicas de soro e/ou LCR obtidas em fase aguda e convalescente da doença (amostras pareadas de soro) tanto para as técnicas clássicas quanto para o ELISA. Ressalta-se que até o momento não há nenhum kit comercial disponível para diagnóstico laboratorial para Oropouche.

#### 4.5 CENÁRIO

Tem-se conhecimento que o *Vírus Oropouche orthobunyavirus* dispõem seus sítios endêmicos às áreas tropicais da América Central e do Sul, em especial o bioma Amazônia. A detecção do OROV em animais diversos, casos humanos isolados e/ou surtos e epidemias tem sido descritas com maior frequência nos últimos anos na América Latina (Karla et al., 2020), o que concretiza a preocupação acerca desta arbovirose, para a qual se tem alertado sobre a dispersão a avançar para áreas não endêmicas e o potencial epidêmico explosivo.

É fato também que, com a renovação de pessoas suscetíveis nas áreas endêmicas, novas epidemias têm sido reportadas após um período de “silêncio epidêmico”, como observado na Zona Bragantina paraense em 2006, Mazagão em 2009 (AZEVEDO et al., 2007a; FERREIRA et al., 2009) e na RMB em 2016, esta última detectada em investigação retrospectiva realizada em 2018 com amostras de pacientes inicialmente suspeitos de Dengue, Chikungunya ou Zika que tiveram resultado negativo (dados não publicados). Isto demonstra

claramente a atividade silenciosa do vírus e seu potencial epidêmico. De fato, já se havia demonstrado que o OROV se mantém em circulação endêmica silenciosa na Amazônia (AZEVEDO et al., 2002), o que remete à elevada possibilidade de dispersão desse arbovírus para diversas localidades indenes, como já observado com outro arbovírus.

A Febre do Oropouche encontra-se na lista de doenças de notificação compulsória, com Classificação Internacional de Doenças, CID 10 A93. Todavia, é uma doença subnotificada e negligenciada, onde muitos casos ocorrem de forma silenciosa e não identificada. Isso é decorrente de um grau considerável de desconhecimento acerca dessa arbovirose por parte dos profissionais de saúde e de ações e políticas públicas que negligenciam a doença e, portanto, não possibilitam a visualização do real panorama acerca da circulação e dispersão do vírus no cenário nacional e o impacto e ocorrência da doença na população brasileira. Vale ressaltar aqui a pesquisa realizada em 2017 com estudantes de medicina da América Latina que demonstrou que quase 90% deles tinham baixo conhecimento sobre o OROV, o que curiosamente também foi observado em pesquisa feita em profissionais de enfermagem na capital paraense que concluiu que apenas 10% dos profissionais participantes conheciam a doença, no entanto apenas descreveram a área de ocorrência (urbana) e identificou o principal transmissor urbano (*Culicoides paraensis*) do agente etiológico (BAIA, 2013; RIOS-GONZÁLEZ et al., 2017). Esses dados são extremamente preocupantes, haja vista a prevalência desta arbovirose nas Américas Central e do Sul, a capacidade epidêmica e de dispersão já alertada e observada do OROV, a inexistência de algoritmos de abordagem clínica e laboratorial que permitam a suspeita e a investigação laboratorial, a inexistência de rede laboratorial capacitada para o diagnóstico e a ausência de programa de capacitação para os profissionais de saúde sobre a febre do Oropouche no panorama brasileiro. O conhecimento limitado (ou mesmo desconhecimento) do agente viral, da doença e seus aspectos fisiopatogênicos, aliados ao cenário exposto acima potencializa a subnotificação.

O Ministério da Saúde afirma que a informação é um instrumento essencial que norteia o processo de tomada de decisão, objeto este relevante à Vigilância em Saúde, sendo esta concebida como um meio de pensar e agir e tem objetivo a análise contínua da situação de saúde da população bem como a organização e execução de práticas de saúde adequadas à especificidade dos problemas existentes (BRASIL, 2005).

## 5 MÉTODOS

### 5.1 ASPECTOS ÉTICOS

De acordo com a Resolução CNS/MS nº 466, de 12 de dezembro de 2012, que dispõe sobre o envolvimento de seres humanos em pesquisas, o referido trabalho foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Instituto Evandro Chagas (IEC), e obedeceu a legislação vigente, considerando a dignidade humana e proteção dos participantes, acreditando no benefício dessa pesquisa para o progresso da ciência em vista do ser humano.

Propôs-se a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em virtude da amplitude e caráter retrospectivo do estudo, que contempla todas as unidades federativas do país, o que inviabiliza a aplicação do TCLE. Tendo recebido aprovação no dia 15 de março de 2021, com número de parecer 4.591.176 emitido pela Plataforma Brasil.

### 5.2 DESENHO DE ESTUDO E CASUÍSTICA

É um estudo descritivo, transversal e retrospectivo (período de 01 de janeiro de 2010 a 31 dezembro de 2019), que se deu por meio da análise de banco de informações dos laboratórios de Sorologia I (testes para detecção de IgM) e II (teste para detecção de anticorpos totais) da Seção de Arbovirologia e Febres Hemorrágicas (SAARB) do Instituto Evandro Chagas (IEC) AARB/IEC, bem como obtenção de dados sócio demográficos e clínicos contidos nas fichas cadastrais de pacientes investigados na SAARB/IEC. Cabe ressaltar que a vigilância epidemiológica para o OROV no Brasil é realizada somente pelo IEC.

Para a identificação da circulação do OROV na população do estudo, realizou-se a busca retrospectiva de indivíduos expostos, através do banco de informações do laboratório de sorologia I, com resposta sorológica positiva pelo teste de IH (título  $\geq 1:20$ ) para OROV.

Para a avaliação da ocorrência de febre do Oropouche no período do estudo, fez-se a busca em banco de dados do laboratório de sorologia II para detecção de pacientes com resultado positivo no ELISA, mediante a detecção observada de anticorpos da classe IgM para o OROV (densidade óptica  $\geq 0,200$ ).

Foram realizadas buscas de informações sociodemográficas (mês, ano, UF e município) nas fichas cadastrais de pacientes positivos para a caracterização ao longo do tempo da circulação do OROV (teste de IH) e a ocorrência de casos humanos (teste de ELISA) no território brasileiro.

Para avaliar as características clínicas (todas as descritas nas fichas) e epidemiológicas dos indivíduos expostos à febre do Oropouche, realizou-se a busca de informações clínicas e

sociodemográficas (idade, gênero, mês, ano, UF, município) dos casos positivos identificados no teste de ELISA.

### **5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

Foram incluídos pacientes com resultado positivo no ELISA IgM e/ou no teste de IH para o OROV, realizados na SAARB/IEC no período do estudo. Foram excluídos do estudo, indivíduos em que os formulários estivessem incompletos, com informações insuficientes ou ilegíveis ou não encontrados.

### **5.4 COLETA E ANÁLISE DE DADOS**

As informações laboratoriais e epidemiológicas foram compiladas em planilha do programa Microsoft Excel 2010. Os dados tabulados serão analisados por bioestatística descritiva com o auxílio do Microsoft Office Excel 2010 e do programa Bioestat versão 5.3.

## 6 RESULTADOS

A casuística desse estudo foi inicialmente triada pela reatividade positiva ( $\geq 1:20$ ) no teste de IH para o OROV, aqui denominada de pessoas/população exposta, e possuía um n amostral de 2.103 pacientes no decorrer dos anos de 2010 a 2019. Entretanto, conforme estabelecido nos critérios de exclusão, foram excluídos do estudo 435 pacientes devido formulários incompletos, com informações insuficientes, ilegíveis ou que não foram encontrados restando n amostral de 1668 casos.

O estudo contemplou 15 estados do território brasileiro com 1.668 indivíduos expostos (detecção de anticorpos totais IH) distribuídos nas regiões Norte (Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins), que totaliza 98% dos casos, Nordeste (Piauí, Alagoas, Bahia e Maranhão), Centro Oeste (Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Goiás) e Sudeste (Espírito Santo), distribuídos ao longo dos anos de 2010 a 2019. Os indivíduos do estudo consistem em uma população de 953 mulheres (57,1%), 640 homens (38,4%) e 75 (4,5%) indivíduos que não foi possível identificar por ausência de informação e confundimento nominal, sendo o maior percentual (74%) de pessoas em idade produtiva (21 a 60 anos).

Detectou-se indivíduos expostos em todos os estados das Regiões Norte (1634; 98%) e Centro-Oeste (14; 0,8%). Ainda, observou-se indivíduos expostos em quatro (Alagoas, Bahia, Maranhão e Piauí) dos sete estados Nordestinos (19; 0,9%) e no Espírito Santo, na região Sudeste do país (Tabela 1).

Na região Sudeste, observou-se em 2019 uma paciente de 40 anos em Alfredo Chaves (ES) (Tabela 1). Curiosamente detectou-se em 2011 um paciente de Belo Horizonte (MG), que apesar de contemplar os critérios de exclusão, mencionamos aqui, uma vez que há descrição de isolamento de uma cepa do OROV em primata não humano proveniente de Arinos/MG (NUNES et al., 2005b).

Na região Centro Oeste quatorze pacientes com detecção de anticorpos totais foram identificados, sendo dez em Mato Grosso (2011, 2012, 2013, 2015 e 2017) e dois em Mato Grosso do Sul (2014 e 2015). Também em Goiás há ocorrência de um indivíduo exposto em 2015 (proveniente do município de Caldazinha, 58 anos, sexo masculino) e um em 2016 de Goiânia (52 anos; sexo feminino) (Tabela 1).

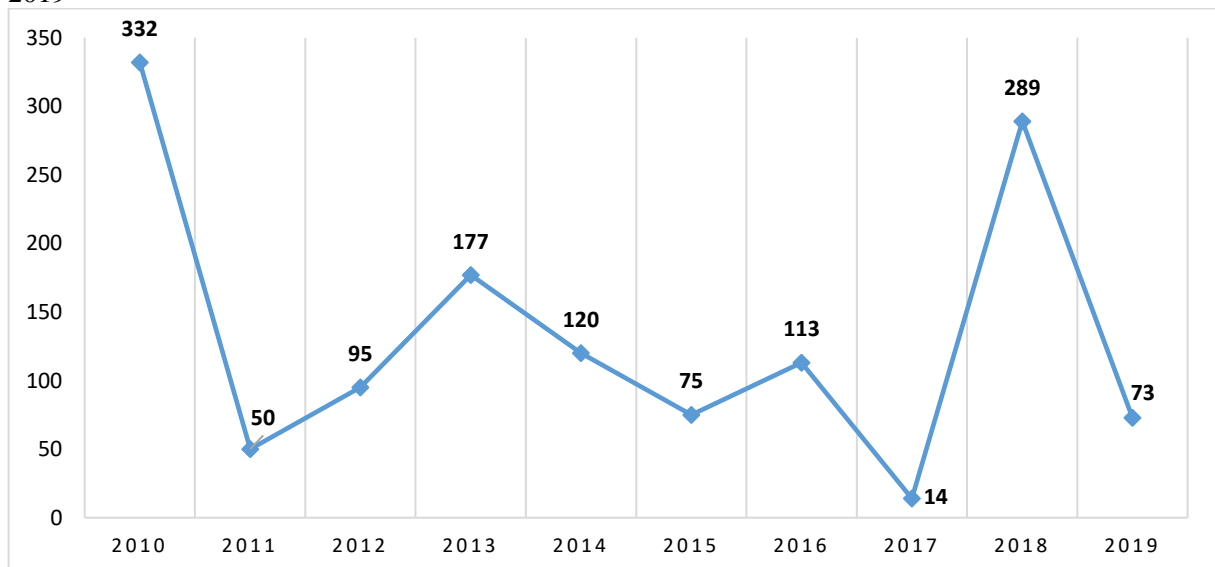
Tabela 1 – Número de casos incluídos no estudo, segundo detecção de anticorpos totais inibidores da hemaglutinação para o Vírus Oropouche por Região e Unidade Federativa do território brasileiro, 2010 a 2019

Região (n; %)	UF	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Soma/UF	%/UF
Norte (1634; 98%)	Pará	332	50	95	177	120	75	113	14	289	73	1338	80,2%
	Amapá	1	8	5	109	5	19	-	-	1	-	148	8,9%
	Acre	5	16	19	20	13	-	2	-	-	-	75	4,5%
	Roraima	-	-	-	-	3	8	15	-	-	-	26	1,6%
	Rondônia	-	2	2	3	4	2	1	1	2	2	19	1,1%
	Amazonas	-	1	2	3	3	6	1	-	-	1	17	1,0%
	Tocantins	-	-	-	-	1	2	6	-	1	1	11	0,7%
Nordeste (19; 1,1%)	Piauí	-	-	-	-	5	-	-	-	-	4	9	0,5%
	Bahia	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	7	0,4%
	Maranhão	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	2	0,1%
	Alagoas	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	0,1%
Centro Oeste (14; 0,8%)	Mato Grosso	-	3	2	3	-	1	-	1	-	-	10	0,6%
	Mato Grosso do Sul	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	2	0,1%
	Goiás	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	2	0,1%
Sudeste (1; 0,1%)	Espírito Santo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	0,1%
<b>Soma/Ano %</b>		<b>338 20,2%</b>	<b>80 4,8%</b>	<b>125 7,5%</b>	<b>315 18,9%</b>	<b>162 9,7%</b>	<b>117 7%</b>	<b>140 8,4%</b>	<b>16 1%</b>	<b>293 17,6%</b>	<b>82 4,9%</b>	<b>1668</b>	<b>100</b>

Na Região Nordeste encontrou-se 19 pacientes expostos, com as primeiras ocorrências em 2014 nos estados da Bahia (n:7) e Piauí (n:5). Sobre as pessoas procedentes da Bahia, todos eram residentes de Ilhéus com coleta em setembro de 2014, sendo cinco do sexo feminino e dois do sexo masculino, enquanto os oriundos do Piauí eram residentes de Oeiras (n:2), Itainópolis (n:2) e Picos (n:1). Ressalta-se que no Piauí casos foram identificados em 2019 (n:4). Em 2015 foi identificado um caso em Timon/MA (55 anos; feminino) e um paciente em Marechal Teodoro/AL (25 anos; masculino). Em 2016 um indivíduo no município de Turiacu/MA (55 anos; feminino) (Tabela 1).

Na Região Norte, que acumula 98% dos indivíduos expostos ao Oropouche desta casuística, observa-se uma considerável detecção de indivíduos expostos nos Estados do Pará (80,2%), seguido do Amapá (8,9%) e Acre (4,5%). No estado Pará há registros anuais em números elevados de casos, destacando-se 2010 (332; 24,8%) e 2018 (289; 21,6%) (Tabela 1 e Figura 3).

Figura 3 – Número de indivíduos expostos ao Vírus Oropouche identificados no estado do Pará, 2010-2019



Fonte: Banco de dados do próprio autor, 2021.

A ocorrência de casos humanos recentes da febre por Oropouche foi avaliada mediante a análise de indivíduos que tiveram detecção de anticorpos da classe IgM para o OROV no período de 2013 a 2019. Não obtivemos as informações referentes ao período de 2010 a 2012, uma vez que devido a instalação do cenário pandêmico, que ocasionou a suspensão das atividades presenciais de alunos dos Programas de Pós-Graduação e Iniciação Científica no âmbito do IEC, utilizamos como fonte de dados os arquivos sob a guarda da SAARB/IEC, que

não disponibilizavam esse período. Dessa forma, foram identificados 156 casos de febre por Oropouche no período de 2013-2019. A região Norte contempla todos os casos de infecção recente da febre de Oropouche identificados de 2013 a 2019, abrangendo os estados Pará (127/ 81,4%), Roraima (14/ 9%), Acre (4/ 2,6%), Rondônia, (4/ 2,6%), Amazonas (3/ 1,9%), Amapá (2/ 1,3%) e Tocantins (2/ 1,3%), com ocorrência em 32 cidades, 21 (68,7%) destas no estado do Pará, e dois pacientes no estado do Acre, cujos municípios não puderam ser identificados. Afim de otimizar a visualização de dados, realizamos avaliação por mesorregiões estaduais, onde é possível perceber a ocorrência de casos recentes de febre do Oropouche em treze mesorregiões (Tabela 2). Devido maior expressão de casos no estado do Pará (127; 81,4%), abrangendo 21 municípios, os dados foram estratificados segundo as mesorregiões estaduais, que estão contextualizadas na Figura 4 e Quadro 1.

Figura 4 – Mapa das mesorregiões paraenses



Fonte: <https://www.baixarmapas.com.br/mapa-de-mesorregioes-do-para/>

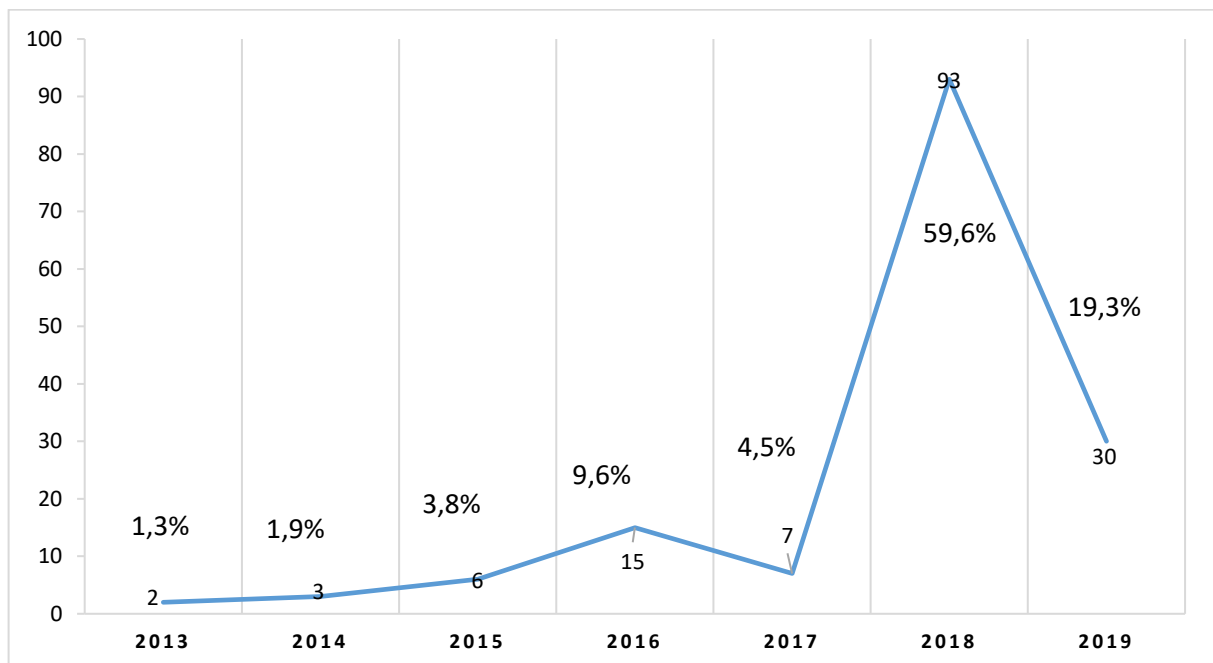
Quadro 1 – Municípios que integram as Mesorregiões do estado do Pará

<b>Mesorregião</b>	<b>Número de municípios</b>	<b>Municípios</b>
Baixo Amazonas	14	Óbidos, Alenquer, Santarém, Oriximiná, Monte Alegre, Juruti, Porto de Moz, Almerim, Placas, Prainha, Terra Santa, Belterra, Curuá, Faro.
Marajó	16	Gurupá, Portel, Breves, Curalinho, São Sebastião da Boa Vista, Chaves, Muaná, Afuá, Gurupá, Ponta de Pedras, Bagre, Anajás, Melgaço, Soure, Cachoeira do Arari, Santa Cruz do Arari.
Metropolitana de Belém	11	Ananindeua, Barcarena, Belém, Benevides, Bujaru, Castanhal, Inhangapi, Marituba, Santa Bárbara do Pará, Santa Isabel do Pará, Santo Antônio do Tauá
Nordeste paraense	49	Tailândia, Moju, Curuçá, Maracanã, Marapanim, São Caetano de Odivelas, São João de Pirabas, Terra Alta, Vigia, Augusto Corrêa, Bragança, Capanema, Igarapé-Açu, Nova Timboteua, Santarém Novo, São Francisco do Pará, Tracuateua, Cametá, Abaetetuba, Igarapé-Miri, Oeiras do Pará, Acará, Concórdia do Pará, Tomé-Açu, Cachoeira do Piriá, Capitão Poço, Garrafão do Norte, Irituia, Mãe do Rio, São Domingos do Capim, São Miguel do Guamá, Ipixuna do Pará, Viseu, Baião, Salinópolis, Aurora do Pará, Mocajuba, Limoeiro do Ajuru, Santa Maria do Pará, Nova Esperança do Piriá, Santa Luzia do Pará, Ourém, Bonito, Quatipuru, Colares, Primavera, Magalhães Barata, Peixe-boi, São João da Ponta.
Sudoeste paraense	14	Altamira, Anapú, Uruará, Rurópolis, Itaituba, Pacajá, Medicilândia, Novo Progresso, Trairão, Aveiro, Vitória do Xingu, Brasil Novo, Senador José Porfírio, Jacareacanga.
Sudeste paraense	39	Marabá, Parauapebas, São Félix Do Xingu, Tucuruí, Paragominas, Redenção, Novo Repartimento, Santana do Araguaia, Breu Branco, Dom Eliseu, Ulianópolis, Jacundá, Itupiranga, Rondon do Pará, Conceição do Araguaia, Xinguara, Goianésia do Pará, Tucumã, Canaã dos Carajás, Eldorado dos Carajás, Ourilândia do Norte, Água Azul do Norte, São Domingos do Araguaia, São Geraldo do Araguaia, Santa Maria das Barreira, Floresta do Araguaia, Rio Maria, Curionópolis, Bom Jesus do Tocantins, Nova Ipixuna, São João do Araguaia, Cumaru do Norte, Piçarra, Palestina do Pará, Abel Figueiredo, Brejo Grande do Araguaia, Sapucaia, Pau D'arco, Bannach.

Fonte: <https://www.cidade-brasil.com.br/mesorregiao-metropolitana-de-belem.html>

Quanto à distribuição temporal dos casos, nos anos de 2013 e 2014 observou-se detecção de casos esporádicos. Em 2015, foram identificados seis (3,8%) pacientes, sendo um em Macapá/AP (feminino, 62 anos), dois em Manaus/AM (um masculino de 53 anos e outra com 34 anos) e três em Roraima (um homem em Boa Vista e duas mulheres em Mucajaí). Houve a identificação de 15 diagnósticos em 2016, sendo 11 destes identificados nos municípios de Mucajaí (n:2) e Bonfim (n:9) no estado de Roraima, dois em Tocantins (Tocantinópolis), um no Pará (Belém) e um em Cruzeiro do Sul, no Acre. Em 2017, que precedeu a maioria dos casos detectados nesta casuística, identificou-se sete ocorrências da febre por Oropouche, sendo seis no Pará e uma mulher de 40 anos no município de Ji Paraná em Rondônia. Observou-se predominância de casos no ano de 2018 (93; 59,6%) observados em 15 municípios do estado do Pará e um caso detectado em Macapá/AP (32 anos; feminino). Em 2019, ocorreram 30 (19,3%) casos da febre por Oropouche, sendo observado 27 destes em indivíduos procedentes de 10 municípios paraenses, um caso em Manaus/AM (87 anos; masculino) e dois no Estado de Rondônia, a saber oriundo de Porto Velho (27 anos; masculino) e uma mulher de 55 anos de Ouro Preto D'Oeste (Tabela 2; Figura 5).

Figura 5 – Número de casos de casos de Febre por Oropouche identificados anualmente na Região Norte do Brasil, 2013 a 2019



Fonte: Banco de dados do próprio autor, 2021.

Tabela 2 – Número de casos da febre do Oropouche, segundo Unidade Federativa do Brasil e mesorregião, 2013 a 2019

UF (n; %)	Mesorregião	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Soma por Mesorregião (%)
Pará (127; 81,4%)	Metropolitana	-	1	-	1	6	76	20	<b>104 (66,7%)</b>
	Nordeste	-	-	-	-	-	10	4	<b>14 (9,0%)</b>
	Marajó	-	-	-	-	-	-	3	<b>3 (1,9%)</b>
	Baixo Amazonas						3		<b>3 (1,9%)</b>
	Sudeste	-	-	-	-	-	3		<b>3 (1,9%)</b>
Roraima (14; 9%)	Sul	-	-	2	2	-	-	-	<b>4 (2,6%)</b>
	Norte	-	-	1	9	-	-	-	<b>10 (6,4%)</b>
Rondônia (4; 2,6%)	Madeira Guaporé	-	-	-	-	-	-	1	<b>1 (0,6%)</b>
	Leste	-	1	-	-	1	-	1	<b>3 (1,9%)</b>
Tocantins (2; 1,3%)	Ocidental	-	-		2	-	-	-	<b>2 (1,3%)</b>
Amapá (2; 1,3%)	Sul	-	-	1	-	-	1	-	<b>2 (1,3%)</b>
Amazonas (3; 1,9%)	Centro	-	-	2	-	-	-	1	<b>3 (1,9%)</b>
Acre (4; 2,6%)	Vale do Acre	2*	1	-	-	-	-	-	<b>3 (1,9%)</b>
	Vale do Juruá	-	-	-	1	-	-	-	<b>1 (0,6%)</b>
<b>Total anual (%)</b>		<b>2 (1,3%)</b>	<b>3 (1,9%)</b>	<b>6 (3,8%)</b>	<b>15 (9,6%)</b>	<b>7 (4,5%)</b>	<b>93 (59,6%)</b>	<b>30 (19,3%)</b>	<b>156 (100%)</b>

Fonte: Banco de Dados do Próprio autor, 2021

UF: Unidade Federativa; n: frequência em número absoluto; %: percentual.

Os 127 pacientes com febre por Oropouche detectados no estado do Pará abrangem cinco das seis mesorregiões, a saber 104 (81,8%) da Metropolitana, 14 (11%) do Nordeste paraense; 3 (2,4%) do Marajó, Baixo Amazonas e Sudeste paraense concomitantemente, apresentadas na Tabela 3.

No ano de 2014 houve um único paciente identificado com a doença, na região Metropolitana de Belém (RMB), no município de Ananindeua (sexo masculino) (Tabela 3; Figura 6).

Em 2016 foi igualmente identificado um indivíduo também na Região metropolitana de Belém, porém oriundo da capital Belém (sexo feminino/ 48 anos) (Tabela 3; Figura 6).

No ano de 2017 foram identificados seis casos de febre por Oropouche na RMB, sendo três de Belém, dois de Ananindeua e um de Marituba (Tabela 3; Figura 6).

Em 2018 ocorreram 92 (72,4%) detecções, destes três eram de Tucuruí no Sudeste Paraense, três em Terra Alta no Baixo Amazonas. Ainda, dez foram procedentes de seis municípios do Nordeste paraense e a grande maioria (n: 76) dos casos foram identificados em sete municípios da RMB, prevalecendo casos em Santa Bárbara do Pará com ocorrência de 50 indivíduos entre os meses de janeiro e fevereiro (Tabela 3; Figura 6).

Em 2019 foram identificados 27 pacientes, sendo um (feminino; 48 anos) de São Domingos do Araguaia e um de Marapanim (masculino; 45 anos) e dois de Abaetetuba no Nordeste paraense; três da mesorregião do Marajó (Currálinho, Portel e Breves), sendo uma mulher de 16 anos em Breves, uma criança do sexo masculino de 30 dias em Currálinho e um homem de 38 anos em Portel. Na RMB ocorreram 20 detecções, sendo nove em Belém, seis em Ananindeua, três em Benevides e dois em Castanhal. (Tabela 3; Figura 6). Ressalta-se que foi identificado um caso positivo para febre do Oropouche em amostra líquido cefalorraquidiano (LCR) proveniente do município de Ananindeua (mesorregião Metropolitana de Belém) do sexo masculino, 51 anos.

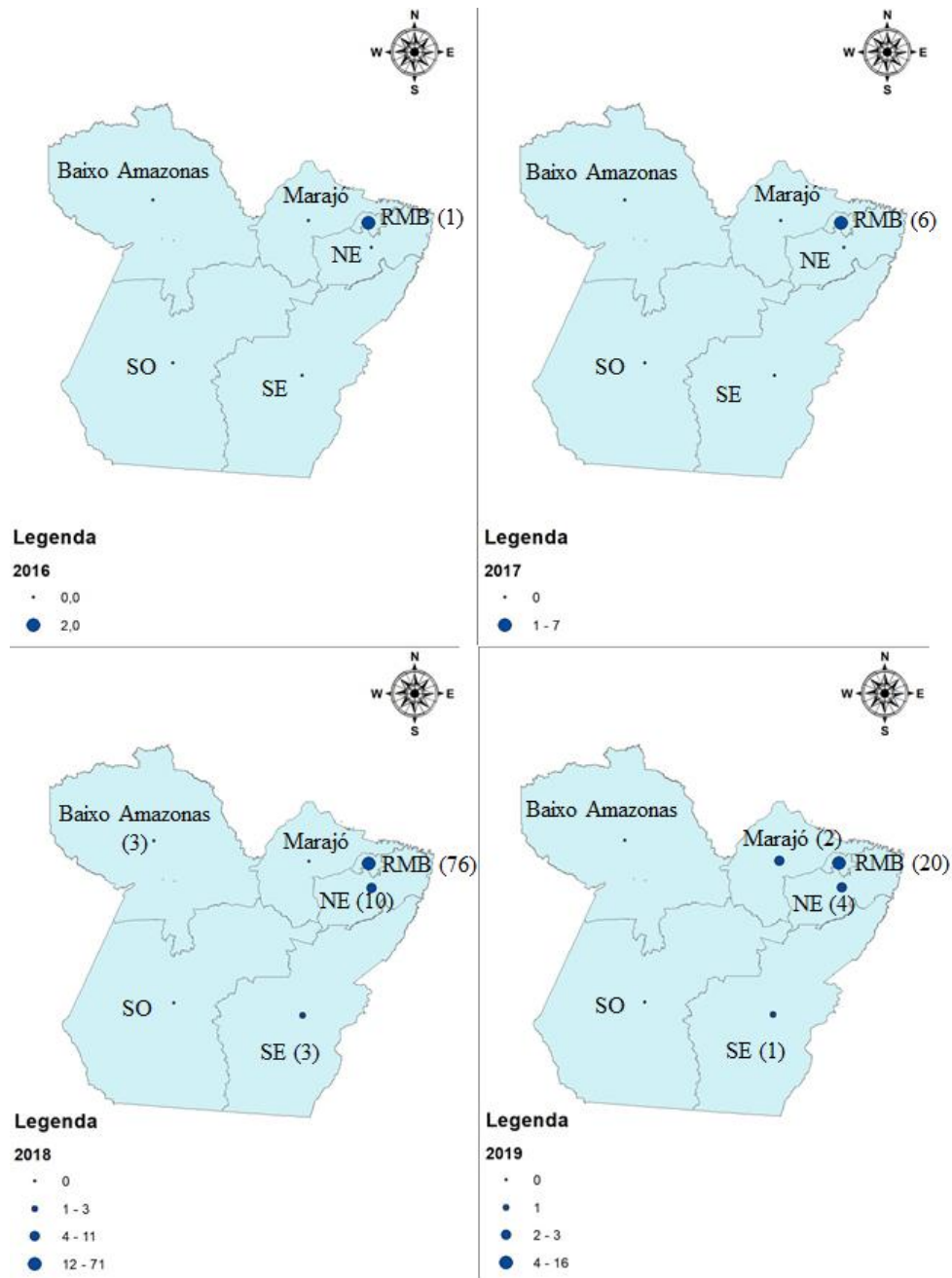
Tabela 3 – Distribuição anual de casos da febre por Oropouche nas Mesorregiões do estado do Pará, segundo município, 2016-2019

Mesorregião paraense (n; %)	Município	2014	2016	2017	2018	2019	Soma por município	%
Metropolitana (104; 81,8%)	Benevides	-	-	-	6	3	9	7,1
	Barcarena	-	-	-	2	-	2	1,6
	Ananindeua	1	-	2	7	6	16	12,6
	Belém	-	1	3	7	9	17	15,7
	Castanhal	-	-	-	3	2	5	3,9
	Marituba	-	-	1	1	-	2	1,6
	Santa Bárbara do Pará	-	-	-	50	-	50	39,4
Nordeste (14; 11%)	Abaetetuba	-	-	-	-	2	2	1,6
	Nova Timboteua	-	-	-	1	-	1	0,8
	Capanema	-	-	-	1	-	1	0,8
	Augusto Correa	-	-	-	3	-	3	2,4
	São Domingos do Araguaia	-	-	-	-	1	1	0,8
	Curuçá	-	-	-	2	-	2	1,6
	Garrafão do Norte	-	-	-	1	-	1	0,8
	Marapanim	-	-	-	-	1	1	0,8
	São Francisco do Pará	-	-	-	2	-	2	1,6
Marajó (3; 2,4%)	Curalinho	-	-	-	-	1	1	0,8
	Portel	-	-	-	-	1	1	0,8
	Breves	-	-	-	-	1	1	0,8
Baixo Amazonas (3; 2,4%)	Terra Alta	-	-	-	3	-	3	2,4
Sudeste (3; 2,4%)	Tucuruí	-	-	-	3	-	3	2,4
<b>Soma Anual</b>		<b>1 (0,8%)</b>	<b>1 (0,8%)</b>	<b>6 (4,7%)</b>	<b>92 (72,4)</b>	<b>27 (21,3)</b>	<b>127</b>	<b>100</b>

Fonte: Banco de Dados do Próprio autor, 2021.

UF: Unidade Federativa; n: frequência em número absoluto; %: percentual.

Figura 6 – Mapa com distribuição anual de casos da febre por Oropouche, segundo mesorregiões do estado do Pará, 2016-2019



Fonte: Banco de dados do próprio autor, 2021.

Quanto ao sexo, os casos ocorreram em uma população de 97 mulheres (62,1%) e 59 homens (37,9%). Sobre a faixa etária, observou-se ocorrência de um maior percentual de pessoas em idade produtiva de 21 a 60 anos ( $n = 102$ ), equivalendo a 65,4% dos casos de febre por Oropouche identificados no período na região Norte (Tabela 4).

Tabela 4 – Número de casos de febre por Oropouche identificados na região Norte do Brasil, segundo sexo e faixa etária, 2013 a 2019

<b>Faixa etária</b>	<b>F</b>	<b>M</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Até 5 anos*	3	1	4	2,6%
6- 10 anos	7	4	11	7,1%
11- 20 anos	10	5	15	9,6%
21- 30 anos	14	12	26	16,7%
31- 40 anos	15	8	23	14,7%
41- 50 anos	21	7	28	17,9%
51- 60 anos	15	10	25	16,0%
61- 70 anos	3	4	7	4,5%
71 – 80 anos	5	4	9	5,8%
81 – 90 anos	0	2	2	1,3%
91-100 anos *	1	0	1	0,6%
S/I **	3	2	5	3,2%
<b>Total</b>	<b>97 (62,1%)</b>	<b>59 (37,9%)</b>	<b>156</b>	<b>100%</b>

Fonte: Banco de Dados do Próprio autor, 2021.

F: Feminino; M: Masculino; n: frequência em número absoluto; %: percentual.

\* Idades extremas: 25 dias e 95 anos

\*\* Cinco pacientes não haviam informação de idade

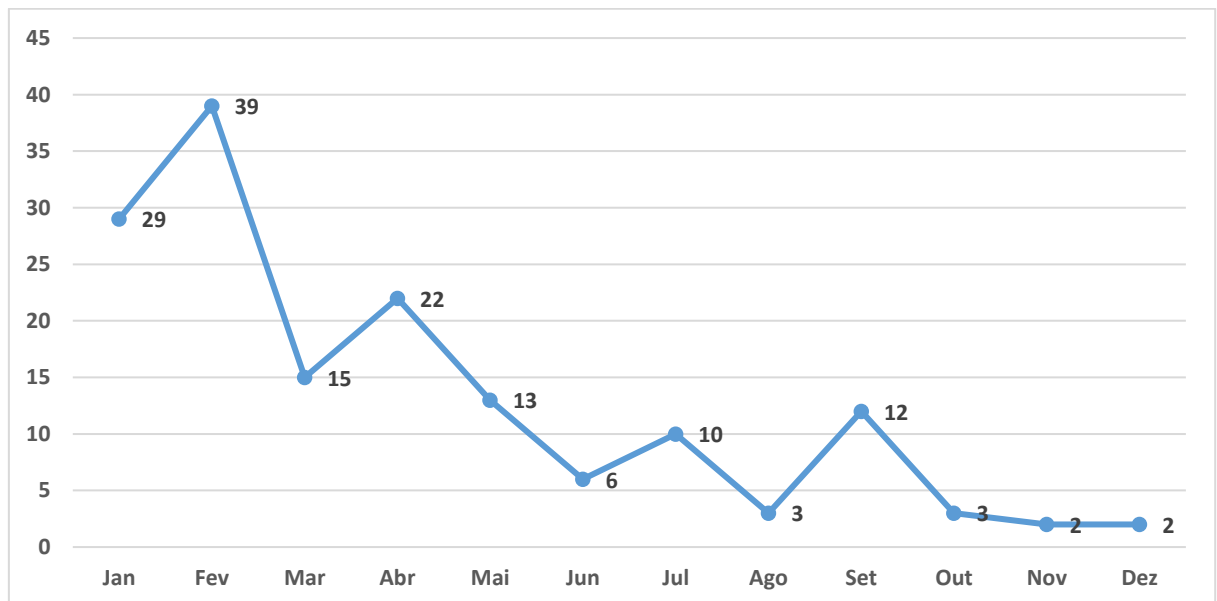
Realizamos a observação dos casos de infecção recente (IgM reagente) da febre por Oropouche ao longo dos meses de cada ano da casuística (Tabela 5). Observamos maior ocorrência de casos entre os meses de janeiro a abril com detecção de 67,3% (n:105) dos casos no período, visivelmente observado nos anos de 2018 e 2019 (Tabela 6; Figura 5), sendo os anos de maior ocorrência de febre do Oropouche desta casuística. Exceção observada em 2016, onde oito casos foram identificados no mês de julho do referido ano em Bonfim, mesorregião Norte do estado de Roraima (Tabelas 2 e 5; Figura 7).

Tabela 5 – Número de casos de febre por Oropouche identificados na região Norte do Brasil, segundo mês e ano de ocorrência, 2013 a 2019

Mês	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Soma/Mês	%
Jan	-	-	-	-	-	26	3	29	18,6
Fev	-	-	-	1	-	33	5	39	25,0
Mar	-	-	2	-	1	9	3	15	9,6
Abr	-	1	1	1	2	11	6	22	14,1
Mai	1	1	-	-	-	6	5	13	8,3
Jun	-	-	-	2	1	2	1	6	3,8
Jul	-	1	-	8	-	-	1	10	6,4
Ago	-	-	1	1	-	1	-	3	1,9
Set	1	-	2	1	1	4	3	12	7,7
Out	-	-	-	-	1	-	2	3	1,9
Nov	-	-	-	1	1	-	-	2	1,3
Dez	-	-	-	-	-	1	1	2	1,3
<b>Soma/Ano</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>15</b>	<b>7</b>	<b>93</b>	<b>30</b>	<b>156</b>	<b>100</b>

Fonte: Banco de Dados do Próprio autor, 2021.

Figura 7 – Distribuição mensal de casos de febre por Oropouche identificados na região Norte do Brasil, 2013 a 2019



Fonte: Banco de Dados do Próprio autor, 2021.

Dos 156 casos de febre do Oropouche, foi possível a investigação de características clínicas de 113 pacientes, conforme critério de exclusão pré-estabelecidos, haja vista que 42 prontuários não estavam disponíveis e um estava em branco

Foram referidos pelos 113 pacientes, um total de 37 sinais e sintomas. Entre eles os mais citados foram: febre (91; 80,5%), cefaleia (67; 59,3%), artralgia (67; 59,3%), mialgia (67; 54%), exantema (39; 34,5%), dor ocular (33; 29,2%), dor nas costas (25; 22,1%), náusea (22; 19,5%), astenia (18; 15,9%) e vômito (13; 11,5%) (Tabela 6; Figura 8). Informações sobre a recorrência de sintomas, uma das principais características clínicas da febre do Oropouche, não puderam ser avaliadas no estudo uma vez que as fichas de atendimento utilizados em investigação de arboviroses não contemplam essa característica, tampouco foi identificado essa anotação em campo disponível.

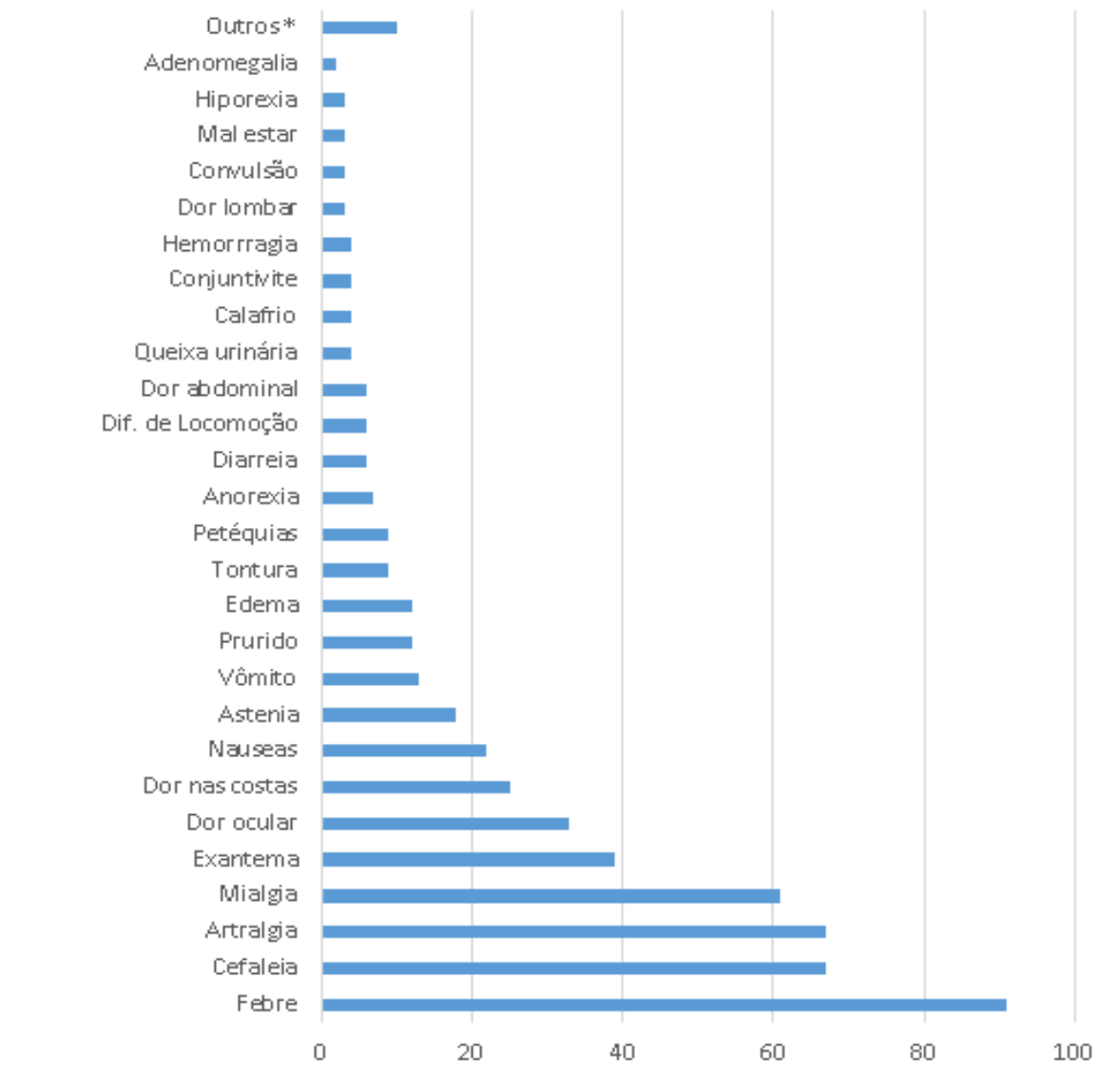
Tabela 6 – Frequência de sinais e sintomas identificados nos casos de febre do Oropouche na região Norte do Brasil, 2013 a 2019

<b>Sintomas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Sintomas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Febre	91	80,5	Anorexia	7	6,2
Cefaleia	67	59,3	Diarreia	6	5,3
Artralgia	67	59,3	Dif. de locomoção	6	5,3
Mialgia	61	54,0	Dor abdominal	6	5,3
Exantema	39	34,5	Queixa urinária	4	3,5
Dor ocular	33	29,2	Calafrio	4	3,5
Dor nas costas	25	22,1	Conjuntivite	4	3,5
Náusea	22	19,5	Hemorragia	4	3,5
Astenia	18	15,9	Dor lombar	3	2,7
Vômito	13	11,5	Convulsão	3	2,7
Prurido	12	10,6	Mal estar	3	2,7
Edema de articulações	12	10,6	Hiporexia	3	2,7
Tontura	9	8,0	Adenomegalia	2	2,7
Petéquias	9	8,0	Outros*	10	8,8

Fonte: Banco de Dados do Próprio Autor, 2021.

\*para cada sintoma houve um registro, cita-se: síncope, dor nual, fotofobia, boca amarga, emagrecimento, sudorese, cansaço respiratório, insônia e irritabilidade.

Figura 8 – Sinais e sintomas identificados nos casos de febre do Oropouche na região Norte do Brasil, 2013 a 2019



Fonte: Banco de Dados do Próprio autor, 2021.

## 7 DISCUSSÃO

Após dez anos (H1N1 em 2009), o mundo novamente experimenta um novo desafio, desta vez uma pandemia. Desde 2019, o surgimento da SARS-COV2 (COVID-19) chama a atenção para uma discussão que há tempos se iniciou no meio científico: a necessidade de ter um olhar integrado que sobreponha a saúde humana, animal e ambiental. O conceito *One Health* pode contribuir significativamente no controle e prevenção de doenças zoonóticas como as arboviroses (HEMIDA; BA ABDUALLAH, 2020). Desde as epidemias de Dengue, Zika e Chikungunya, o sistema de vigilância epidemiológica tem fortalecido as ações de controle entomológico e vigilância de epizootias, dado que esse monitoramento colabora não só como indicador de saúde dos ecossistemas, mas gera produtos para saúde pública, a partir de medidas de manejo em surtos e epidemias (CATENACCI et al., 2018). As arboviroses que tem um complexo ciclo entre hospedeiros, patógenos e vetores, está também sob alta influência das condições ambientais. As mudanças ambientais, tanto naturais quanto movidas pelo homem, podem desencadear alterações em diversos ciclos epidemiológicos, demonstrando um surgimento cada vez maior de doenças ditas exclusivamente silvestres, em ambientes urbanos (LAROQUE et al., 2014), assim também como adaptação de patógenos em novos reservatórios (*spillover*), dando inúmeras oportunidades para colonizar novos territórios e evoluir para novas formas. Fatores como a globalização, mudanças climáticas, mudança de comportamento do homem, desmatamento, aumento do ecoturismo, dificuldades de vigilância e condições socioeconômicas da população aumentam a chance desse transbordamento zoonótico. O OROV, que no Brasil teve seu primeiro isolamento durante a construção da rodovia Belém-Brasília em uma preguiça, demonstra com o passar dos anos um potencial crescente de disseminação, com ocorrências em lugares que ainda não haviam sido notificados. Casseb e colaboradores (2015) corrobora com a afirmativa quando demonstra em seu estudo que o ambiente pode favorecer o acontecimento de novos surtos de Oropouche na América Latina, quando a ausência e/ou abrangência insuficiente da vigilância epidemiológica em lugares remotos resulta na disseminação do Oropouche, ampliando suas fronteiras. Com mais de 500.000 ocorrência no Brasil, a doença permanece negligenciada com uma subestimação de casos (ROMERO-ALVAREZ; ESCOBAR, 2018).

A casuística deste estudo é quase em sua totalidade pertencente à Região Norte, e provavelmente é decorrente pelo fato do Instituto Evandro Chagas, centro de vigilância e referência para as arboviroses, estar localizado no estado do Pará, realizando vigilância e diagnóstico diferencial de arboviroses predominantemente onde atua como referência regional,

como os estados das regiões Norte e Nordeste do país. Também é centro de referência nacional sendo o único laboratório no Brasil que realiza vigilância laboratorial para a febre do Oropouche, entretanto a demanda de investigação para as arboviroses dos estados que compõem as demais regiões do país seguem o fluxo para suas referências regionais em instituições como FICRUZ, IAL, etc. Portanto, a SAARB/IEC recebe amostra de todo Brasil para investigação, porém com maior quantidade de amostras de estados do Norte e Nordeste do país, mesmo que atenda todas as unidades federativas do território nacional. Ainda assim, em nossa casuística é possível observar que a circulação do OROV já é indicada pelo menos desde 2011, onde identificamos indivíduo exposto em Belo Horizonte/MG, cerca de 654 Km de Arinos, onde em 2005 foi identificado o OROV em primata não humano, o que fortalece a circulação e provavelmente o estabelecimento de ciclo biológico desta arbovirose em Minas Gerais (Sudeste). Também em nosso estudo em 2011 a identificação de indivíduos expostos em Cuiabá e Chapada do Guimarães em Mato Grosso sugere que o OROV já circula no bioma do Centro Oeste. Curiosamente no Nordeste, a detecção de casos de circulação do OROV (indivíduos expostos) se deu por conta da investigação sorológica decorrente da vigilância da febre do Nilo em 2014, após a identificação do primeiro caso humano no Piauí, por isso a detecção em Oeiras, Itainópolis e Picos. De fato, a grande maioria dos achados deste estudo se deve à importante vigilância laboratorial para as arboviroses realizada pela SAARB/IEC, utilizando o painel do teste de IH com achados dessa natureza.

A representação entre indivíduos expostos (casos com detecção de anticorpos totais no teste IH) e infecções recente do Oropouche (casos positivos de IgM) no decorrer do tempo apresentaram uma mesma verossimilhança nos resultados. A proporção é de um caso de infecção recente para aproximadamente dez indivíduos expostos (1:10) nesta casuística, apesar da baixa representatividade, os resultados apontam para uma parcela de pacientes que não foram testados, dificultando e inviabilizando uma análise mais particularizada da casuística.

Segundo Gibrail e colaboradores (2016) a falta de conhecimento dos profissionais acerca das peculiaridades clínicas na caracterização dos sintomas e diferenciação com outras arboviroses, além do déficit para diagnóstico específico para algumas arboviroses na rede laboratorial disponível, abre uma oportunidade para a expansão silenciosa do vírus no território brasileiro. Tal fato ficou evidente em casos de Manaus, estado do Amazonas, onde vários pacientes com suspeita clínica de Dengue, na verdade estavam infectados por OROV (MOURÃO et al., 2009; BASTOS et al., 2012). Thompson, Martin del Campo e Constenla (2020) afirma que a doença causada por esse arbovírus é constantemente confundido com outras arboviroses como a Zika, Dengue ou Chikungunya, oportunizando o número subestimando de

casos e a negligência da doença. No entanto, as características clínicas clássicas da doença são peculiares, mas desconhecidas. Mesmo com existência de CID (A93.0), não temos uma rede de vigilância clínica e laboratorial desta arbovirose implementada.

Apesar de nossos resultados apontarem o sexo feminino, e o período produtivo como mais acometido pela doença, o estudo não fortalece essa afirmativa. Da mesma maneira, a idade não apresenta um padrão evidente, com pesquisas demonstrando maior susceptibilidade em pessoas mais jovens e outras em populações mais velhas (ROMERO-ALVAREZ; ESCOBAR, 2018; MELO et al., 2020).

Nossos resultados apresentaram maior ocorrência de casos no período de maior índice pluviométrico. Segundo os boletins do Instituto Nacional de Meteorologia (INMET), no período de 2017 a 2019, no trimestre janeiro-fevereiro-março na Região Norte do país, a chuva variou de normal a acima da climatologia em praticamente toda a região, com máximos acumulados principalmente no Amazonas (AM) e Pará (PA), caracterizando fortes temporais. No trimestre abril-maio-junho persistiram chuvas com volumes expressivos acima da climatologia abrangendo Roraima (RR) e Acre (AC), além do AM e PA. Somente em julho iniciando a estação seca. Segundo Valdez; Sibona; Condat (2018), o aumento da temperatura e da precipitação pode aumentar a população de vetores, pois regulam a disponibilidade de criadouros. A distribuição temporal da chuva está intimamente relacionada a abundância de mosquitos (CARVALHO et al., 2020). Salienta-se novamente que as mudanças climáticas e seus impactos afetam diretamente a distribuição espacial de doenças transmitidas por vetores. As epidemias do Oropouche têm corrido nos meses de maior índice pluviométrico, ainda que com menor frequência tenham sido registrados casos nos meses mais secos, característica relacionada com a maior densidade vetorial de maruins (*Culicoides paraensis*) (AZEVEDO et al., 2007b; PINHEIRO et al., 2013; ROMERO-ALVAREZ, 2017).

Nossa casuística demonstrou a detecção de indivíduos expostos em regiões extra-amazônicas, ao longo dos anos pelo menos desde 2011 no Centro Oeste bem como desde 2014 no Nordeste, evidenciando a dispersão da circulação do OROV no decorrer dos anos no território brasileiro. De fato, podemos sugerir que o OROV circula no Nordeste e Centro Oeste brasileiro, e provavelmente há localidades nessas regiões onde o vírus já deve ter estabelecido ciclo de manutenção localmente, circulando entre vetores e hospedeiros vertebrados silvestres e que precisam ser investigadas. A literatura fortalece essa afirmativa quando demonstra em diversos estudos a história evolutiva da Febre do Oropouche e sua capacidade de dispersão e potencial epidêmico (MELO et al., 2020; ROMERO-ALVAREZ; ESCOBAR, 2018). De fato, anticorpos inibidores da hemaglutinação (IH) e neutralizantes para o OROV já foram detectados

em amostras de PNHs residentes em parques da cidade de Goiânia/GO, na região Centro Oeste brasileira obtidas em 2011 e 2013 (GIBRAIL et al., 2016), fortalecendo esta inferência, haja vista que nosso estudo identificou indivíduos expostos ao OROV em Caldazinha (2015) e Goiânia (2016). Ainda, no Nordeste brasileiro também foram identificados anticorpos IH para o OROV em amostras de PHN obtidas no período de março de 2008 a setembro de 2010 de Alagoas, Paraíba, Pernambuco, Piauí e Rio Grande do Norte (LAROQUE et al., 2014), corroborando com nossa identificação de indivíduos expostos em Alagoas (2015) e no Piauí (2014 e 2019). Tais achados reforçam a afirmativa de que o OROV possui um ciclo biológico de manutenção nos biomas das regiões Centro Oeste e Nordeste, o que reforça a expansão do vírus para essas regiões extra-amazônicas e a possibilidade de ocorrência de surtos explosivos. Ainda, isso nos levar a sugerir que casos da febre do Oropouche estejam ocorrendo nesses ambientes e passam completamente despercebidos pela falta de suspeita clínica e consequente ausência de investigação laboratorial específica. De fato, em janeiro de 2021 a Fundação Municipal de Saúde de Teresina/PI recebeu resultados de exames realizados no Instituto Evandro Chagas, realizados em amostra de soro inicialmente oriunda de demanda de investigação de febre do Nilo, cuja investigação laboratorial por metodologia sorológica (teste de IH) foi indicativa de infecção pelo vírus Oropouche, confirmando a infecção recente por método sorológico (ELISA) e virológico (RT-PCR) em um paciente internado no Hospital de Urgência de Teresina (HUT) (Informação verbal <sup>1</sup>). O diagnóstico específico foi decorrente da vigilância laboratorial realizada na SAARB/IEC, que dispõe de metodologias, algoritmos e expertise para investigação e vigilância dessa e outras arboviroses pouco conhecidas e frequentemente negligenciadas. Tal fato corrobora com a necessidade de descentralização do diagnóstico laboratorial específico para esta arbovirose para a rede nacional de laboratórios de saúde pública. Também se mostra importante a capacitação de profissionais de saúde, especialmente da área médica e de enfermagem para que estes possam conhecer e suspeitar da doença, detectada e endêmica na região Norte desde a década de 1950, porém ainda bastante desconhecida e negligenciada, inclusive no norte do país, como demonstrado no estudo de Baía (2013).

Não encontramos infecções recentes da febre do Oropouche em outras regiões do país além do Norte no período de 2013-2019, contudo vale ressaltar que testes de ELISA IgM para Oropouche não foram realizados para alguns, cuja realização pode demonstrar possíveis novos casos ainda não identificados. De fato, a identificação de infecções recentes esporádicas ao longo do período 2013-2019 em Tocantins (2016), Amapá (2015 e 2018), Rondônia (2014, 2017 e 2019), Acre (2014 e 2016), e Amazonas (2015 e 2019) demonstram a circulação

---

<sup>1</sup> Informação fornecida por Socorro Azevedo (Instituto Evandro Chagas, Ananindeua, Pará) em novembro de 2021.

endêmica do OROV na região Amazônica. Ressalte-se que no Amapá dois surtos já foram relatados em Mazagão, a saber em 1980 e 2009 (AZEVEDO et al., 2009; PINHEIRO et al., 2013), há 36 Km de Macapá, onde detectamos neste estudo casos recentes de Oropouche em 2016-2018. É possível que casos de febre do Oropouche já tenham ocorrido em diversas localidades do Amapá, uma vez que este foi o segundo estado com maior ocorrência de casos expostos ao OROV identificados, porém em pacientes oito localidades a pesquisa de anticorpos IgM, que caracteriza a infecção recente, não foi aplicada, o que sugerimos e propomos realizar para maior esclarecimento da incidência da doença nesta e demais localidades que o estudo contemplou.

É possível observar que surtos de febre do Oropouche ocorreram no estado de Roraima em 2016, onde a identificação de infecções recentes em Mucajaí (mesorregião Sul) e Boa Vista (mesorregião Norte) em 2015 o precederam. Também, no Pará o surto iniciado em 2017, e quiçá ainda em curso, detectado inicialmente em Belém e Ananindeua (RMB), disseminou-se em 2018 para outros municípios da RMB, Nordeste, Baixo Amazonas e Sudeste paraense. Vale ressaltar que o mais recente surto registrado na região metropolitana de Belém ocorreu na década de 1980, há aproximadamente 37 anos, onde se detectou casos neuroinvasivos da doença (VASCONCELOS et al., 1992a; PINHEIRO et al., 1982). Neste estudo, onde identificamos este surto, com dispersão de casos para vários municípios do Pará, tendo a maioria (81,4%) dos casos de febre do Oropouche ocorrido em municípios da RMB ao longo dos anos de 2017, 2018 e 2019, com maior frequência observada em 2018 nos municípios de Santa Bárbara do Pará, Belém, Ananindeua e Benevides. Percebe-se ainda que no decorrer de 2019 a doença continuou a ser identificada em diversos municípios paraenses que constituem a RMB, Nordeste e do Marajó, evidenciando a característica endêmica e epidêmica da doença, como já relatada (AZEVEDO et al., 2002). Importante ressaltar que após um período de silêncio epidêmico, casos neuroinvasivos associados à infecção pelo OROV, inicialmente identificados na década de 1980 (PINHEIRO et al., 1982), tem sido relatados (BASTOS et al., 2012; VERNAL; MARTINI; FONSECA, 2019), achado clínico identificado nesta casuística em dois pacientes procedentes de Belém e Ananindeua (CHIANG et al., 2021).

Muitos estudos descrevem a sintomatologia do Oropouche como uma febre de início súbito, podendo ser exantemática, associada a cefaleia, mialgia, artralgia, dor retroorbitária, náusea e vômito. Outros sintomas ainda podem aparecer com menor frequência, como quadros hemorrágicos, petéquias, síncope e convulsão (MOURÃO et al., 2009; ROMERO-ALVAREZ; ESCOBAR, 2018; VASCONCELOS et al., 1988; VASCONCELOS et al., 2009). Nossos resultados validam essa assertiva quando apresenta a febre como sintoma mais referido pelos

pacientes (80%), a cefaleia com citação de 59% dos pacientes, a artralgia e mialgia relatadas por 59% e 55% pessoas, respectivamente. Outro sintoma que merece referência é o exantema que foi referido por 34% dos pacientes, todavia em estudos anteriores (PINHEIRO et al., 1981) fora referido como sintoma clínico por apenas 5% dos pacientes, o que nos levar a questionar se; I) aspectos sobre a patogênese da doença sofreram modificações com o passar do tempo e estaríamos observando uma mudança na apresentação clínica? II) as características genéticas do OROV, que certamente sofreram alterações ao longo dos anos, poderiam explicar um novo comportamento clínico da doença?

Autores ainda citam uma porcentagem pequena de desenvolvimento de casos neurológicos (FERNANDES et al., 2019; PINHEIRO et al., 2013; VASCONCELOS et al., 1998; WEAVER; REISEN, 2010). Foi descrito por Vernal, Martini e Fonseca (2019) um caso de meningoencefalite viral de um homem de 28 anos em Ribeirão Preto após viagem à ilha de Mosqueiro, em Belém Pará, cujo exame de PCR foi positivo para OROV. Publicação recente, oriunda de uma casuística pontual de 2018 oriunda de projeto de iniciação científica e incluída em nosso estudo, descreveu dois casos de encefalite associada a OROV, uma mulher de 72 anos (residente em Belém) e um homem de 52 anos (residente em Ananindeua) ambos com resultados negativos para DENV, ZIKV e CHIKV, confirmando o tropismo do OROV por células do cérebro do SNC e nos alerta para a necessidade de incluir a investigação para o Oropouche em pacientes com comprometimento neurológico, incluindo meningite, encefalite, e meningoencefalite e quiçá outras apresentações como a Síndrome Guillain Barré.

Não podemos deixar de mencionar casos de infecção em animais foram detectados em áreas até então livres da circulação do vírus, extra-amazônicas, como em Minas Gerais (NUNES et al., 2005b), Goiás (GIBRAIL et al., 2016) e em estados do Nordeste brasileiro (LAROQUE et al., 2014). Mudanças climáticas e ambientais têm favorecido a dispersão e emergência de diversos agentes virais patogênicos para o homem e animais, inclusive os arbovírus, como visto recentemente com a Zika, Chikungunya e febre amarela, esta última dita endêmica na Amazônia, mas dispersa em cenários diferentes do bioma amazônico.

O desafio imposto pela pandemia em limitar nosso acesso aos prontuários físicos pode ser um viés para nossos resultados, e isto deve ser reconhecido. Este estudo é a primeira investigação retrospectiva ampla no território brasileiro em uma década para a investigação da febre do Oropouche. Essas inferências fornecem embasamento para uma visão global da circulação e ocorrência da Febre do Oropouche no território brasileiro e reafirma a necessidade de novas e mais abrangentes pesquisas a fim de responder muitas alíneas ainda desconhecidas acerca da Febre do Oropouche tais como o ciclo biológico de transmissão e envolvidos,

possibilidade de transmissão inter-humana, possibilidade de alterações genéticas do vírus que possam alterar a forma de apresentação clínica da doença, aspectos sobre a patogênese da doença, entre outros. Entendemos e encorajamos a abordagem “*One Health*” para a investigação e entendimento melhor da dinâmica de circulação dessa arbovirose e outras arboviroses, a fim de otimizar o desenvolvimento de estratégias para intervenções futuras, aperfeiçoamento das ferramentas de prevenção, manejo clínico, vigilância e controle da doença e novos surtos. Para tanto, também reforçamos o importante papel de algoritmos laboratoriais, neste estudo como ferramenta sorológica utilizado inicialmente o teste de IH, que além de ser uma excelente ferramenta de triagem pode ser um instrumento para avaliação de circulação e predição de surtos desta arbovirose, mas que requer a elucidação do diagnóstico pelo ELISA, que necessita de descentralização e implantação na rede de diagnóstico para vigilância laboratorial da febre do Oropouche em humanos, bem como estratégia para investigação em PNH.

## 8 CONCLUSÕES

- A circulação humana do OROV foi detectada nas regiões Norte, Nordeste, Centro Oeste e Sudeste do Brasil
- O OROV circula de forma endêmica na população da região Norte brasileira, com ocorrência de casos em todos os estados dessa região;
- O OROV circula no Nordeste brasileiro desde 2014; onde possivelmente já tem um ciclo biológico de manutenção estabelecido nos estados de Alagoas e Piauí
- No Centro Oeste circulação em humanos do vírus ocorre desde 2011 no bioma da região central brasileira, onde possivelmente tem ciclo de manutenção estabelecido no estado de Goiás;
- Quanto ao sexo e idade as mulheres predominam e observa-se maior percentual de pessoas em idade produtiva de 21 a 60 anos;
- A ocorrência de casos de infecção recente foi predominantemente observada na região Norte, abrangendo todos os estados, sendo o Pará com maior casuística;
- Detectou-se surto na RMB (estado Pará), iniciado em 2017, com pico epidêmico em 2018 expandindo-se para outras mesorregiões paraenses e caos ainda detectados em 2019;
- Ocorreu surto de febre por Oropouche em Bonfim /RR em 2016;
- A maior ocorrência de casos da febre por Oropouche foi nos meses entre janeiro a abril;
- Foram identificados sinais e sintomas já relatados da febre de Oropouche, exceto recorrência de sintomas, por viés de ficha, sendo mais frequentemente relatados febre, cefaleia, artralgia; mialgia, exantema, dor ocular, dor nas costas, náusea;
- Não foi possível avaliar, por viés de estudo as peculiaridades de cada sinal/sintoma clínico.
- O teste de IH é uma importante ferramenta sorológica de vigilância laboratorial para a febre do Oropouche e os dados gerados das análises de seus resultados pode ser fator preditivo para inferência de ocorrência de casos, surtos ou epidemia desta arbovirose;
- É indispensável a capacitação e implementação de ferramentas sorológicas (IH e ELISA) para investigação da febre por Oropouche nos laboratórios de saúde pública estaduais;
- O estudo evidencia a dispersão do OROV para regiões extra-amazônicas, com a identificação de indivíduos expostos desde 2013 em biomas antes não observados;

- Sugerimos a implantação de programas de capacitação sobre a febre por Oropouche aos profissionais da área da saúde humana e animal, bem como gestores de vigilância em arboviroses e epizootias.

- Sugerimos implantação sistemática de vigilância clínica e laboratorial no sistema nacional de vigilância em saúde humana e animal para a febre por Oropouche.

- Este estudo necessita ser complementado, para análises mais profundas acerca do olhar *One Health*, com avaliação de casos identificados em artrópodes, PNH, outros animais vertebrados, aspectos climatológicos e ambientais disponíveis para para aprimorar a compreensão acerca da circulação silenciosa e dispersão da Febre do Oropouche no território brasileiro;

## REFERÊNCIAS

- ANDERSON, C. R.; SPENCE, L.; DOWNS, W. G.; AITKEN, T. H. G. Oropouche Virus: a New Human Disease Agent from Trinidad, West Indies. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 10, n. 4, p. 574–578, 1961.
- ARAÚJO, R.; ARAÚJO, F. P.; PETERS, M. T.; DIAS, D.; BRAGA, L. Patogenia das lesões hepáticas na infecção experimental com o vírus Oropouche (BeAn1991): Análise comparativa das curvas virêmica e de infectividade com as alterações ultra-estruturais. **Hileia Médica Belém**, v. 1, n. 1, p. 7–12, 1979.
- AZEVEDO, R. S. S.; NUNES, M. R. T.; CHIANG, J. O.; BENSABATH, G.; VASCONCELOS, H. B.; PINTO, A. Y. N.; MARTINS, L. C.; MONTEIRO, H. A. O.; RODRIGUES, S. G.; VASCONCELOS, P. F. C. Reemergence of Oropouche fever, Northern Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 6, 2007a.
- AZEVEDO, R. S. S.; NUNES, M. R.; CHIANG, J. O.; BENSABATH, G.; VASCONCELOS, H. B.; PINTO, A. Y.; MARTINS, L. C.; MONTEIRO, H. A.; RODRIGUES, S. G.; VASCONCELOS, P. F. Reemergence of Oropouche fever, Northern Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 6, p. 912–915, 2007b.
- AZEVEDO, R. S. S.; SOUZA, M. R. S.; RODRIGUES, S. G.; NUNES, M. R. T.; BUNA, B. S.; LEÃO, R. N. Q.; VASCONCELOS, P. F. C. Ocorrência Endêmica de Febre por Oropouche em Belém/PA no período de 2000 a 2001. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, supl. 1, p. 386, 2002.
- BAIA, L. N. N. F. **Febre por Oropouche**: implicações para a enfermagem. Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia em Enfermagem) – Universidade do Estado do Pará, Belém, 2013.
- BASTOS, M. S.; FIGUEIREDO, L. T.; NAVECA, F. G.; MONTE, R. L.; LESSA, N.; FIGUEIREDO, R. M. P.; GIMAQUE, J. B.; PIVOTO, J. G.; RAMASAWMY, R.; MOURÃO, M. P. Identification of Oropouche Orthobunyavirus in the Cerebrospinal Fluid of Three Patients in the Amazonas, Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 86, n. 4, p. 732–735, 2012.
- BORBOREMA, C. A.; PINHEIRO, F. P.; ALBUQUERQUE, B. C.; ROSA, P. A.; ROSA, J. F.; DOURADO, H. V. Primeiro registro de epidemias causadas pelo vírus Oropouche no Estado do Amazonas. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 24, n. 3, p. 132–139, 1982.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. 6. ed. Brasília, 2005. 37 p.
- CASSEB, A. R.; SILVA, P. S.; CASSEB, L. M. N.; CHIANG, J. O.; MARTINS, L. C.; VASCONCELOS, P. F. C. Prevalência de anticorpos contra arbovírus da família bunyaviridae em búfalos de água. **Ciencia Animal Brasileira**, v. 16, n. 3, p. 428–436, 2015.

CASTRO, S.; BANDA, L.; CABELLOS, D.; LUNA, D.; MUÑOZ, J.; CLEY CONDOR, Y. Brote de fiebre de Oropuche en dos localidades de la región Cajamarca, Perú, 2011. **Revista Peruana de Epidemiología**, v. 17, n. 3, p. 1–6, 2013.

CATENACCI, L. S.; FERREIRA, M.; MARTINS, L. C.; DE VLEESCHOUWER, K. M.; CASSANO, C. R.; OLIVEIRA, L. C.; CANALE, G.; DEEM, S. L.; TELLO, J. S.; PARKER, P.; VASCONCELOS, P. F. C.; TRAVASSOS DA ROSA, E. S. Surveillance of Arboviruses in Primates and Sloths in the Atlantic Forest, Bahia, Brazil. **EcoHealth**, v. 15, n. 4, p. 777–791, 2018.

CLARKE, D. H.; CASALS, J. Techniques for Hemagglutination and Hemagglutination-Inhibition with Arthropod-Borne Viruses. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 7, n. 5, p. 561–573, 1958.

CHIANG, J. O.; AZEVEDO, R. S.; JUSTINO, M. C. A.; MATOS, H. J.; CABEÇA, H. L. S.; SILVA, S. P.; HENRIQUES, D. F.; SILVA, E. V. P.; ANDRADE, G. S. S.; VASCONCELOS, P. F.; MARTINS, L. C.; AZEVEDO, R. S. S. Neurological disease caused by Oropouche virus in northern Brazil: should it be included in the scope of clinical neurological diseases? **Journal of NeuroVirology**, v. 27, n. 4, p. 626–630, 2021.

CARVALHO, B. M.; PEREZ, L. P.; OLIVEIRA, B. F. A.; JACOBSON, L. S. V.; HORTA, M. A.; SOBRAL, A.; HACON, S. S. Vector-borne diseases in Brazil: Climate change and future global warming scenarios. **Sustentabilidade em Debate**, v. 11, n. 3, p. 361–382, 2020.

FERNANDES, A.; MENDES, N. D.; ALMEIDA, G. M.; NOGUEIRA, G. O.; MACHADO, C. M.; HORTA-JUNIOR, J. A. C.; ASSIRATI JUNIOR, J. A.; GARCIA-CAIRASCO, N.; NEDER, L.; SEBOLLELA, A. Short-term free-floating slice cultures from the adult human brain. **Journal of Visualized Experiments**, v. 2019, n. 153, p. 1–9, 2019.

FERREIRA, M. S.; FERREIRA, M. S.; MARTINS, L. C.; CHIANG, J. O.; AZEVEDO, R. S. S.; NUNES NETO, J. P.; MONTEIRO, H. A. O.; MIRANDA, O. C.; PRAZERES, A. S. C.; RODRIGUES, D. S. G.; VASCONCELOS, P. F. C. Oropouche Fever Virus Outbreak, Mazagão, Amapá state, 2009: Serologic Survey. **Journal of the Brazilian Society for Virology**, v. 14, p. 128, 2009. Suplemento 1. Resumo apresentado no 20. National Meeting Of Virology, Brasília, 2009.

FONSECA, L. M. S.; CARVALHO, R. H.; BANDEIRA, A. C.; SARDI, S. I.; CAMPOS, G. S. Oropouche Virus Detection in Febrile Patients' Saliva and Urine Samples in Salvador, Bahia, Brazil. **Japanese Journal of Infectious Diseases**, v. 73, n. 2, p. 164–165, 2020.

FREITAS, R. B.; PINHEIRO FILHO, F. P.; SANTOS, M. A. V.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S.; FREITAS, E. N. Epidemia de vírus oropouche no leste do Estado do Pará, 1979. **Revista da Fundação SESP**, v. 25, n. 2, p. 59–72, 1979.

GARCÍA, M. P.; MERINO, N. S.; FIGUEROA, D.; MARCELO, A.; TINEO, E.; MANRIQUE, C.; DONAIRES, F.; CÉSPEDES, M.; CABRERA, R.; CABEZAS, C. Detección de la circulación del virus Oropouche en la región Madre de Dios, Perú (diciembre 2015 - enero 2016). **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública**, v. 33, n. 2, p. 380, 2016.

GIBRAIL, M. M.; FIACCADORI, F. S.; SOUZA, M.; ALMEIDA, T. N. V.; CHIANG, J. O.;

MARTINS, L. C.; FERREIRA, M. S.; DE PAULA CARDOSO, D. D. Detection of antibodies to oropouche virus in non-human primates in Goiânia city, Goiás. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 3, p. 357–360, 2016.

HEMIDA, M. G.; BA ABDUALLAH, M. M. The SARS-CoV-2 outbreak from a one health perspective. **One Health**, v. 10, p. 100-127, 2020.

LAROQUE, P. O.; VALENÇA-MONTENEGRO, M. M.; FERREIRA, D. R. A.; CHIANG, J. O.; CORDEIRO, M. T.; VASCONCELOS, P. F. C.; SILVA, J. C. R. Epidemiologic survey for arbovirus in Galician capuchin monkeys (*Cebus flavius*) free living in Paraíba and captive capuchin monkey (*Cebus libidinosus*) from Northeast Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 5, p. 462–468, 2014.

LOPES, N.; NOZAWA, C.; LINHARES, R. E. C. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 5, n. 3, p. 55–64, 2014.

MARTINS-LUNA, J.; DEL VALLE-MENDOZA, J.; SILVA-CASO, W.; SANDOVAL, I.; DEL VALLE, L. J.; PALOMARES-REYES, C.; CARRILLO-NG, H.; PEÑA-TUESTA, I.; AGUILAR-LUIS, M. A. Oropouche infection a neglected arbovirus in patients with acute febrile illness from the Peruvian coast. **BMC Research Notes**, v. 13, n. 1, p. 67, 2020.

MELO, K. F. L.; PEREIRA, C. R. S.; FRANCO NETO, W. F.; AMORIM, M. T.; FERREIRA, J. F. L.; ARAÚJO, A. P. S.; LUNA, F. C. F.; HOLANDA, G. M.; CASSEB, S. M. M. O vírus oropouche e o seu contexto epidemiológico na america latina no período de 2009 a 2019. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 57, n. 57, p. e4138, 2020.

MOURÃO, M. P. G.; MOURÃO, M. P.; BASTOS, M. S.; GIMAQU, J. B.; MOTA, B. R.; SOUZA, G. S.; GRIMMER, G. H.; GALUSSO, E. S.; ARRUDA, E.; FIGUEIREDO, L. T. Oropouche fever outbreak, Manaus, Brazil, 2007-2008. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, n. 12, p. 2063–2064, 2009.

NUNES, M. R. T.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P.; WEAVER, S. C.; TESH, R. B.; VASCONCELOS, P. F. Molecular Epidemiology of Group C Viruses (Bunyaviridae, Orthobunyavirus) Isolated in the Americas. **Journal of Virology**, v. 79, n. 16, p. 10561–10570, 2005a.

NUNES, M. R.; MARTINS, L. C.; RODRIGUES, S. G.; CHIANG, J. O.; AZEVEDO, R. S. S.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; VASCONCELOS, P. F. C. Oropouche virus isolation, Southeast Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 11, n. 10, p. 1610–1613, 2005b.

NUNES, R. M. T.; VASCONCELOS, H. B.; MEDEIROS, D. B. A.; RODRIGUES, S. G.; AZEVEDO, R. S. S.; CHIANG, J. O.; MARTINS, L. C.; VASCONCELOS, P. F. C. A febre do Oropouche: uma revisão dos aspectos epidemiológicos e moleculares na Amazônia brasileira. **Cadernos de Saúde Coletiva**, v. 15, n. 3, p. 303–318, 2007.

NUNES, M. R. T.; SOUZA, W. M.; SAVJI, N.; FIGUEIREDO, M. L.; CARDOSO, J. F.; SILVA, S. P. D.; LIMA, C. P. S.; VASCONCELOS, H. B.; RODRIGUES, S. G.; LIPKIN, W. I.; VASCONCELOS, P. F. C.; PALACIOS, G. Oropouche orthobunyavirus: Genetic characterization of full-length genomes and development of molecular methods to discriminate natural reassortments. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 68, p. 16–22, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Oropouche virus disease - French Guiana**. Geneva, 2020.

PINHEIRO, F. P.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; NUNES, M. R. T.; VASCONCELOS, P. F. C. Febre do Oropouche. In: LEÃO, R. N. Q. (ed.). **Medicina Tropical e Infectologia na Amazônia**. Belém: Samauma, 2013. p. 575–589

PINHEIRO, F. P.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; VASCONCELOS, P. F. C. An overview of Oropouche fever epidemics in Brazil and neighbouring countries. In: TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; VASCONCELOS, P. F. C.; TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S. (ed.). **An overview of Arbovirology in Brazil and neighbouring countries**. Belém, Instituto Evandro Chagas, 1998. p. 186–192,

PINHEIRO, F. P.; FREITAS, R. B.; TRAVASSOS DA ROSA, J. F.; GABBAY, Y. B.; MELLO, W. A.; LEDUC, J. W. An outbreak of Mayaro virus disease in Belterra, Brazil. I. Clinical and virological findings. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 30, n. 3, p. 674-681, 1981.

PINHEIRO, F. P.; BENSABATH, G.; ANDRADE, A. H. P.; LINS, Z. C.; FRAIHA, H.; TANG, A. T.; LAINSON, R.; SHAW, J. J.; AZEVEDO, M. C. Infectious diseases along Brazil's trans-amazon highway: surveillance and research. **Bulletin of the Pan American Health Organization**, v. 8, n. 2, p. 111–122, 1974.

PINHEIRO, F. P.; ROCHA, A. G.; FREITAS, R. B.; OHANA, B. A.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P.; ROGÉRIO, J. S.; LINHARES, A. C. [Meningitis associated with Oropouche virus infections]. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 24, n. 4, p. 246–251, 1982.

RIOS-GONZÁLEZ, C. M.; BENEDICTIS-SERRANO, G. A.; FLORES-ENRÍQUEZ, J. F.; CHIRINO-CAICEDO, A. D. Knowledge, attitudes and practices about the Oropouche, in medical students of Latin America, 2017. **Revista del Instituto de Medicina Tropical**, v. 12, n. 2, p. 14–22, 2017.

ROMERO-ALVAREZ, D.; ESCOBAR, L. E. Vegetation loss and the 2016 Oropouche fever outbreak in Peru. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 4, p. 292-298, 2017.

ROMERO-ALVAREZ, D.; ESCOBAR, L. E. Oropouche fever, an emergent disease from the Americas. **Microbes and Infection**, v. 20, n. 3, p. 135–146, 2018.

SAEED, M. F.; WANG, H.; NUNES, M.; VASCONCELOS, P. F.; WEAVER, S. C.; SHOPE, R. E.; WATTS, D. M.; TESH, R. B.; BARRETT, A. D. Nucleotide sequences and phylogeny of the nucleocapsid gene of Oropouche virus. **Journal of General Virology**, v. 81, pt. 3, p. 748-748, 2000.

SHOPE, R. E. The use of a micro hemagglutination- inhibition test to follow antibody response after arthropod-borne virus infection in a community of forest animals. **Anais de Microbiologia**, v. 11, p. 167–169, 1963.

SILVA-CASO, W.; AGUILAR-LUIS, M. A.; PALOMARES-REYES, C.; MAZULIS, F.; WEILG, C.; DEL VALLE, L. J.; ESPEJO-EVARISTO, J.; SOTO-FEBRES, F.; MARTINS-LUNA, J.; DEL VALLE-MENDOZA, J. First outbreak of Oropouche Fever reported in a non-endemic western region of the Peruvian Amazon: Molecular diagnosis and clinical characteristics. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 83, p. 139–144, 2019.

THOMPSON, R.; MARTIN DEL CAMPO, J.; CONSTENLA, D. A review of the economic evidence of Aedes-borne arboviruses and Aedes-borne arboviral disease prevention and control strategies. **Expert Review of Vaccines**, v. 19, n. 2, p. 143–162, 2020.

TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; TRAVASSOS DA ROSA, E. S.; TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S.; DÉGALLIER, N.; VASCONCELOS, P. F. C.; RODRIGUES, S. G.; CRUZ, A. C. R. **Os arbovírus no Brasil: generalidades, métodos e técnicas de estudos**. Belém. Instituto Evandro Chagas; Fundação Nacional de Saúde; Ministério da Saúde, 1998. 60 p.

VALDEZ, L. D.; SIBONA, G. J.; CONDAT, C. A. Impact of rainfall on *Aedes aegypti* populations. **Ecological Modelling**, v. 385, p. 96–105, 2018.

VASCONCELOS, H. B.; AZEVEDO, R. S. S.; CASSEB, S. M.; NUNES-NETO, J. P.; CHIANG, J. O.; CANTUÁRIA, P. C.; SEGURA, M. N.; MARTINS, L. C.; MONTEIRO, H. Á.; RODRIGUES, S. G.; NUNES, M. R.; VASCONCELOS, P. F. Oropouche fever epidemic in Northern Brazil: Epidemiology and molecular characterization of isolates. **Journal of Clinical Virology**, v. 44, n. 2, p. 129–133, 2009.

VASCONCELOS, H. B.; NUNES, M. R.; CASSEB, L. M.; CARVALHO, V. L.; SILVA, E. V. P.; SILVA, M.; CASSEB, S. M.; VASCONCELOS, P. F. Molecular epidemiology of oropouche virus, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 17, n. 5, p. 800–806, 2011.

VASCONCELOS, P. F. C.; TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S.; GUERREIRO, S. C.; DÉGALLIER, N.; TRAVASSOS DA ROSA, E. S.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A. Primeiro registro de epidemias causadas pelo vírus oropouche nos estados do Maranhão e Goiás, Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 31, n. 4, p. 271–278, 1988.

VASCONCELOS, P. F. C.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; DÉGALLIER, N.; TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S.; PINHEIRO, F. P. Clinical and ecoepidemiological situation of human arboviruses in Brazilian Amazonia. **Ciência e Cultura**, v. 44, p. 117–124, 1992a.

VASCONCELOS, P. F. C.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; DÉGALLIER, N.; TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S.; PINHEIRO, F. P. Clinical and ecoepidemiological situation of human arboviruses in Brazilian Amazonia. **Ciência e Cultura**, v. 44, n. 2-3, p. 117-124, 1992b.

VASCONCELOS, P. F. C.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S. Arboviruses pathogenic for man in Brazil. In: TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; VASCONCELOS, P. F. C.; TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S. (ed.). **An Overview of Arbovirology in Brazil and Neighbouring Countries**. Belém: Instituto Evandro Chagas, 1998. p. 72-79.

VERNAL, S.; MARTINI, C. C. R.; FONSECA, B. A. L. Oropouche Virus–Associated Aseptic

Meningoencephalitis, Southeastern Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 25, n. 2, p. 380–382, 2019.

WEAVER, S. C.; REISEN, W. K. Present and future arboviral threats. **Antiviral Research**, v. 85, n. 2, p. 328–345, 2010.

WISE, E. L.; PULLAN, S. T.; MÁRQUEZ, S.; PAZ, V.; MOSQUERA, J. D.; ZAPATA, S.; JACKSON, S. K.; FEJER, G.; TRUEBA, G.; LOGUE, C. H. Isolation of Oropouche Virus from Febrile Patient, Ecuador. **Emerging Infectious Diseases**, v. 24, n. 5, p. 935–937, 2018.