

Febres Hemorrágicas por Arenavírus

Lassa Fever,
Febre hemorrágica argentina,
Febre hemorrágica boliviana,
Febre hemorrágica venezuelana,
Febre hemorrágica sul-americana

Última Atualização:
Fevereiro de 2010



**INSTITUTO FEDERAL
Catarinense**

Concórdia - Santa Catarina - Brazil
labpatologia.concordia@ifc.edu.br
patologiaifc.wixsite.com/concordia



The Center for
Food Security
& Public Health



INSTITUTE FOR
INTERNATIONAL
COOPERATION IN
ANIMAL BIOLOGICS

IOWA STATE UNIVERSITY
College of Veterinary Medicine

www.cfsph.iastate.edu

Email: cfsph@iastate.edu

Importância

Febres hemorrágicas virais (VHFs) são um grupo de doenças infecciosas com sintomas semelhantes em humanos; os vírus causadores afetam o sistema vascular e podem produzir uma doença multissistêmica grave em alguns pacientes. Os arenavírus conhecidos por causarem FHV incluem o vírus Lassa (febre de Lassa), o vírus Junin (febre hemorrágica argentina), os vírus Machupo e Chapare (febre hemorrágica boliviana), o vírus Guanarito (febre hemorrágica venezuelana), o vírus Sabia e o vírus Lujo. Alguns dos arenavírus causadores provavelmente ainda não foram identificados; os arenavírus da América do Sul emergiram como agentes da VHF nos últimos 60 anos, e o vírus Lujo foi descoberto na África em 2008.

VHFs associados a arenavírus são doenças zoonóticas, com humanos agindo como hospedeiros acidentais. Os vírus são transportados em reservatórios de animais assintomáticos, geralmente roedores. Os primatas não humanos podem ser infectados experimentalmente, mas não há evidências de que esses vírus sejam patogênicos em animais de produção, gatos ou cães. Nos seres humanos, a doença pode ser leve a grave ou fatal. Tendências de sangramento, que não são geralmente com risco de vida, ocorrem em alguns casos graves. A taxa de mortalidade para algumas VHFs pode chegar a 30%. Os VHFs podem ser difíceis de diagnosticar, particularmente nos estágios iniciais, quando o tratamento é mais eficaz. Há ainda a possibilidade dos arenavírus serem usados como armas de bioterrorismo.

Etiologia

Os VHFs podem ser causados por vírus nas famílias Filoviridae, Arenaviridae, Bunyaviridae e Flaviviridae. Existem mais de 20 membros reconhecidos dos Arenaviridae, mas menos da metade desses vírus foram ligados a doenças humanas. Arenavírus que são conhecidos por causar febre hemorrágica viral incluem o vírus Lassa (febre de Lassa), vírus Junin (febre hemorrágica argentina), vírus Machupo e Chapare (febre hemorrágica boliviana), vírus Guanarito (febre hemorrágica venezuelana) e vírus Sabia, bem como vírus recentemente descoberto na África, que foi provisoriamente chamado de vírus Lujo. Os vírus Junin, Machupo, Chapare, Guanarito e Sabia são encontrados na América do Sul, e as doenças que causam são conhecidas coletivamente como febres hemorrágicas sul-americanas. Se outros arenavírus encontrados em roedores podem causar VHF é desconhecido. O vírus Flexal na América do Sul e o vírus Tacaribe no Caribe causaram uma ou duas doenças febris não fatais em trabalhadores de laboratório. O vírus da Whitewater Arroyo foi associado a dois casos fatais de febre hemorrágica na Califórnia.

Taxonomia

A família Arenaviridae contém um único gênero, o arenavírus. Este gênero é dividido em dois grupos: o sorocomplexo de Tacaribe e o sorocomplexo de coriomeningite Lassa-Linfocítica. O sorocomplexo da coriomeningite linfocítica de Lassa, que também é chamado de complexo do Velho Mundo, contém o vírus Lassa e o vírus Lujo, que causam o VHF na África. Outros vírus neste complexo incluem o vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV; ver ficha informativa relacionada), que é um patógeno humano, mas não causa febre hemorrágica, assim como alguns vírus africanos que não foram ligados a doenças humanas, como o vírus Ippy, Mobala. vírus, o vírus Mopeia, o vírus Morogoro e o vírus Merino Walk.

O sorocomplexo de Tacaribe, que também é chamado de complexo do Novo Mundo, contém arenavírus endêmicos no hemisfério ocidental. Existem três ou quatro clusters dentro deste complexo. O Clade A contém os vírus Pirital, Pichinde, Flexal, Paraná e Allpahuayo. Os vírus Junin, Machupo, Guanarito, Amapari, Tacaribe, Sabia, Cupixi e Chapare são encontrados no cluste B, enquanto o clade C contém os vírus Oliveros, Latino e Pinhal. Um quarto agrupamento, chamado A/Rec, consiste de um grupo de arenavírus norte-americanos que têm semelhanças genéticas com mais de um cluster; sua posição taxonômica não está resolvida.

Febres Hemorrágicas por Arenavírus

Os vírus atualmente reconhecidos em A/Rec são os vírus Whitewater Arroyo, Tamiami, Bear Canyon, Skinner Tank, Catarina, Tonto Creek e Big Brushy Tank. Os mais importantes vírus sorocomplexos de Tacaribe, em termos de doença humana, pertencem ao cluster B. Este cluster também contém alguns vírus que não foram ligados à doença humana.

Distribuição geográfica

Cada arenavírus é mantido em um ou alguns hospedeiros reservatórios de animais e é limitado pela distribuição desse hospedeiro. A ocorrência desses vírus é irregular, com taxas de infecção mais altas entre os roedores em determinadas áreas. Por exemplo, o hospedeiro de roedores para o vírus Lassa é difundido na África subsaariana, mas a febre de Lassa foi relatada apenas na África Ocidental. Esta doença foi documentada principalmente na Nigéria, Libéria, Guiné e Serra Leoa, com casos isolados ou evidência sorológica da presença do vírus em alguns outros países da África Ocidental. Recentemente, o vírus Lujo foi isolado de um grupo de casos de febre hemorrágica no sul da África. O primeiro caso identificado na Zâmbia transmitiu a infecção ao pessoal médico na Zâmbia e na África do Sul.

Na América do Sul, a febre hemorrágica viral é causada pelo vírus Junin na Argentina central, os vírus Machupo e Chapare na Bolívia, o vírus Guanarito no oeste da Venezuela e o vírus Sabia no Brasil. Em cada caso, a doença tende a ocorrer em uma região limitada do país.

Outros Arenavírus

Os arenavírus do Velho Mundo encontrados em roedores e não relacionados a doenças humanas incluem o vírus Ippy e Mobala na República Centro-Africana, o Merino Walk na África do Sul, o Morogoro na Tanzânia e o Mopeia em Moçambique e Zimbábue. A sorologia sugere que o vírus Mopeia também pode ocorrer na República Centro-Africana.

Vários arenavírus sorocomplexo Tacaribe foram isolados de roedores sul-americanos. Eles incluem o vírus Amapari, o vírus Cupixi e o vírus Flexal no Brasil, o vírus Oliveros na Argentina, o vírus Latino na Bolívia, o vírus Pirital na Venezuela, o vírus Pichinde na Colômbia, o vírus Paraná no Paraguai e o vírus Allpahuayo no Peru. O vírus Tacaribe ocorre em Trinidad, no Caribe. Embora alguns arenavírus tenham sido isolados na América do Norte, apenas o vírus Whitewater Arroyo na Califórnia foi caracterizado como um possível patógeno VHF. Arenavírus que causam febre hemorrágica viral não foram detectados na Eurásia.

Transmissão

Roedores tornam-se cronicamente infectados com arenavírus e podem eliminar esses vírus por toda a vida. Os vírus podem ser encontrados em muitas secreções e excreções, incluindo urina, saliva e secreções respiratórias.

Como eles são transmitidos entre os roedores não está completamente elucidado. Acredita-se que a transmissão vertical do vírus Lassa seja importante no hospedeiro reservatório, *Mastomys natalensis*; camundongos jovens podem ser infectados transplacentariamente ou logo após o nascimento. Um estudo epidemiológico recente sugere que a transmissão horizontal também pode ser significativa nesses roedores. Acredita-se que a transmissão horizontal seja importante na manutenção do vírus Junin em populações de roedores.

Os arenavírus podem se espalhar entre os animais durante várias formas de contato próximo, como brigas, catação (hábito presente em diversos mamíferos, especialmente os primatas, de afagar a pele ou os pelos e catar ectoparasitas), acasalamento ou amontoamento, ou de contaminação ambiental por meio de aerossóis. Em um experimento, não houve evidência de que fetos tenham sido infectados com o vírus Junin no útero; no entanto, metade dos filhotes de mães infectadas carregou o vírus no momento em que foram desmamados.

Os seres humanos podem ser infectados quando os arenavírus entram em contato com membranas mucosas ou em lesões na pele. Isso pode ocorrer durante o contato direto com roedores, incluindo mordidas, ou por contato indireto, como a inalação de excreções e secreções em aerossol, ou contato com alimentos contaminados. Acredita-se que a urina de roedor seja a fonte do vírus. Em partes da África, o hospedeiro de roedores do vírus Lassa frequentemente invade casas. Este roedor também pode fazer parte da dieta, e os seres humanos podem ser infectados quando caçam os ratos ou os preparam para cozinhar. As atividades agrícolas têm sido relacionadas a infecções com alguns arenavírus da América do Sul. Infecções pelo vírus Junin (febre hemorrágica argentina), por exemplo, atingem o pico durante a colheita do milho, quando os trabalhadores podem ser expostos ao vírus em aerossol das máquinas de colheita. Aerossóis gerados durante a manipulação do vírus são frequentemente implicados em laboratórios. A transmissão de arenavírus de pessoa para pessoa pode ocorrer durante o contato próximo (por exemplo, entre os membros da família) e no ambiente hospitalar quando as técnicas de barreira não são usadas. O risco é particularmente alto quando agulhas indevidamente esterilizadas são usadas para vários pacientes, ou quando há uma violação de biossegurança, especialmente um corte de bisturi, durante uma autópsia. Os seres humanos podem lançar arenavírus em muitas secreções corporais e excreções, incluindo sangue, urina, fezes, saliva, vômito e sêmen. O vírus Lassa pode ser encontrado na urina e no sêmen por várias semanas após a recuperação do paciente. Algumas infecções por arenavírus podem ter sido transmitidas venereamente.

Desinfecção

Os arenavírus podem ser inativados pela maioria dos detergentes e desinfetantes, incluindo hipoclorito de sódio a

Febres Hemorrágicas por Arenavírus

1% e glutaraldeído a 2%. Os vírus também são suscetíveis à luz ultravioleta e à irradiação gama, e podem ser inativados por temperaturas de 56° C e pH menor que 5,5 ou maior que 8,5.

Infecção em humanos

Período de incubação

As infecções por arenavírus tornam-se aparentes em aproximadamente uma a três semanas. O período de incubação é geralmente de 6 a 14 dias para a febre hemorrágica argentina (vírus Junin). Pode ser de 7 a 16 dias para a febre hemorrágica boliviana causada pelo vírus Machupo e de 3 a 21 dias para a febre Lassa. A exposição à doses muito elevadas de um arenavírus pode resultar num período de incubação tão curto como 2 dias.

Sinais clínicos

Os arenavírus podem causar infecções subclínicas ou doença leve a fatal. Febres hemorrágicas virais são clinicamente semelhantes. Eles começam com um período prodromico caracterizado por uma doença semelhante a gripe. Alguns pacientes se recuperam, enquanto outros desenvolvem sintomas mais graves, que podem incluir hemorragias, edema, hipotensão, colapso circulatório e sinais neurológicos. Alguns casos são fatais.

Febre de Lassa

A febre de Lassa geralmente começa gradualmente, como uma doença inespecífica com febre, mal-estar, cefaleia, mialgia, anorexia e fraqueza. Sinais gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, dor ou sensibilidade abdominal e diarreia, também podem ser observados. Pacientes de pele clara podem ter uma erupção máculo-papular ou petequiral no peito, rosto e braços. Outros sintomas podem incluir dor de garganta (com ou sem sinais de faringite), artralgia, linfadenopatia, congestão conjuntival, tosse seca e dor torácica. Muitos pacientes se recuperam após esse estágio prodromico, mas até 10% desenvolvem uma doença mais grave com prostração grave, edema (especialmente na face e no pescoço), hipotensão, choque, hepatite e/ou falência múltipla de órgãos. Hemorragias nas mucosas ou tendências ao sangramento, mais comumente vistas como leve epistaxe, ocorrem em aproximadamente 15 a 20% desses casos. Derrames pleural e pericárdico também são possíveis tardiamente. Aborto é comum. Sinais neurológicos como confusão, desorientação, disfunção locomotora, tremores, convulsões e coma são comuns em pacientes gravemente enfermos. O quadro clínico pode variar e algumas pessoas podem não mostrar os sinais clássicos. Por exemplo, a encefalopatia foi a síndrome mais proeminente em um caso publicado. Pacientes gravemente doentes podem morrer; a taxa de mortalidade é particularmente alta entre as mulheres grávidas. A convalescença pode ser prolongada em pacientes que se recuperam. A surdez transitória ou

permanente ocorre frequentemente durante esta fase e pode ser observada em casos leves e graves.

Em bebês, a febre de Lassa pode aparecer como “síndrome do bebê inchado”, que é caracterizada por edema generalizado, distensão abdominal e sangramento. Muitos bebês afetados morrem. Outros riscos para a saúde concomitantes podem contribuir para esta síndrome.

Infecção pelo vírus Lujo

O vírus Lujo foi isolado de um grupo de casos de febre hemorrágica na África do Sul em 2008. Tal como outros VHF, a doença começou com sinais não específicos de gripe, como febre, dores de cabeça e dores musculares. Os sinais clínicos pioraram ao longo da semana seguinte, e sinais gastrointestinais (vômitos, diarreia) e faringite se desenvolveram, seguidos de rápida deterioração com sinais neurológicos, desconforto respiratório e colapso circulatório. Disfunção hepática e erupção cutânea também foram relatadas. A taxa de letalidade foi excepcionalmente alta, com quatro dos cinco casos terminando em morte.

Febres hemorrágicas na América do Sul

As febres hemorrágicas na América do Sul se assemelham à febre de Lassa, mas hemorragias e sinais neurológicos são mais prováveis de serem vistos em casos graves. Os sintomas iniciais podem incluir febre, dor de cabeça, anorexia, mal-estar e mialgia, com dor principalmente na região lombar. Náuseas ou tonturas, dor abdominal, vômitos, diarreia, dor de garganta, hiperestesia da pele, rubor da cabeça e do tronco e linfadenopatia também podem ser observados. A maioria dos pacientes melhora após uma semana ou duas, mas aproximadamente um terço dos casos não tratados tornam-se graves e ameaçam a vida. Tendências a hemorragias podem ocorrer em alguns desses casos. As petéquias podem ser vistas na pele e as gengivas podem sangrar espontaneamente ou com uma leve pressão. Hemorragias da vagina ou trato gastrointestinal também são possíveis. A perda de sangue é geralmente menor, mas a síndrome de vazamento capilar pode levar à hipotensão e choque hipovolêmico. Sinais neurológicos podem ser a síndrome predominante em alguns pacientes, e a morte pode ocorrer sem hemorragia capilar significativa ou outras. Infecções bacterianas secundárias podem resultar em pneumonia e septicemia. Embora a convalescença possa levar de um a três meses, os sobreviventes geralmente se recuperam completamente. Perda de cabelo temporária pode ocorrer devido à febre alta.

Apenas pequenas diferenças nos sinais clínicos foram relatadas entre os arenavírus sul-americanos. Faringite, vômitos e diarreia foram relatados como mais comuns em pacientes infectados pelo vírus Guanarito, enquanto eritema, petéquias, edema facial e choque podem ser observados com mais frequência em pacientes infectados com vírus Junin ou Machupo. Aproximadamente 10% dos pacientes com febre hemorrágica argentina que são tratados com plasma imune desenvolvem uma síndrome neurológica

Febres Hemorrágicas por Arenavírus

de início tardio após um período sem sintomas. Esta síndrome é caracterizada por febre, sinais cerebelares, paralisias de nervos cranianos e/ou outros sinais do SNC. Sua causa não é conhecida.

Infecções por outros Arenavírus

Muito pouco se sabe sobre os efeitos da infecção de muitos arenavírus. Três doenças fatais foram atribuídas à possível infecção pelo vírus Whitewater Arroyo na Califórnia em 1999 e 2000. Outros testes laboratoriais de um paciente, que tiveram apenas resultados positivos de PCR, não confirmaram o diagnóstico; entretanto, a VHF associada ao vírus Whitewater Arroyo permanece uma possibilidade nos outros dois casos. Os sinais clínicos foram semelhantes nos três pacientes: doença febril inicial inespecífica com cefaleia e mialgia seguida por síndrome do desconforto respiratório agudo. Trombocitopenia, insuficiência hepática e sinais hemorrágicos também foram observados. Doenças febris foram relatadas em dois trabalhadores de laboratório infectados com o vírus Flexal, e um trabalhador de laboratório infectado com o vírus Tacaribe. A pessoa infectada com o vírus Tacaribe também apresentava sinais neurológicos moderados. Várias pessoas que foram expostas ao vírus Pichinde tiveram soroconversão, mas este vírus não foi associado a doença humana.

Transmissão

A transmissão de arenavírus de pessoa para pessoa pode ocorrer no sangue, urina, fezes, saliva, vômito, sêmen e outras secreções ou excreções. O vírus Lassa pode ser detectado na urina e no sêmen por várias semanas após a recuperação do paciente. Amostras clínicas, como tecidos, também contêm vírus. A transmissão de pessoa para pessoa geralmente ocorre apenas durante contato próximo ou no ambiente hospitalar, quando não é utilizada adequada proteção. O maior risco é via transmissão parenteral (em agulhas esterilizadas indevidamente). Alguns arenavírus, como o vírus Guanarito (febre hemorrágica venezuelana), podem ser transmitidos com pouca frequência entre as pessoas. Um estudo relatou apenas um possível caso de transmissão secundária entre 165 pacientes com esta doença, embora muitos tenham sido inicialmente tratados em unidades abertas, onde os procedimentos de isolamento foram mínimos. Em contraste, o vírus Lujo infectou várias pessoas que cuidaram do primeiro caso identificado, incluindo uma pessoa que limpou um quarto depois que um paciente morreu. Os arenavírus podem ser transportados para áreas não endêmicas durante o período de incubação, que pode durar até três semanas.

Testes diagnósticos

Febres hemorrágicas virais são frequentemente diagnosticadas por sorologia. Ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISAs), que podem detectar IgM ou IgG, e imunofluorescência indireta (IFA) podem ser usados. Um

aumento de quatro vezes no título deve ser visto, ou IgM específica deve ser detectada. Podem ocorrer reações cruzadas entre os arenavírus nestes testes. Em contraste, os testes de neutralização de vírus são altamente específicos, mas esses anticorpos podem aparecer tardiamente para serem úteis no diagnóstico imediato. Por exemplo, pacientes com febre de Lassa geralmente não desenvolvem anticorpos neutralizantes até semanas após adoecerem.

Os antígenos arenavirais podem ser detectados no sangue ou nos tecidos, usando ELISA de captura de antígenos. RT-PCR de diagnóstico estão disponíveis; no entanto, há experiência clínica limitada com esses ensaios. Alguns testes PCR detectam uma ampla gama de arenavírus, enquanto outros são mais específicos.

O isolamento de vírus também pode ser usado para diagnóstico se um laboratório de nível de biossegurança 4 estiver disponível. Os arenavírus podem ser recuperados em culturas de células, particularmente células Vero. A presença do vírus pode ser confirmada com ensaios imunohistoquímicos ou RT-PCR. Os arenavírus também podem ser isolados em roedores de laboratório, como camundongos sugadores, porquinhos-da-índia ou hamsters recém-nascidos.

Tratamento

O tratamento de suporte é usado para todos os VHFs. Terapias específicas também estão disponíveis para alguns vírus. O medicamento antiviral ribavirina tem sido usado em casos de febre de Lassa. O tratamento é mais eficaz quando é iniciado precocemente no curso da doença. A ribavirina pode reduzir significativamente a taxa de mortalidade da febre de Lassa em casos severos, mas não previne a surdez. Alguns outros arenavírus também parecem ser sensíveis a este fármaco, mas a experiência clínica é limitada e apenas comunicações anedóticas e/ou estudos com animais estão disponíveis.

O plasma imune humano é usado para tratar a febre hemorrágica argentina (vírus Junin), e os bancos de plasma foram estabelecidos. O tratamento é mais eficaz se for iniciado logo após o início dos sinais clínicos; tratamento precoce pode diminuir a taxa de mortalidade de 20-30% para 1-2%. O plasma imunológico também pode ser eficaz em pacientes com febre hemorrágica boliviana (vírus Machupo); no entanto, encontrar uma fonte pode ser difícil, pois relativamente poucos casos são vistos e não há programa para coletar o plasma imune.

Prevenção

O risco de infecções por arenavírus pode ser diminuído evitando o contato com o hospedeiro reservatório e suas excreções. Em áreas endêmicas, os alimentos devem ser armazenados em recipientes à prova de roedores para evitar a contaminação, e a entrada dos roedores nas residências deve ser evitada. Isto é particularmente importante quando o reservatório é aquele que irá prontamente entrar nas casas, como *Mastomys natalensis*, o hospedeiro do vírus Lassa. A prevenção completa do

Febres Hemorrágicas por Arenavírus

contato com esse roedor comum pode ser difícil ou impraticável, embora o controle possa reduzir as populações em volta dos domicílios. O uso de *Mastomys* spp. como fonte de alimento não é recomendado. Na América do Sul, as medidas preventivas podem incluir a substituição de áreas de cultivo e queimadas que contêm gramíneas altas para regiões que não a tenham. Em locais urbanos, a febre hemorrágica boliviana tem sido controlada com programas para capturar *Calomys callosus*, o hospedeiro do vírus Machupo.

Diretrizes para a limpeza segura de áreas infestadas de roedores em residências foram publicadas. Cuidados especiais devem ser tomados para evitar a formação de aerossóis nas fezes durante a limpeza; as áreas devem ser molhadas com desinfetante, e atividades como varredura, poeira e aspiração devem ser evitadas. Precauções também devem ser tomadas em laboratórios quando se trabalha com roedores, especialmente aqueles capturados na natureza. Recomendações atuais de equipamentos de proteção individual devem ser seguidas. Veterinários de fora da área endêmica devem estar cientes dos riscos potenciais de roedores exóticos importados como animais de estimação.

As precauções de barreira no cuidado de pacientes, incluindo o uso de medidas de proteção pessoal adequadas, como luvas, máscaras e aventais, devem ser empregadas. Boa higiene e esterilização adequada do equipamento deve ser realizada. O maior risco de transmissão ocorre durante o contato desprotegido com fluidos corporais ou excreções de uma pessoa infectada. Existe um baixo risco de transmissão de contato desprotegido quando a exposição aos fluidos corporais é evitada (por exemplo, contato pele a pele).

Uma vacina viva atenuada está disponível em áreas endêmicas para febre hemorrágica argentina (vírus Junin). Em estudos com animais, esta vacina também forneceu alguma proteção contra a febre hemorrágica boliviana (vírus Machupo), mas não contra a febre hemorrágica venezuelana (vírus Guanarito) ou com a FHV causada pelo vírus Sabia. Nenhuma vacina contra a febre de Lassa é licenciada para humanos, mas as vacinas experimentais mostraram-se promissoras em modelos de primatas não humanos. A profilaxia com ribavirina deve ser considerada para pessoas com alto risco de terem sido infectadas por arenavírus. No entanto, deve levar em consideração que esta droga é teratogênica.

Morbidade e mortalidade

VHFs podem ocorrer como casos esporádicos ou em surtos. Atividades recreativas ou exposição ocupacional (por exemplo, atividades agrícolas ou manejo de roedores) aumentam o risco de infecção. Casos também podem ser vistos após contato com roedores ou suas excreções em casa. Alguns surtos foram associados à transmissão nosocomial. Os profissionais de saúde que não estão protegidos por precauções de barreira têm um risco maior de exposição.

Febre de Lassa e infecções pelo vírus Lujó

Infecções pelo vírus Lassa são comuns na África Ocidental; taxas de soroprevalência de 7% a 55% foram relatadas em humanos. Estima-se que cerca de 100.000 a 300.000 infecções por vírus Lassa e cerca de 5.000 mortes ocorram a cada ano. Como os casos leves se assemelham a outras doenças, e as instalações médicas e de diagnóstico adequadas podem não estar disponíveis, essa doença provavelmente está subnotificada. Os casos tendem a ser mais comuns em fevereiro a abril. A maioria das infecções pelo vírus Lassa é subclínica ou caracterizada por uma doença leve semelhante à gripe; 5-20% dos casos podem se tornar graves. A taxa global de casos fatais é de 1-2% para todos os pacientes com essa doença, mas de 15 a 25% para aqueles que foram hospitalizados. Taxas mais altas de casos fatais também foram relatadas; em alguns surtos, até metade dos pacientes morreram. A febre de Lassa tende a ser mais grave em mulheres grávidas, com taxas de letalidade de até 30-50%. Há evidências de que algumas cepas do vírus Lassa podem ser mais patogênicas do que outras.

Pouco se sabe sobre o vírus Lujó, o único outro arenavírus conhecido por causar FHV na África. No único surto conhecido, quatro trabalhadores médicos foram infectados após a exposição ao caso inicial ou a casos secundários. O único sobrevivente foi um paciente que foi tratado com ribavirina.

Arenavírus na América do Sul

A febre hemorrágica argentina (vírus Junin) foi reconhecida pela primeira vez no início dos anos 50. A região onde esta doença ocorre tem se expandido gradualmente e, em 1988, várias centenas de casos estavam sendo identificados a cada ano. A vacinação diminuiu esse número para menos de 100 casos por ano. A febre hemorrágica argentina é geralmente sazonal, com casos de pico durante a época de colheita no outono, quando os trabalhadores agrícolas são expostos a aerossóis. Muitas infecções têm sido associadas ao equipamento de colheita de milho. A taxa de letalidade é de aproximadamente 15 a 30% se a terapia específica não for administrada, mas o uso do plasma imune pode diminuir essa taxa para 1-2%.

A febre hemorrágica boliviana (vírus Machupo) surgiu quando novos assentamentos foram estabelecidos em uma área próxima ao rio Amazonas. De 1959 até o início dos anos 1960, mais de mil casos foram relatados. Em algumas cidades, 18 a 21% dos habitantes ficaram doentes e a taxa de letalidade foi de 18 a 41%. A taxa global de casos fatais para esta doença é estimada em aproximadamente 20%. A maioria das infecções precoces ocorreu em pessoas que trabalhavam em fazendas. Mais tarde, infecções também foram adquiridas dentro das áreas urbanas; *C. callosus*, o hospedeiro roedor do vírus Machupo, tem uma tendência a invadir aldeias. O controle de roedores nas aldeias afetadas foi capaz de controlar esta doença, e a febre hemorrágica boliviana não foi relatada entre 1976 e 1992. Dezenove casos foram documentados durante um surto na década de 1990.

Febres Hemorrágicas por Arenavírus

O vírus Chapare foi descoberto em 2003-2004. Este vírus foi recuperado de um caso fatal de febre hemorrágica na zona rural da Bolívia, fora da área onde o vírus Machupo é endêmico. Casos adicionais foram relatados a partir deste surto, mas detalhes e confirmação laboratorial estavam indisponíveis para a maioria dos pacientes.

A febre hemorrágica venezuelana (vírus Guanarito) é encontrada em uma área agrícola do noroeste da Venezuela. Esta doença foi reconhecida pela primeira vez em 1989, mas casos esporádicos provavelmente ocorreram muito antes. Pode ter surgido devido ao aumento do contato com roedores infectados após o desmatamento e invasão humana em habitats de roedores. A febre hemorrágica venezuelana é sazonal, com pico em novembro a janeiro; aproximadamente 200 casos já foram confirmados. De acordo com relatos anedóticos, o vírus Guanarito pode causar uma doença um pouco mais grave do que os vírus Junin ou Machupo. A taxa de letalidade pode ser tão alta quanto 33%.

Algumas infecções por vírus sorocomplexos Tacaribe foram reconhecidas raramente em pessoas. O vírus Sabia foi isolado pela primeira vez em 1994, de um trabalhador agrícola que morreu da doença. Nenhum outro caso adquirido naturalmente e dois casos adquiridos em laboratório foram relatados. O vírus da Whitewater Arroyo foi suspeito em pelo menos duas doenças fatais na Califórnia em 1999 e 2000, mas sem confirmação definitiva. Os indivíduos infectados eram previamente saudáveis. Duas infecções sintomáticas pelo vírus Flexal e uma única infecção pelo vírus Tacaribe foram documentadas em trabalhadores de laboratório. A soroconversão para o vírus Pichinde tem sido relatada com frequência, mas este vírus não foi relacionado à febre hemorrágica.

Infecção em animais

Arenavirus em roedores

Com exceção do vírus Tacaribe, que ocorre em morcegos frutívoros (*Artibeus* sp.), o reservatório hospedeiro dos arenavírus são roedores. Cada vírus é geralmente transportado subclínicamente por uma espécie. Os arenavírus do velho mundo são encontrados em roedores da subfamília Murinae e da família Muridae, enquanto os arenavírus do novo mundo foram detectados em roedores das subfamílias Sigmodontinae e Neotominae da família Cricetidae. Os reservatórios hospedeiros dos vírus que causam os VHF são *Mastomys natalensis* para o vírus Lassa, *Calomys callosus* (rato-do-mato) para o vírus Machupo e *Zygodontomys brevicauda* (ratos-de-cana) para o vírus Guanarito. *Calomys musculinus*, o camundongo vesper das terras secas ou rato-de-milho, é o principal hospedeiro do vírus Junin. Evidência para infecções por vírus Junin também tem sido relatada em outros roedores, incluindo *C. laucha* (camundongo-do-campo), *Akodon*

azarae (rato-do-chão) e *Bolomys obscurus* (rato de campo escuro), bem como no carnívoro predador *Galictis cuja* (furão pequeno, um membro dos Mustelidae). Os hospedeiros mamíferos para o vírus Chapare, Sabia e Lujo ainda não são conhecidos.

A taxa de infecção entre os roedores varia entre os locais e ao longo do tempo. A prevalência do vírus Junin em *C. musculinus* é de 5-10% em áreas onde surtos de febre hemorrágica argentina são observados. Fora dessas áreas, a taxa de infecção é menor ou o vírus está ausente. Investigações limitadas sugerem que a distribuição do vírus Lassa também pode ser irregular; em um estudo, a prevalência em *M. natalensis* foi de 0-9%. A exposição humana pode ser influenciada pelo comportamento do hospedeiro do reservatório. O hospedeiro roedor do vírus Junin, por exemplo, ocorre quase exclusivamente ao longo de habitats lineares, como linhas de cercas e margens de estradas. Em contraste, o hospedeiro reservatório do vírus Lassa é difundido. Embora esta última espécie, a *M. natalensis*, seja encontrada em toda a África Subsaariana, sua dinâmica populacional e tendência a entrar nas casas podem variar com a região.

Os arenavírus podem ser transportados ao longo da vida em roedores aparentemente saudáveis; sinais clínicos evidentes não foram relatados em animais naturalmente infectados. Evidências limitadas de roedores infectados experimentalmente sugerem que alguns arenavírus podem afetar a fertilidade ou a sobrevivência. *C. musculinus* que foram inoculadas por via intranasal ao nascimento com o vírus Junin tiveram diminuição do ganho de peso durante a amamentação e até 60 dias após a inoculação. A taxa de mortalidade nestes animais, examinados 24-40 dias após a inoculação do vírus, foi tão alta quanto 70%. Eles também se tornaram persistentemente infectados e tiveram menos filhos do que os camundongos não infectados. Outro estudo relatou anemia, esplenomegalia e diminuição da fertilidade em *Calomys callosus* que se tornaram persistentemente infectados com o vírus Machupo, mas não em animais que eliminaram o vírus.

Arenavirus em outros mamíferos

Bovinos, cães e gatos não parecem ser importantes na epidemiologia das infecções por adenovírus; no entanto, sua suscetibilidade a esses vírus não foi totalmente investigada.

Infecções experimentais com os vírus Lassa, Junin e Machupo foram estabelecidas em primatas não humanos. Algumas espécies que são suscetíveis ao vírus Lassa incluem babuínos (*Papio* spp.), macacos rhesus (*Macaca mulatta*) e macacos-esquilos (*Saimiri* spp.). Nos macacos rhesus inoculados com este vírus, os sinais clínicos incluíram letargia, anorexia, constipação, febre, conjuntivite e erupção cutânea. Em dois experimentos, a taxa de mortalidade foi de 53 a 60%. Em babuínos, o vírus Lassa pode causar uma doença semelhante à forma grave da febre de Lassa em humanos, com febre, letargia e hemorragias.

Macacos rhesus infectados com o vírus Junin desenvolveram sinais clínicos incluindo anorexia, letargia,

Febres Hemorrágicas por Arenavírus

sinais gastrointestinais e fenômenos vasculares semelhantes aos VHF em humanos. A ribavirina diminuiu a gravidade da doença, mas alguns animais tratados tiveram sinais neurológicos de início tardio. Saguís (*Callithrix jacchus*) infectados com o vírus Junin tiveram uma doença aguda com anemia, leucopenia e trombocitopenia, com morte em aproximadamente 17-24 dias. O tratamento com soro hiperimune diminuiu a taxa de mortalidade nesses animais de 100% para 25%, mas sinais neurológicos de início tardio foram observados. A ribavirina também aumentou a taxa de sobrevivência em saguís infectados pelo vírus Junin.

As infecções por vírus Machupo foram estabelecidas em macacos rhesus, micos-gigantes (*Saguinus geoffroyi*), macacos verdes africanos (*Chlorocebus sabaeus*) e saguís. Os sinais clínicos em macacos verdes africanos, macacos rhesus e saguís incluem anorexia, febre, conjuntivite, depressão, diarreia, desidratação, choque, tremores, hemorragias e erupção cutânea eritematosa. A taxa de mortalidade foi de 80% a 100%. Sinais neurológicos como tremores, nistagmo, incoordenação, convulsões, atrofia muscular e paresia foram relatados em alguns macacos rhesus que sobreviveram. Se qualquer infecção por arenavírus ocorre naturalmente entre primatas não humanos em áreas endêmicas ainda é desconhecida.

Roedores de laboratório, incluindo camundongos e porquinhos-da-índia (*Cavia porcella*) também podem ser infectados com arenavírus. Uma via não natural, como injeção intracerebral, é frequentemente usada. Em porquinhos-da-índia inoculados intraperitonealmente com o vírus Junin, a doença se assemelha à febre hemorrágica argentina em humanos. Algumas cepas desse vírus causam doença grave, com febre, perda de peso, choque hipotérmico, sinais de encefalite ou paralisia e morte em até 100% dos animais. Outras cepas parecem ser muito menos virulentas, com pouca ou nenhuma perda de peso, sem sinais clínicos além da febre ocasional e sem mortalidade. As infecções por vírus Machupo também foram relatadas em porquinhos-da-índia. Desde 2010, infecções por arenavírus não foram observadas em roedores de estimação; no entanto, os veterinários devem estar cientes de que os roedores exóticos importados podem transportar esses vírus de forma assintomática.

Situação no Brasil

No país as enfermidades são de notificação obrigatória imediata em qualquer caso suspeito ou diagnóstico laboratorial, visto que são consideradas exóticas em animais.

Para maiores informações

Arenaviruses. in eMedicine
<http://emedicine.medscape.com/article/212356-overview>

www.cfsph.iastate.edu

Email: cfsph@iastate.edu

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) –Viral Hemorrhagic Fevers
<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/virflvr/virflvr.htm>

Medical Microbiology
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7627>

The Merck Manual
<http://www.merck.com/pubs/mmanual/>

Public Health Agency of Canada. Material Safety Data Sheets
<http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/index.html>

Agradecimentos

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

O seguinte formato pode ser utilizado para referenciar esse documento: Anna Rovid. 2010. *Febres hemorrágicas por Arenavírus*. Traduzido e adaptado a situação do Brasil por Mendes, Ricardo, 2019. Disponível em <http://www.cfsph.iastate.edu/DiseaseInfo/factsheets-pt.php?lang=pt>.

Referências

- Atkin S, Anaraki S, Gothard P, Walsh A, Brown D, Gopal R, Hand J, Morgan D. The first case of Lassa fever imported from Mali to the United Kingdom, February 2009. *Euro Surveill*. 2009;14(10). pii: 19145.
- Baskin GB. Pathology of nonhuman primates [online]. *Primate Info Net*. Wisconsin Primate Research Center; 2002 Feb. Available at: <http://www.primate.wisc.edu/pin/pola6-99.html>. * Accessed 23 Oct 2002.
- Bossi P, Tegnell A, Baka A, Van Loock F, Hendriks J, Werner A, Maidhof H, Gouvras G; Task Force on Biological and Chemical Agent Threats, Public Health Directorate, European Commission, Luxembourg. Bichat guidelines for the clinical management of haemorrhagic fever viruses and bioterrorism-related haemorrhagic fever viruses. *Euro Surveill*. 2004;9(12):E11-2.

Febres Hemorrágicas por Arenavírus

- Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução normativa n.50 de 24 de setembro de 2013. Available at: <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/arquivos-das-publicacoes-de-saude-animal/Listadodoencasanimaisdenotificacaobrigatoria.pdf>. Acesso 5 Jul 2019.
- Callis RT, Jahrling PB, DePaoli A. Pathology of Lassa virus infection in the rhesus monkey. *Am J Trop Med Hyg.* 1982;31(5):1038-45.
- Cajimat MN, Milazzo ML, Rollin PE, Nichol ST, Bowen MD, Ksiazek TG, Fulhorst CF. Genetic diversity among Bolivian arenaviruses. *Virus Res.* 2009;140(1-2):24-31.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fatal illnesses associated with a new world arenavirus--California, 1999-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2000;49(31):709-11.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lassa fever [online]. CDC; 2004 Dec. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/lassaf.htm>. Accessed 13 Feb 2010.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Viral hemorrhagic fevers [online]. CDC; 2004 Aug. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/vhf.htm>. Accessed 13 Feb 2010.
- Charrel RN, de Lamballerie X. Arenaviruses other than Lassa virus. *Antiviral Res.* 2003;57(1-2):89-100.
- Charrel RN, de Lamballerie X. Zoonotic aspects of arenavirus infections. *Vet Microbiol.* 2009 Aug 28. [Epub ahead of print]
- Charrel RN, de Lamballerie X, Emonet S. Phylogeny of the genus Arenavirus. *Curr Opin Microbiol.* 2008;11(4):362-8.
- Chinel LV. South American haemorrhagic fevers. In: *Proceedings of an international colloquium on Ebola virus infection and other hemorrhagic fevers* [online]. 1977 Dec 6-8; Antwerp, Belgium.. Available at: <http://www.itg.be/ebola/ebola-50.htm>. Accessed 23 Oct 2002.
- Delgado S, Erickson BR, Agudo R, Blair PJ, Vallejo E, Albariño CG, Vargas J, Comer JA, Rollin PE, Ksiazek TG, Olson JG, Nichol ST. Chapare virus, a newly discovered arenavirus isolated from a fatal hemorrhagic fever case in Bolivia. *PLoS Pathog.* 2008;18;4(4):e1000047.
- de Manzione N, Salas RA, Paredes H, Godoy O, Rojas L, Araoz F, Fulhorst CF, Ksiazek TG, Mills JN, Ellis BA, Peters CJ, Tesh RB. Venezuelan hemorrhagic fever: clinical and epidemiological studies of 165 cases. *Clin Infect Dis.* 1998;26(2):308-13.
- Drosten C, Gottig S, Schilling S, Asper M, Panning M, Schmitz H, Gunther S. Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, dengue virus, and yellow fever virus by real-time reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol.* 2002;40(7): 2323-30.
- Drosten C, Kümmerer BM, Schmitz H, Günther S. Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers. *Antiviral Res.* 2003;57(1-2):61-87.
- Emonet SF, de la Torre JC, Domingo E, Sevilla N. Arenavirus genetic diversity and its biological implications. *Infect Genet Evol.* 2009;9(4):417-29.
- Emonet S, Lemasson JJ, Gonzalez JP, de Lamballerie X, Charrel RN. Phylogeny and evolution of old world arenaviruses. *Virology.* 2006;350(2):251-7.
- Enria DA, Briggiler AM, Sánchez Z. Treatment of Argentine hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2008;78(1):132-9.
- Evseev AA., Dvoretkaia VI, Bogatikov GV, Pshenichnov VA, Mustafin RM. Experimental Lassa fever in hamadryas baboons. *Vopr Virusol.* 1991;36(2): 150-2.
- Fichet-Calvet E, Lecompte E, Koivogui L, Daffis S, ter Meulen J. Reproductive characteristics of *Mastomys natalensis* and Lassa virus prevalence in Guinea, West Africa. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2008;8(1):41-8.
- Fulhorst CF, Cajimat MN, Milazzo ML, Paredes H, de Manzione NM, Salas RA, Rollin PE, Ksiazek TG. Genetic diversity between and within the arenavirus species indigenous to western Venezuela. *Virology.* 2008;378(2):205-13.
- Gandsman EJ, Aaslestad HG, Ouimet TC, Rupp WD. Sabia virus incident at Yale University. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1997;58(1):51-3.
- Gonder E, Eddy G. Indirect immunofluorescence, serum neutralization, and viremia responses of rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) to Machupo virus. *J Med Virol.* 1986;19(2):187-92.
- Ivanov AP, Bashkirtsev VN, Tkachenko EA. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of arenaviruses. *Arch Virol.* 1981;67(1):71-4.
- Jahrling PB, Hesse RA, Eddy GA, Johnson KM, Callis RT, Stephen EL. Lassa virus infection of rhesus monkeys: pathogenesis and treatment with ribavirin. *J Infect Dis.* 1980;141(5):580-9.
- Jay MT, Glaser C, Fulhorst CF. The arenaviruses. *J Am Vet Med Assoc.* 2005;227(6):904-15.
- Kastello MD, Eddy GA, Kuehne RW. A rhesus monkey model for the study of Bolivian hemorrhagic fever. *J Infect Dis.* 1976;133(1):57-62.
- Kaye KM. Lassa fever. In: Porter RS, Kaplan JL, editors. *The Merck manual* [online]. 18th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co.; 2009. Available at: <http://www.merck.com/mmpe/sec14/ch191/ch191d.html>. Accessed 13 Feb 2010.
- Keeton C. South African doctors move quickly to contain new virus. *Bull World Health Organ.* 2008;86(12):912-3.
- Kernéis S, Koivogui L, Magassouba N, Koulemou K, Lewis R, Aplogan A, Grais RF, Guerin PJ, Fichet-Calvet E. Prevalence and risk factors of Lassa seropositivity in inhabitants of the forest region of Guinea: a cross-sectional study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009 17;3(11):e548.
- Khan SH, Goba A, Chu M, Roth C, Healing T, Marx A, Fair J, Guttieri MC, Ferro P, Imes T, Monagin C, Garry RF, Bausch DG; Mano River Union Lassa Fever Network. New opportunities for field research on the pathogenesis and treatment of Lassa fever. *Antiviral Res.* 2008;78(1):103-15.
- Kortepeter M, Christopher G, Cieslak T, Culpepper R, Dar-ling R, Pavlin J, Rowe J, McKee K, Eitzen E, editors. *Medical management of biological casualties handbook* [online]. 4th ed. United States Department of Defense; 2001. Viral hemorrhagic fevers. Available at: <http://www.vnh.org/BIOCASU/15.html>. * Accessed 24 Oct 2002.
- Lecompte E, ter Meulen J, Emonet S, Daffis S, Charrel RN. Genetic identification of Kodoko virus, a novel arenavirus of the African pigmy mouse (*Mus Nannomys minutoides*) in West Africa. *Virology.* 2007;364(1):178-83.

Febres Hemorrágicas por Arenavírus

- Lutwick LI. Arenaviruses [online]. eMedicine; 2009
May. Available at:
<http://emedicine.medscape.com/article/212356-overview>.
Accessed 13 Feb 2010.
- McLeod CG, Stookey JL, Eddy GA, Scott K. Pathology of chronic Bolivian hemorrhagic fever in the rhesus monkey. *Am J Pathol.* 1976;84(2):211-24.
- McLeod CG, Stookey JL, White JD, Eddy GA, Fry GA. Pathology of Bolivian hemorrhagic fever in the African green monkey. *Am J Trop Med Hyg.* 1978;27(4):822-6.
- Mills JN, Ellis BA, Childs JE, McKee KT Jr, Maiztegui JI, Peters CJ, Ksiazek TG, Jahrling PB. Prevalence of infection with Junin virus in rodent populations in the epidemic area of Argentine hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg.* 1994;51(5):554-62.
- Mills JN, Ellis BA, McKee KT Jr, Calderon GE, Maiztegui JI, Nelson GO, Ksiazek TG, Peters CJ, Childs JE. A longitudinal study of Junin virus activity in the rodent reservoir of Argentine hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg.* 1992;47(6):749-63.
- Ogbu O, Ajuluchukwu E, Uneke CJ. Lassa fever in West African sub-region: an overview. *J Vector Borne Dis.* 2007;44(1):1-11.
- Palacios G, Savji N, Hui J, Travassos da Roas A, Popov V, Briese T, Tesh R, Lipkin WI. Genomic and phylogenetic characterization of Merino Walk virus, a novel arenavirus isolated in South Africa. *J Gen Virol.* 2010 Jan 13. [Epub ahead of print]
- Peters CJ. Emerging infections: lessons from the viral hemorrhagic fevers. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2006;117:189-96.
- Pfau CJ. Arenaviruses. In: Baron S., editor. *Medical microbiology.* 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1996. Available at: Available at:
<http://www.gsbs.utmb.edu/microbook/ch057.htm>. Accessed 11 Oct 2002.
- Public Health Agency of Canada. Material Safety Data Sheet – Junin virus/ Machupo virus. Office of Laboratory Security; 1996 Sept. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/msds89e-eng.php> Accessed 11 October 2002.
- Vitullo AD, Hodara VL, Merani MS. Effect of persistent infection with Junin virus on growth and reproduction of its natural reservoir, *Calomys musculinus*. *Am J Trop Med Hyg.* 1987;37(3):663-9.
- Vitullo AD, Merani MS. Vertical transmission of Junin virus in experimentally infected adult *Calomys musculinus*. *Intervirology.* 1990;31(6):339-44.
- Wagner FS, Eddy GA, Brand OM. The African green monkey as an alternate primate host for studying Machupo virus infection. *Am J Trop Med Hyg.* 1977;26(1):159-62.
- Walker DH, Wulff H, Murphy FA. Experimental Lassa virus infection in the squirrel monkey. *Am J Pathol.* 1975;80(2):261-78.
- Yun NE, Linde NS, Dziuba N, Zacks MA, Smith JN, Smith JK, Aronson JF, Chumakova OV, Lander HM, Peters CJ, Paessler S. Pathogenesis of XJ and Romero strains of Junin virus in two strains of guinea pigs. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;79(2):275-82.

*Link defunct as of 2010