

MENINGITE ASSOCIADA ÀS INFECÇÕES POR VÍRUS OROPOUCHE

Francisco P. PINHEIRO (1), Arnaldo G. ROCHA (2), Ronaldo B. FREITAS (1), Benjamin A. OHANA (2),
Amélia P. A. TRAVASSOS DA ROSA (1), Juvenal S. ROGÉRIO (2) e Alexandre C. LINHARES (1)

RESUMO

Manifestações neurológicas associadas com infecções provocadas pelo vírus Oropouche foram observadas durante o surto de 1980, no Estado do Pará. Tais manifestações consistiram em meningite ou meningismo, e foram observadas em 22 casos de febre de Oropouche confirmados em laboratório. Desse total, 12 (4,1%) casos foram documentados entre 292 pacientes atendidos em regime ambulatorial e em hospital. Febre, cefaléia intensa e tonturas constituíram as manifestações clínicas mais frequentes, porém, vômitos, letargia moderada, nistagmo, diplopia e distúrbio do equilíbrio também estiveram presentes em alguns doentes. A maioria dos pacientes apresentou rigidez da nuca, e pleocitose foi documentada em todos os 20 casos em que se efetuaram contagens de células no líquido cefalorraquidiano (LCR). Sete a 310 células foram encontradas por mm^3 , mas na maioria dos casos as contagens variaram de 11 a 50. Em todas as amostras de LCR observou-se predominância dos neutrófilos sobre as células mononucleares. Em 18 dos 22 pacientes documentou-se aumento das proteínas no LCR, porém o nível de glicose permaneceu dentro dos limites normais. Nenhuma anormalidade foi observada no eletroencefalograma de quatro pacientes. Obteve-se o isolamento do vírus Oropouche a partir de uma amostra de LCR inoculada em camundongos. Anticorpos inibidores da hemaglutinação para o vírus Oropouche, em títulos oscilando entre 1:4 e 1:80, foram demonstrados em todas as 10 amostras de LCR testadas. Não se visualizaram bactérias ou fungos nas 16 amostras de LCR examinadas. Todos os pacientes se recuperaram sem seqüelas. Não obstante isto, é óbvio que a meningite constitui um componente agravante para o quadro clínico da febre do Oropouche.

INTRODUÇÃO

Do ponto de vista de saúde pública, a febre do Oropouche (grupo Simbu, família Bunyaviridae) constitui uma das arboviroses de maior importância na Amazônia. Efetivamente, estimativas conservadoras revelaram que pelo menos 165.000 casos dessa virose ocorreram durante sucessivas epidemias que atingiram inúmeros núcleos urbanos do Estado do Pará, de 1961 a 1980^{7,8,12,13,14,17}. O período epidêmico de maior impacto foi o do triênio 1978-80, quan-

do pelo menos 130.000 pessoas foram infectadas pelo agente em Belém e em outras 15 localidades do Pará. Em 1980, pela primeira vez, surtos da virose foram assinalados fora desse Estado, no Amazonas⁴ e no Amapá¹⁷. Até o presente, nenhuma epidemia foi registrada fora da Amazônia, sendo Trinidad o único país onde o vírus já foi também isolado, a partir de uma única pessoa, em 1955, e de um grupo de mosquitos, em 1960^{2,23}.

(1) Instituto Evandro Chagas, Fundação Serviços de Saúde Pública, Ministério da Saúde, Belém, PA, Brasil

(2) Hospital dos Servidores do Estado, Secretaria de Estado de Saúde, Belém

O vírus Oropouche ocorre em natureza em dois ciclos distintos: silvestre e urbano. O ciclo silvestre é silencioso, sendo responsável pela manutenção do agente. Inúmeros achados apontam as preguiças e os macacos como sendo os principais hospedeiros vertebrados do mesmo, embora existam evidências de que certas espécies de aves silvestres também desempenhem essa função. Pouco se conhece, entretanto, quanto ao transmissor desse arbovírus em ambiente silvestre. No ciclo urbano, ele é transmitido de homem a homem através da picada do maruíim *Culicoides paraensis*^{14,15,20}. Esse minúsculo inseto, de hábitos diurnos, é encontrado em densidade elevada em inúmeras localidades da Amazônia, e até mesmo em outras áreas do País, como em Salvador²¹. Afora *Culicoides paraensis*, é possível que o mosquito *Culex p. quinquefasciatus* atue na transmissão do vírus, embora na qualidade de vetor secundário^{14,15}.

A infecção pelo vírus Oropouche no homem é caracterizada por uma doença febril aguda, cujo período de incubação varia de 4 a 8 dias. O início é súbito, e além da febre que pode alcançar 40°C, os pacientes referem cefaléia, calafrios, tonturas, astenia, mialgias, artralgias e fotofobia. Insônia e anorexia também podem estar presentes. Em menos de 5% dos casos observa-se uma erupção exantemática do tipo máculopapular, que atinge o tronco, braços e, ocasionalmente, os membros inferiores. Embora alguns pacientes apresentem-se bastante doentes, a ponto de ficarem prostrados, até agora não se observaram casos fatais, nem com seqüelas. A fase aguda da enfermidade varia de dois a cinco dias; contudo, algumas pessoas queixam-se de astenia e tonturas por um período prolongado, que chega a alcançar um mês. Cerca de 60% dos doentes exibem uma ou mais crises de recorrência, durante uma a duas semanas após o desaparecimento das manifestações do episódio inicial. Durante as recorrências podem retornar todas as manifestações da fase aguda, ou observar-se apenas febre, cefaléia, astenia e tonturas.

Além desse quadro clínico clássico da febre do Oropouche, foi verificado, durante a onda epidêmica de 1980, que inúmeros pacientes apresentavam manifestações neurológicas. Tais manifestações clinicamente consistiam em meningismo, ou mesmo em franca meningite. Ao todo, 22 casos foram diagnosticados em

bases clínico-laboratoriais, os quais são objeto de descrição no presente relato.

MATERIAL E MÉTODOS

Pacientes — Os casos estudados foram oriundos de Belém, Vigia e Curuçá. Os pacientes, em sua grande maioria, foram atendidos no Instituto Evando Chagas (IEC) e no Hospital dos Servidores do Estado (HSE) do Pará, embora alguns tenham sido internados no hospital da Secretaria de Saúde, em Vigia.

Tentativas de isolamento de vírus — Amostras de sangue, de líquido cefalorraquidiano (LCR) e de fezes foram utilizadas nas tentativas de isolamento de vírus. As amostras de sangue foram inoculadas em camundongos suíços albinos de 2-3 dias de idade. As inoculações de LCR e de fezes foram feitas em camundongos e nas linhagens celulares Vero(rim de macaco *Cercopithecus aethiops*) e HEp 2. As amostras de LCR eram inoculadas sem tratamento prévio. As de sangue eram diluídas na proporção aproximada de 1:5, em solução fosfatada tamponada com 0,75% de albumina bovina, contendo penicilina e estreptomicina; após centrifugação a 1.500 rpm por 10 minutos, o sobrenadante era aspirado, desprezando-se o sedimento. Os espécimes fecais eram diluídos a 20% em solução de Hanks contendo antibióticos e, após repouso durante 30 minutos à temperatura ambiente, eram centrifugados a 10.000 rpm durante uma hora. Em geral, os espécimes eram inoculados no dia da colheita porém, quando isso não era possível, eram conservados a -60°C (sangue e LCR) ou a -20°C (fezes). Para as inoculações em camundongos, utilizou-se sempre a via intracerebral (0,02 ml por animal).

Identificação das amostras de vírus — Todas as identificações foram feitas através de microtécnica de fixação do complemento (FC), utilizando-se fluido ascítico hiperimune anti-Oropouche preparado em camundongos, e cérebro de camundongos doentes como antígeno. Os cérebros foram previamente triturados e suspensos em solução de veronal-gelatina, e em seguida centrifugados.

Determinação de anticorpos — A pesquisa de anticorpos no soro e no LCR das pessoas foi feita através do uso da técnica de inibição da hemaglutinação (IH). Os métodos empregados para a preparação do antígeno, para o tra-

tamento dos soros e para a realização do teste de IH foram, essencialmente, os desenvolvidos por CLARKE & CASALS⁵; os testes de IH, porém, foram realizados de acordo com a microtécnica descrita por SHOPE²². As amostras de LCR foram tratadas da mesma forma que os soros. O antígeno foi preparado a partir do soro de hamsters infectados com a cepa Be An 19991 do vírus Oropouche.

Exames bioquímicos e citológicos do LCR

— As dosagens das proteínas e da glicose, bem como as contagens global e específica das células foram realizadas de acordo com métodos padrões.

Exames bacteriológico e micológico do LCR

— Esses exames foram igualmente realizados segundo métodos padrões. Resumidamente, as amostras de LCR foram submetidas a exame bacterioscópico após coloração pelo Gram e tinta da China, bem como semeadas em meio de Löwenstein. Dois espécimes foram também semeados em ágar-sangue, ágar-chocolate, EMB e Chapman.

RESULTADOS

Ao todo, 22 casos de infecção pelo vírus Oropouche exibindo manifestações neurológicas foram diagnosticados através de métodos laboratoriais específicos.

Etiologia

Dos 22 casos confirmados em laboratório, em um se conseguiu isolar o vírus Oropouche a partir do LCR, em três se demonstrou conversão sorológica para o agente, e os restantes apresentaram títulos elevados de anticorpos IH, indicativos de infecção recente. Assinale-se, ainda, que 10 dos pacientes apresentaram anticorpos IH no LCR, cujos títulos oscilaram de 1:4 a 1:80.

A amostra de LCR da qual se isolou o vírus foi obtida de uma paciente que se achava no 7.º dia de doença. Não se conseguiu detectar o agente na amostra de sangue colhida no mesmo dia, nem se encontraram anticorpos específicos. O soro convalescente, porém, apresentou anticorpos IH em títulos de 1:160 para Oropouche.

Nenhum outro agente viral foi isolado das demais amostras de LCR examinadas, nem tampouco das de sangue. Todavia, de um dos 10

espécimes fecais testados, conseguiu-se isolar uma cepa de echovírus sorotipo 12.

Dezesseis amostras de LCR foram submetidas a exames microscópicos e bacteriológicos. Não se visualizaram bactérias ou fungos à microscopia, e as culturas resultaram negativas.

Manifestações clínicas

De início a enfermidade apresentava as características habituais benignas da febre do Oropouche, mas após alguns dias a cefaléia e as tonturas se intensificavam, bem como em alguns doentes surgiam outras manifestações neurológicas. Os pacientes procuravam, então, atendimento médico, o que usualmente ocorria na segunda semana de doença. Febre, cefaléia occipital intensa e tonturas constituíram as principais queixas referidas pelos 22 pacientes. Náuseas e vômitos ocorreram em 1/3 deles. Alguns doentes exibiram letargia moderada. Seis enfermos apresentaram dificuldades em se manterem na posição ortostática. Três pacientes referiram visão dupla (diplopia). Comumente eles procuravam evitar os movimentos da cabeça, pois estes provocavam a exacerbação das dores. Ao exame físico, a maioria dos enfermos apresentava grau variável de rigidez da nuca, mas não se detectaram pareisias ou paralisias. Em três doentes se observou nistagmo. Nenhuma anormalidade foi encontrada no encefalograma de quatro pacientes. A enfermidade evoluiu de forma benigna, e ao fim de uma a três semanas todos os doentes se recuperaram integralmente. Treze casos pertenciam ao sexo feminino e os demais ao masculino. As idades oscilaram entre 8 a 54 anos.

Exames complementares do LCR

Pleocitose e aumento da concentração das proteínas foram as principais alterações observadas no LCR. A citometria revelou 7 a 310 células por mm³ de LCR, sendo que em cerca da metade dos pacientes encontram-se 11 a 50 células por mm³ (Tabela I). Tanto células segmentadas como mononucleares foram visualizadas ao exame citológico; contudo, observou-se sempre predominância das primeiras. Em um paciente a contagem de células no LCR caiu de 130 para 30 no intervalo de uma semana, e em outro houve uma queda de 70 para 10 células no intervalo de três semanas. Em 18 dos 22 doentes se constatou aumento da

concentração das proteínas (Tabela I). Embora esse aumento fosse geral moderado, em um dos pacientes o teor das proteínas foi superior a 100 mg/100 ml de LCR. Os níveis dos açúcares mantiveram-se sempre dentro dos limites normais.

TABELA I

Citometria e dosagem de proteínas no líquido cefalorraquidiano (LCR) de casos de febre do Oropouche portadores de alterações neurológicas

Citometria (*)	Número de casos
7 a 10	2
11 a 50	10
51 a 100	4
101 a 200	3
310	1
Proteínas (mg/100 ml)	
≤ 40	6
41 — 60	10
61 — 100	5
250	1

(*) Número de células por mm³ de LCR. A citometria foi efetuada somente em 20 pacientes.

DISCUSSÃO

Inúmeros arbovírus são capazes de determinar alterações neurológicas em seres humanos. Dentre eles, os mais importantes são os vírus da encefalite de S. Luís (SLE), da encefalite Japonesa (JE), da encefalite do vale do Murray, das encefalites equinas leste (EEE), oeste (EEO) e venezuelana (VEE), da encefalite verno-estival da Rússia (RSSE), e das encefalites pelo vírus La Crosse, Powassan & Rocio¹⁸. O grau de envolvimento do sistema nervoso varia marcadamente segundo o tipo de vírus, ou mesmo de acordo com a resposta de cada paciente, porém, nos casos mais graves de encefalite, pode ocorrer inclusive o óbito.

Cada um desses agentes apresenta distribuição geográfica própria, que tanto pode abranger áreas extensas, como restringir-se a focos limitados. No Brasil, salvo um caso isolado de encefalite atribuído ao vírus EEE, ocorrido em Salvador¹, todos os demais diagnosticados até o momento foram ocasionados pelo vírus Rocio. Este vírus até agora incidiu exclusivamente no litoral sul de São Paulo e, curiosamente, foi detectado nessa área somente em 1975 e em 1976, quando ocasionou uma extensa epidemia que atingiu cerca de 1.000

pessoas, com uma letalidade em torno de 5%⁹. Após 1976, como antes de 1975, o vírus não mais voltou a ser detectado, sem que se tenha explicação plausível para o fenômeno¹⁰.

É conhecida a existência de inúmeros focos enzoóticos dos vírus EEE, EEO e SLE na Amazônia, e até mesmo em outras regiões do Brasil¹⁹. Por outro lado, inquéritos sorológicos nas populações da Amazônia demonstram a ocorrência de imunidade, embora em baixo grau, para os três agentes em questão. No entanto, salvo dois isolamentos do vírus SLE obtidos a partir de pacientes na Amazônia, por sinal sem manifestações neurológicas¹⁶, não há outros registros de infecções por esses agentes comprovadas através de isolamento. Esta situação contrasta com a que se tem observado nos Estados Unidos, onde os vírus EEE, EEO e, em particular, o vírus SLE, têm ocasionado inúmeras epidemias¹¹.

Diante da comprovação de que pode ocasionar meningite em seres humanos, é plausível considerar-se o vírus Oropouche como um arbovírus dotado de ação neurotrópica para o homem. Dos 22 casos descritos neste relato, em pelo menos 16 estavam presentes parâmetros clínico-laboratoriais característicos de um quadro de meningite asséptica. Em nenhum dos 22 pacientes se evidenciou a presença no LCR de outros agentes responsáveis por comprometimento do sistema nervoso central. Assim, não se cultivaram bactérias ou fungos patogênicos a partir do LCR de 16 casos, e o único vírus isolado de LCR foi Oropouche. O isolamento de uma cepa de echovírus tipo 12 das fezes de um dos pacientes, parece-nos constituir achado acidental, embora não se possa afastar a possibilidade de uma eventual participação desse agente no quadro de meningite do doente. É pertinente lembrar, contudo, que é incomum a associação de echovírus tipo 12, na etiologia da meningite asséptica.

A detecção do vírus Oropouche em apenas 1 dos 22 LCR examinados, atesta a raridade do encontro do agente nesse tipo de material. É oportuno mencionar que apenas 10 outros arbovírus (Colorado tick fever, HYPR, JE, Kyasanur forest disease, louping ill, Omsk hemorrhagic fever, RSSE, Thogoto, EEO e West Nile) já foram isolados de LCR³.

Não foi possível se determinar a incidência das alterações neurológicas em relação ao

número total de infecções causadas pelo vírus. No entanto, entre os 292 residentes de Belém portadores de infecção por Oropouche comprovada em laboratório, que procuraram atendimento médico em 1980, 12 (4,1%) apresentaram meningite ou meningismo.

Todos os 22 doentes exibiram quadro clínico que evoluiu de forma benigna, não sendo constatado qualquer tipo de lesão residual. Convém citar, no entanto, a ocorrência, durante o surto de 1980, de três casos de meningite (excluídos os 22 acima) que evoluíram para o óbito; todavia, não se conseguiram espécimes apropriados para exames de laboratório.

De certa forma, não deixa de constituir surpresa a ocorrência de manifestações neurológicas associadas com infecções provocadas pelo vírus Oropouche, conforme se observou em 1980. Com efeito, em nenhum dos numerosos surtos da virose ocorridos no passado, foram documentados casos de meningite. Isso nos leva à suposição, portanto, de que possa ter havido uma exacerbação da virulência do agente para os tecidos nervosos de seres humanos. Contudo, não se pode excluir a possibilidade de que as citadas alterações já vinham ocorrendo no passado, sem que fossem diagnosticadas corretamente. Nesse particular, é pertinente citar que casos de meningismo foram assinalados durante a epidemia de Oropouche em Santarém, em 1975, muito embora não tenha havido comprovação laboratorial de envolvimento da virose⁶. Além disso, na epidemia de Santa Isabel, em 1979, uma criança com evidência sorológica de infecção pelo vírus Oropouche apresentou, durante alguns dias, nistagmo, tremores e sonolência⁷.

Seja como for, a capacidade do vírus Oropouche de induzir meningite em seres humanos, constitui um agravante para o quadro clínico da virose. Por esse motivo, é importante que se intensifique a vigilância nos períodos epidêmicos, com o intuito de se detectar o eventual aparecimento de alterações neurológicas mais graves.

SUMMARY

Meningitis associated with Oropouche virus infection

Neurological manifestations associated with Oropouche virus infection were observed dur-

ing the 1980 outbreak in Pará State. Such manifestations were clinically defined as meningitis or meningismus and they were observed in 22 laboratory proven cases of Oropouche infection. Of this total, 12 (4,1%) cases were documented among 292 Oropouche patients from Belém examined in outpatient clinics. Fever, severe headache and dizziness were the most prominent clinical manifestations, but vomiting, mild letargy, diplopia, nistagmus and alteration of the equilibrium were also present in some cases. Nuchal rigidity was detected in most of the 22 patients and an increase of cells in the cerebral spinal fluid (CSF) was demonstrated in each of the 20 cases for which cell counts were performed. The cell counts varied from 7 to 310 per mm³ but in most cases they ranged from 11 to 50. Neutrophils outnumbered mononuclear cells in all instances. In 18 of the 22 patients an increase of proteins was documented in the CSF, but the sugar remained within normal limits. Electroencephalography was performed on four patients but no abnormalities were noted. Oropouche virus was isolated from one of the CSF by inoculation into mice. Hemagglutination-inhibition antibodies to Oropouche with titers ranging from 1:4 to 1:80 were demonstrated in the CSF of each of 10 patients tested. No bacteria or fungus was visualized or cultured from 16 CSF examined. All patients recovered without sequelae. Nevertheless, it is clear that meningitis is an aggravating component of the clinical picture of Oropouche fever.

AGRADECIMENTOS

Desejamos agradecer aos seguintes funcionários do Instituto Evandro Chagas pela eficiente colaboração que prestavam durante a realização do presente estudo: Raimundo Farias do Nascimento, José Luís Baía, Antônio de Moura, Basílio S. Buna, Pedro Paixão, José M. Rocha e Maria Rute Castro de Freitas. Registramos nossos agradecimentos, também, à Sta. Maria Conceição M. Chagas pelo eficiente serviço datilográfico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALICE, F. J. — Encefalomielite Equina na Bahia: Estudo de três amostras isoladas. *Rev. Brasil. Biol.* 11: 125-144, 1951.
2. ANDERSON, C. R.; L. SPENCE, W. G. & DOWNS, T. H. G. AITKEN — Oropouche vírus: a new human

- disease agent from Trinidad, West Indies. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 10: 574-578, 1961.
3. BERGE, T. O. — International Catalogue of Arboviruses. Second Edition. U.S. Department of Health Education, and Welfare Publication n.º (CDC) 75-8301, 1975.
 4. BORBOREMA, C. A. T.; PINHEIRO, F. P.; DOURADO, H. V.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S. & ALBUQUERQUE, B. C. — Primeiro registro de epidemias provocadas pelo vírus Oropouche no Estado do Amazonas. Manuscrito em preparação.
 5. CLARKE, D. H. & CASALS, J. — Techniques for hemagglutination-inhibition test with arthropod-borne viruses. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 7: 561-573, 1958.
 6. DIXON, K. E.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S. & LLEWELLYN, C. H. — Oropouche virus. II Epidemiological observations during an epidemic in Santarém, Pará, Brasil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 30: 161-164, 1981.
 7. FREITAS, R. B.; PINHEIRO, 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. *Rev. Fundação Serviços Saúde Pública* 25: 59-72, 1980.
 8. LeDUC, J. W.; HOCH, A. L.; PINHEIRO, F. P. & TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A. — Epidemic Oropouche virus disease in Northern Brazil. *Bulletin PAHO*. No prelo.
 9. LOPES, O. S.; SACCHETTA, L. A.; COIMBRA, T. L. M.; PINTO, G. H. & GLASSER, C. M. — Emergence of a new arbovirus disease in Brazil. II Epidemiologic studies on 1975 epidemic. *Amer. J. Epidemiol.* 108: 394-401, 1978.
 10. LOPES, O. S. & SACCHETTA, L. A. — Aspectos etiológicos e epidemiológicos da encefalite humana causada pelo vírus Rocio. Atas Simpósio Internacional sobre Arbovírus dos Trópicos e Febres hemorrágicas. Belém, 14 a 18 de abril de 1980. No prelo.
 11. MONATH, T. P. — *St. Louis Encephalitis*. Monath T.P. (ed.). 1a. edição. Washington. *Epidemiology*: 239-312, 1980.
 12. PINHEIRO, F. P.; M. PINHEIRO, G.; BENSABATH, O. R. & CAUSEY, R. E. SHOPE — Epidemia de vírus Oropouche em Belém. *Rev. Serviços Especial Saúde Pública* 12: 15-23, 1962.
 13. PINHEIRO, F. P.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; TRAVASSOS DA ROSA, J. F. & BENSABATH, G. — An outbreak of Oropouche virus disease in the vicinity of Santarém, Pará, Brazil. *Tropenmed. Parasitol.* 27: 213-223, 1976.
 14. PINHEIRO, F. P.; ROSA, A. P. A. T.; ROSA, J. F. S. T.; ISHAK, R.; FREITAS, R. B.; GOMES, M. L. C.; LeDUC, J. W. & OLIVA, O. F. P. — Oropouche virus. I. A review of clinical, epidemiological and ecological findings. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 30: 149-160, 1981.
 15. PINHEIRO, F. P.; HOCH, A. L.; GOMES, M. L. C. & ROBERTS, D. R. — Oropouche virus. IV. Laboratory transmission by *Culicoides paraensis*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 30: 172-176, 1981.
 16. PINHEIRO, F. P.; LeDUC, J. W.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A. & LEITE, O. F. — Isolation of St. Louis encephalitis virus from blood of a patient in Belém, Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 30: 145-148, 1981.
 17. PINHEIRO, F. P. — Dados não publicados, 1980.
 18. PINHEIRO, F. P. & TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A. — *Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Sétima edição. Rio de Janeiro, VERONESI, R. No prelo. Arboviroses.
 19. PINHEIRO, F. P. — Situação das arboviroses na região Amazônica. Atas do Simpósio Internacional sobre Arbovírus dos Trópicos e Febres Hemorrágicas. Belém, 14 a 18 de abril, 1980. No prelo.
 20. PINHEIRO, F. P.; LeDUC, J. W.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; GOMES, M. L. C. & HOCH, A. L. — Transmission of Oropouche virus from man to hamster by the midge *Culicoides paraensis*. Manuscrito em preparação.
 21. SHERLOCK, I. A. & GUITTON, N. — Dermatozoönosis by *Culicoides* bite (Diptera: Ceratopogonidae) in Salvador, State of Bahia, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 62: 145-159, 1964.
 22. 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. *An. Microbiol.* 11 Parte A: 161-171, 1963.
 23. THEILER, M. & DOWNS, W. G. — Oropouche: The story of a new virus. *Yale Sci. Mag.* 37 (6): 4 pp, 1963.

Recebido para publicação em 16/9/1981.