

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Brenda Kuroki Firmiano
Rodrigo Lanzieri Sampaio
Thais Beijo

TA-14

VÍRUS SABIÁ: ENTENDENDO SUA FISIOPATOLOGIA E OS PROVÁVEIS
IMPACTOS NA SAÚDE BRASILEIRA
SABIÁ VIRUS: UNDERSTANDING ITS PATHOPHYSIOLOGY AND THE
POTENTIAL IMPACTS ON BRAZILIAN HEALTH

São Paulo
2024

**Brenda Kuroki Firmiano
Rodrigo Lanzieri Sampaio
Thais Beijo**

**VÍRUS SABIÁ: ENTENDENDO SUA FISIOPATOLOGIA E OS PROVÁVEIS
IMPACTOS NA SAÚDE BRASILEIRA.
SABIÁ VIRUS: UNDERSTANDING ITS PATHOPHYSIOLOGY AND THE
POTENTIAL IMPACTS ON BRAZILIAN HEALTH**

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro
Universitário São Camilo, orientado pela Profa
Dyana Alves Henriques, como requisito parcial
para obtenção do título de bacharel em
Biomedicina.**

**São Paulo
2024**

RESUMO: A família *Arenaviridae* compreende mais de 60 espécies virais, incluindo o vírus Sabiá (SABV), responsável por causar febre hemorrágica brasileira. Desde o isolamento do vírus na década de 1990, cinco casos foram registrados, dos quais três foram fatais, sendo classificado como um patógeno de nível 4 de biossegurança, devido à sua alta letalidade. No Brasil, a precariedade da infraestrutura de saúde pública, somada à semelhança com outras doenças endêmicas, como as arboviroses, e à escassez de estudos sobre o SABV, dificulta seu diagnóstico e notificação. Diante desse cenário, esta revisão aborda os aspectos biológicos do SABV, discutindo sua morfologia e fisiopatologia, com o intuito de auxiliar a atuação de políticas públicas e melhorar a vigilância epidemiológica. As proteínas virais demonstraram ser determinantes fundamentais na patogenicidade do vírus, interagindo com o sistema imunológico do hospedeiro, modulando a resposta imune inata e a produção de interferon. Variações estruturais nessas proteínas também mostraram influenciar significativamente a atividade viral. A compreensão dos mecanismos patofisiológicos do SABV é essencial para caracterizá-lo, identificar seus padrões de transmissão e sazonalidade, além de apoiar o desenvolvimento de estratégias de controle, prevenção e tratamentos.

PALAVRAS-CHAVE: *Arenaviridae*; Sabiá vírus; SABV; febre hemorrágica brasileira; *Mammarenavirus*.

ABSTRACT: The *Arenaviridae* family comprises more than 60 viral species, including the Sabiá virus (SABV), responsible for causing Brazilian hemorrhagic fever. Since the isolation of the virus in the 1990s, five cases have been reported, three of which were fatal, leading to its classification as a biosafety level 4 pathogen due to its high lethality. In Brazil, the precariousness of public health infrastructure, combined with its similarity to other endemic diseases, such as arboviruses, and the scarcity of studies on SABV, complicates its diagnosis and reporting. In this context, this review addresses the biological aspects of SABV, discussing its morphology and pathophysiology, aiming to assist public policy actions and improve epidemiological surveillance. The viral proteins have been shown to be key determinants of the virus's pathogenicity, interacting with the host's immune system, modulating the innate immune response and interferon production. Structural variations in these proteins have also been shown to significantly influence viral activity. Understanding SABV's pathophysiological mechanisms is essential for characterizing it, identifying its transmission patterns and seasonality, and supporting the development of control, prevention, and treatment strategies.

KEYWORDS: *Arenaviridae*; Sabiá virus; SABV; brazilian hemorrhagic fever; *Mammarenavirus*.

1 INTRODUÇÃO

As febres hemorrágicas virais são um grupo de doenças caracterizadas por febre e distúrbios hemorrágicos causadas por vírus RNA. Dentre os agentes etiológicos destas doenças, tem-se a família *Arenaviridae* que, atualmente, compreende mais de 60 espécies, categorizadas em cinco gêneros capazes de infectar mamíferos (*Mammarenavírus*), peixes (*Antennavírus*), cobras (*Reptarenavírus* e *Hartmanivírus*) e ainda, hospedeiros desconhecidos (*Innmovírus*)¹.

O gênero *Mammarenavírus* pode ser subdividido em dois complexos: Velho Mundo, que inclui o vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV) e o vírus de Lassa (LASV); e Novo Mundo (NW), que é segmentado em classe A, B, C e possivelmente D (ou A/rec). Dentre a classe B, encontram-se os vírus patogênicos aos humanos responsáveis por causar quadros de febre hemorrágica na Argentina (Vírus Junin - JUNV); na Bolívia (Vírus Machupo – MACV, e Chapare - CHPV); na Venezuela (Vírus Guanarito - GTOV) e no Brasil (Vírus Sábida - SABV)^{2,3}.

A febre hemorrágica brasileira foi descrita pela primeira vez em 1990, envolvendo uma mulher de 25 anos, engenheira agrônoma, residente de São Paulo, que procurou assistência médica após manifestar uma série de sintomas. A paciente foi internada, porém o quadro se agravou, culminando em sua morte no quarto dia de internação. Posteriormente, necropsia, testes imunológicos e virológicos revelaram a presença de um novo vírus pertencente à família *Arenaviridae*, denominado vírus Sábida, em referência ao bairro Jardim Sábida (Cotia – SP, Brasil) onde a paciente relatou estar hospedada antes de adoecer⁴.

Desde a emergência do vírus, apenas cinco outros casos foram notificados. Destes, houve dois casos não fatais, envolvendo infecções acidentais em laboratório durante a manipulação do vírus em 1992 e 1994; e três casos fatais adquiridos em circunstâncias naturais por trabalhadores rurais em 1999, 2019 e 2020. Dentre a sintomatologia, foi possível observar a presença de febre, cefaleia, mialgia, náuseas, vômitos, fraqueza, sonolência, confusão mental, convulsões, linfopenia, trombocitopenia, leucopenia, hemorragia, hepatite, conjuntivite e linfonodomegalia⁴⁻⁸.

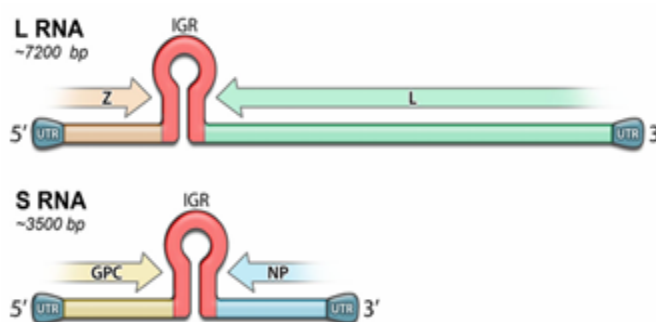
Apesar da seriedade do quadro clínico e alta patogenicidade e letalidade da doença, muitos aspectos patofisiológicos da infecção pelo SABV ainda são desconhecidos e, por apresentar características clínicas semelhantes à outras doenças endêmicas no Brasil, como a dengue e a febre amarela, o diagnóstico e a notificação de infecções por vírus Sábida, também podem ser prejudicados. Tendo em vista a escassez de informações em relação a este patógeno, este artigo teve por objetivo reunir informações disponíveis sobre o SABV e descrever sua morfologia e fisiopatologia, visando

assistir na atuação de políticas públicas e melhorar a vigilância epidemiológica. Este estudo é uma revisão narrativa fundamentada na análise de artigos publicados no Brasil e no exterior entre 1984 e 2023, consultados através das bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde, Scientific Electronic Library Online, Periódicos CAPES e Science Direct, utilizando as palavras-chave *Arenaviridae*, Sabiá vírus, SABV, febre hemorrágica brasileira e *Mammarenavírus*.

2 MORFOLOGIA

Arenavírus são vírus pleomórficos, envelopados, que variam de 40 a 200 nm de diâmetro. São constituídos por dois segmentos de RNA de cadeia única, denominados L (grande) e S (pequeno) com aproximadamente 7.2 kb e 3.5 kb, respectivamente. Ambos os segmentos utilizam uma estratégia de codificação ambisense, onde a síntese de proteínas é realizada em direções opostas, sendo separadas por uma região intergênica não-codificante (IGRs), que atua como sinalizador para término da transcrição. O segmento S codifica a nucleoproteína viral (NP) e a glicoproteína precursora GPC, enquanto o segmento L codifica uma RNA polimerase viral dependente de RNA (L polimerase) e a proteína Z⁹ (Figura 1).

Figura 1 – Organização dos segmentos do genoma de RNA bi-segmentado L e S do arenavírus.

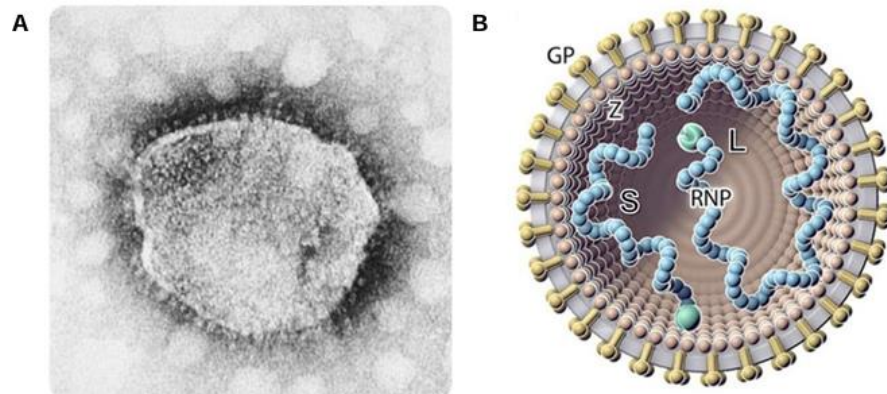


Fonte: Adaptado de Radoshitzky, 2015.³

A NP é a proteína viral mais abundante em células infectadas e em vírions, sendo o principal componente do complexo ribonucleoprotéico (RNP), responsável por direcionar os processos de replicação e transcrição do genoma viral⁹. A GCPC, após processo traducional, é clivada, dando origem à um peptídeo sinalizador de 58 aminoácidos (SSP) e às glicoproteínas maduras GP1 e GP2. O SSP, junto às GP1 e GP2, formam o complexo GP presente na superfície de vírions maduros, sendo

responsável pelo reconhecimento viral e entrada nas células. A proteína Z, por sua vez, é uma proteína de matriz capaz de regular negativamente a atividade da polimerase viral, mediar as interações entre o complexo ribonucleoprotéico e a GP2, e é o principal fator impulsor para o brotamento viral^{2,9,10} (Figura 2).

Figura 2 - Estrutura dos Mamarenavírus.



Fonte: Payés, 2018.¹¹

3 FISIOPATOLOGIA

3.1 COMPLEXO GP

A entrada dos arenavírus nas células ocorre via endocitose mediada por receptor. A GP1, localizada no topo do complexo GP, medeia a interação do SABV com o receptor de transferrina 1 (TfR1), expresso em uma grande variedade de tipos de células, permitindo a infecção de diferentes tipos celulares. A entrada do SABV nos enterócitos duodenais e hepatócitos e a subsequente lise dessas células, causada pelo vírus, pode atuar como um dos fatores causais da hemorragia observada na doença. Após a ligação ao receptor celular, os vírus são internalizados e o ambiente ácido do endossomo tardio vai levar à uma mudança conformacional dependente de pH no complexo GP e a subsequente etapa de fusão, mediada por GP2 e SSP, entre as membranas viral e celular. Com o processo de fusão, o RNP viral é liberado no citoplasma, onde tanto a replicação quanto a transcrição do genoma viral tomam lugar^{2,9,10}.

Em nível estrutural, as proteínas SSP e GP2 do SABV se mostraram ser altamente conservadas entre os arenavírus do NW e OW, enquanto a GP1, por outro lado, é altamente variável¹⁰. A análise mutacional das linhagens virulentas (P18) e avirulentas (P2) do arenavírus Pichide, pertencente à classe A do NW, demonstrou que essas variações na sequência proteica podem influenciar nos

desfechos da doença. A substituição de um único resíduo de aminoácido na posição 140 da proteína GP1 da linhagem avirulenta P2 no genoma da linhagem virulenta P18 aumentou a taxa de sobrevivência de animais infectados de 0% para 33-40%, indicando que o complexo GP desempenha um papel importante na patogenicidade do arenavírus¹².

3.2 PROTEÍNA NP

Durante a replicação viral, moléculas de RNA de fita dupla (dsRNA) podem se formar como subprodutos¹³. Essas moléculas denominadas como padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), são detectadas por receptores de reconhecimento de padrões do hospedeiro (PRRs), incluindo o receptor induzível por ácido retinoico I (RIG-I) e a proteína 5 associada à diferenciação de melanoma (MDA5). A detecção dos PAMPs pelos PRRs desencadeia uma resposta imune inata, onde, RIG-1 e MDA5 se associam ao adaptador mitocondrial de sinalização antiviral (MAVS). Uma vez ativado, MAVS desencadeia uma cascata de sinalização que induz a ativação e translocação nuclear dos fatores reguladores de interferon 3 (IRF3) e Nf-kB, que ativam sinergicamente a transcrição de interferon do tipo I (IFN-I). O IFN- I, por sua vez, induz a expressão de diversos genes estimulados por interferon (ISGs), estabelecendo um estado antiviral dentro da célula¹³⁻¹⁶. Células infectadas por arenavírus patogênicos do NW mostraram que RIG-I, MDA5 e dsRNA frequentemente se co-localizavam^{17,18}. Similarmente, níveis elevados de expressão de IFN eram prontamente detectados em células infectadas por arenavírus, demonstrando o reconhecimento e a estimulação da resposta de IFN-I no hospedeiro¹⁹.

Em uma análise do soro de pacientes acometidos por JUNV, a produção de IFN e interleucinas mostrou desempenhar um papel importante na gravidade da doença, de modo que, maiores níveis dessas moléculas foram observados em casos fatais^{20, 21}. Com base nos estudos acima sugere-se que, em um funcionamento semelhante ao das arboviroses, as citocinas liberadas interferem no funcionamento da medula óssea, levando à redução da produção de plaquetas, ocasionando a trombocitopenia. Consistentemente, um estudo *in vitro* com JUNV demonstrou que a resposta de IFN prejudica a formação de plaquetas, contribuindo para a trombocitopenia em pacientes infectados²².

Diversos estudos, no entanto, demonstraram a capacidade dos arenavírus patogênicos do NW de antagonizar essa resposta imune através de diferentes mecanismos. A análise de NP arenavirais revelou que essas proteínas compartilham um domínio exoribonuclease (ExoN)

altamente conservado em seus C-terminais que tem como alvo o dsRNA²³. O modelo proposto é que o domínio ExoN degrada o dsRNA produzido durante a replicação viral, limitando o reconhecimento por PRRs RIG-1 e MDA5, levando a supressão da produção de IFN e da subsequente ativação da resposta imune inata^{13, 16, 23}.

Todavia, existem algumas incertezas sobre a especificidade da atividade da ExoN entre a família dos arenavírus em relação à degradação de dsRNA. Estudos feitos com células infectadas pelos arenavírus de NW JUNV e MACV mostraram um rápido acúmulo de dsRNA^{17, 18}. Dessa forma, pesquisas futuras são necessárias para investigar o papel do sítio ExoN no contexto da infecção viral. É possível que a atividade ou regulação do ExoN varie entre os arenavírus, ou ainda, possua outras funções críticas para os arenavírus¹³.

3.3 PROTEÍNA Z

Além da proteína NP, a proteína Z também foi implicada como um supressor da resposta imune inata do hospedeiro por levar a diminuição da expressão de interferon. A proteína Z do SABV interage diretamente com RIG-I e MDA5²⁴. Essa interação, impede a associação de RIG-I e MDA5 com MAVS, e a subsequente sinalização que resultaria na produção de IFN-I^{24, 25}. Estudos mostraram que macrófagos infectados pelos arenavírus patogênicos LASV e JUNV não estimularam a expressão de IFN e citocinas^{26, 27}, de modo que se acredita que a atividade antagonista da proteína Z seja mais proeminente em macrófagos, inibindo sua ativação²⁸.

A inibição dos PRRs mediada pela proteína Z está fortemente associada à patogenicidade dos arenavírus. Somente as proteínas Z dos arenavírus patogênicos mostraram ser capazes de inibir RIG-I e MDA5, enquanto as dos arenavírus não patogênicos não demonstraram essa capacidade²⁴. Essa ação conjunta das proteínas virais NP e Z pode estar correlacionada com a linfopenia, devido à sua interferência na resposta imunológica do hospedeiro.

3.4 PROTEÍNA L

O ciclo de replicação do SABV depende da ação coordenada da proteína L e Z. A proteína L replica o genoma viral e participa da transcrição dos genes virais. A proteína Z regula negativamente a atividade da proteína L, se ligado a ela, impedindo-a de mediar a síntese do RNA viral. Uma análise da sequência da proteína L do SABV mapeou os sítios de interação com a proteína Z, revelando a

presença de sítio com um resíduo de aminoácido (N1379) que difere dos demais arenavírus do OW e do NW, possivelmente alterando as interações entre as proteínas Z e L e modulando a atividade da proteína L²⁹. De maneira similar, ao comparar duas linhagens geneticamente semelhantes do LCMV, foi visto que uma mutação pontual no gene da polimerase da linhagem persistente demonstrou aumentar os níveis de replicação viral intracelular e ser responsável pela imunossupressão³⁰. Isso sugere que pequenas variações na sequência de aminoácidos, como já observado no SABV, podem ter um impacto significativo na função, na força de interação e na atividade das proteínas virais.

4 POLÍTICAS PÚBLICAS

O vírus Sabiá causa uma síndrome febril hemorrágica, com período de incubação que varia de 6 a 21 dias, com curso de 6 a 14 dias³¹. A doença inicia com sintomas inespecíficos, como febre, mal-estar, mialgia, cefaleia e tontura³².

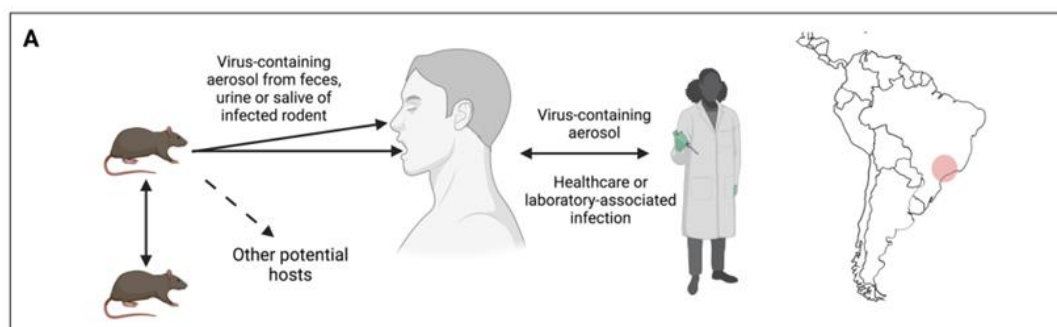
A evolução da doença envolve manifestações neurológicas, comprometimento hepático, e alterações pulmonares, imunológicas e da coagulação que, sem o tratamento devido, acarretam ao óbito dos pacientes infectados^{32, 33}. A alta taxa de mortalidade e transmissão são fatores alarmantes para a saúde pública brasileira³², devido à pouca literatura referente ao SABV, subnotificação, falta de diagnósticos precisos, e baixa vigilância epidemiológica³⁴.

A transmissão dos arenavírus aos humanos ocorre principalmente pela inalação de aerossóis contendo partículas virais provenientes da urina, fezes ou saliva de roedores silvestres infectados^{31, 35}. Esses roedores tornam-se cronicamente infectados e podem eliminar o vírus ao longo de toda a vida; no entanto, o mecanismo exato de transmissão entre eles ainda não está totalmente elucidado³⁶.

O reservatório natural do SABV ainda é desconhecido, mas suspeita-se que também seja um roedor, uma vez que outros arenavírus do Novo Mundo utilizam roedores da subfamília *Sigmodontinae* como reservatórios¹⁰. Na América do Sul, esses roedores correspondem a 20% da fauna de mamíferos³⁷, sendo amplamente catalogados no Brasil³⁸. A composição e a distribuição desses roedores estão intimamente ligadas aos sistemas agrários da região, que garantem fontes estáveis de alimento³⁹. Dessa forma, os agricultores constituem a principal população de risco para a exposição e transmissão dos mamarenavírus do Novo Mundo⁴⁰; um risco que se agrava pela precariedade da infraestrutura nas áreas rurais, limitando o acesso a cuidados de saúde adequados e à informação sobre a doença.

Ainda não há registros de transmissão comunitária entre humanos. Todavia, a transmissão laboratorial do SABV foi documentada, sugerindo o risco para profissionais da saúde por meio da transmissão através do contato com sangue e fluidos corporais advindos de pessoas infectadas ³¹, o que leva à classificação do SABV como nível de biossegurança 4^{32,41}. No Brasil, no entanto, a ausência de infraestrutura adequada limita as capacidades de estudo e pesquisa, contribuindo para o entendimento limitado do SABV.

Figura 3 - Mecanismo proposto de transmissão do SABV e distribuição geográfica



Fonte: Adaptado de Bezerra, 2023.²⁹

Além disso, os mammarenavírus do Novo Mundo coexistem com outras febres hemorrágicas como febre amarela, leptospirose, febre maculosa, e dengue grave. Essa sobreposição pode resultar em diagnósticos errôneos⁴², podendo também levar ao isolamento incorreto dos pacientes, colocando os profissionais de saúde em risco de contaminação, tanto pelo manuseio de amostras quanto pela proximidade com o paciente sem a ciência da precaução de contato e aerossóis exigidas pela infecção por SABV^{43, 44}.

Em 2020, após duas décadas sem registro, o Ministério da Saúde recebeu a notificação de um caso confirmado para o gênero *Mammarenavirus*, com aproximadamente 90% de similaridade com a espécie Sabiá, através de metagenômica e bioinformática³², sendo o quinto caso descrito de infecção naturalmente adquirida desde a primeira confirmação em 1990. A subnotificação, associada à ausência de um diagnóstico preciso, reflete a precariedade na vigilância epidemiológica das regiões endêmicas, o que impede a identificação de novos casos e atrasa a resposta das autoridades de saúde.

O primeiro laboratório de máxima contenção biológica (BSL-4) da América do Sul está programado para ser inaugurado em 2026 no Brasil⁴⁵. A instalação poderá apoiar com segurança a pesquisa básica sobre mammarenavírus do Novo Mundo, especialmente na região endêmica de

SABV do estado de São Paulo⁴⁵. É crucial que haja maior entendimento da fisiopatologia do vírus de forma a colaborar em pesquisas de diagnóstico, tratamento e vacinas. Paralelamente, urge a elaboração de programas de vigilância epidemiológica nas áreas endêmicas, de forma a estimular a catalogar corretamente o reservatório animal da doença, compreender as relações entre a distribuição da espécie e do vírus, além de facilitar a notificação correta da doença para direcionamento do tratamento adequado; mitigando riscos de surtos, erros de diagnóstico, e óbitos⁴⁶.

5 CONCLUSÃO

Apesar de sua estrutura genômica relativamente simples, o SABV se destaca como um patógeno de alta complexidade, associado à significativa morbidade e mortalidade humana especialmente em regiões rurais e ambientes laboratoriais. O genoma desses vírus codifica apenas quatro genes, mas cada proteína exerce múltiplas funções críticas na mediação da atividade viral, contribuindo diretamente para os mecanismos patofisiológicos da infecção. As proteínas Z e NP, interagem com o sistema imunológico do hospedeiro, modulando a produção de interferons e citocinas por meio de suas interações com os PRRs. Além disso, mutações nas estruturas proteicas de GP1 e L mostraram ser fatores influentes na virulência do SABV.

Devido à sua alta letalidade, uma infraestrutura de laboratório BSL4 é um requisito para a manipulação e pesquisa do SABV. No entanto, a atual ausência dessa infraestrutura no Brasil, país onde o vírus foi identificado, pode ter limitado progressos mais significativos no entendimento do vírus e da doença a ele relacionada. Somado a isso, a semelhança com outras doenças endêmicas do país e entendimento limitado sobre o reservatório natural do SABV, pode levar a diagnósticos equivocados e, subsequentemente, a subnotificação, além de prejudicar a vigilância epidemiológica da doença, expondo a população a um risco contínuo de possíveis ressurgimentos. Mais pesquisas são necessárias para elucidar a fisiopatologia do vírus, facilitar o diagnóstico, desenvolver abordagens preventivas e terapêuticas eficazes, e identificar os reservatórios naturais do SABV, para que, assim, estratégias de prevenção e controle da transmissão do vírus possam ser elaboradas com base em sua ecologia e vigilância.

REFERÊNCIAS

1. LY, H. The ever-expanding diversity and complexity of the *Arenaviridae* family. **Virulence**, v. 14, n. 1, nov. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10732661/>. Acesso em: 10 mar. 2024.
2. GRANDE-PÉREZ, Ana *et al.* Arenavirus Quasispecies and Their Biological Implications. In: DOMINGO, E.; SCHUSTER, P. **Quasispecies: From Theory to Experimental Systems**. 2015, v. 392, p. 231–275. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7122398/>. Acesso em: 24 fev. 2024.
3. RADOSHITZKY, S. R. *et al.* Past, present, and future of arenavirus taxonomy. **Archives of Virology**, v. 160, n. 7, 2015. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-015-2418-y>. Acesso em: 12 ago. 2024.
4. COIMBRA, T. L. M. *et al.* New arenavirus isolated in Brazil. **Lancet**, v. 343, p. 391–392, fev. 1994. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3313646/>. Acesso em: 05 abr. 2024.
5. VASCONCELOS, P. F. DA C. *et al.* Infecção humana adquirida em laboratório causada pelo vírus SP H 114202 (Arenavirus: família Arenaviridae): aspectos clínicos e laboratoriais. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 35, n. 6, p. 521–525, dez. 1993. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rimtsp/a/BTZCQRFg7hxXzQwJMKFf43Q/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 17 abr. 2024.
6. BARRY, M. *et al.* Treatment of a Laboratory-Acquired Sabiá Virus Infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 333, n. 5, p. 294–296, ago. 1995. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199508033330505?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em: 28 mai. 2024.

7. NASTRI A. C. *et al.* Understanding Sabiá virus infections (Brazilian mammarenavirus). **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 48, jul. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1477893922000977?via%3Dihub>. Acesso em: 03 jun. 2024.
8. MALTA, F. DE M. *et al.* Sabiá Virus–Like Mammarenavirus in Patient with Fatal Hemorrhagic Fever, Brazil, 2020. **Emerging Infectious Diseases journal**, v. 26, n. 6, jun 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7258484/>. Acesso em: 12 ago. 2024.
9. RADOSHITZKY, S. R.; DE LA TORRE, J. C. Human Pathogenic Arenaviruses (Arenaviridae). In: BAMFORD, H. D. *et al.* **Encyclopedia of Virology**. 2019, v. 2, p. 507–517. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7567487/>. Acesso em: 07 jun. 2024.
10. EMONET, S. F. *et al.* Arenavirus genetic diversity and its biological implications. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 9, n. 4, p. 417–429, jul 2009. Disponível em; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134809000501?via%3Dihub>. Acesso em: 25 jun. 2024.
11. PAYÉS, C.J. **Estudos funcionais e estruturais de um fragmento de anticorpo que inibe a entrada dos mamarenavírus causadores das febres hemorrágicas sul-americanas**. Tese (Doutorado em Ciência e Tecnologia) - Universidade Nacional de Quilmes, Bernal, Argentina, 2018.
12. KUMAR, N. *et al.* Characterization of virulence-associated determinants in the envelope glycoprotein of Pichinde virus. **Virology**, v. 433, p. 97–103, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3444631/>. Acesso em: 09 mai. 2024.
13. MANTLO, E. *et al.* Differential Immune Responses to Hemorrhagic Fever-Causing Arenaviruses. **Vaccines**, v. 7, n. 4, out. 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-393X/7/4/138>. Acesso em: 29 fev. 2024.

14. HUANG, C. et al. Junín virus infection activates the type I interferon pathway in a RIG-I-dependent manner. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 6, n. 5, 2012. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001659>. Acesso em: 12 abr. 2024.
15. MORENO, H. et al. Comparison of the Innate Immune Responses to Pathogenic and Nonpathogenic Clade B New World Arenaviruses. **Journal of Virology**, v. 93, n. 19, set. 2019. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/jvi.00148-19>. Acesso em: 22 abr. 2024.
16. STOTT, R. J. et al. Distinct Molecular Mechanisms of Host Immune Response Modulation by Arenavirus NP and Z Proteins. **Viruses**, v. 12, n. 7, jul. 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/12/7/784>. Acesso em: 05 mai. 2024.
17. MATEER, E. J. et al. Lassa Virus, but Not Highly Pathogenic New World Arenaviruses, Restricts Immunostimulatory Double-Stranded RNA Accumulation during Infection. **Journal of Virology**, v. 94, n. 9, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7163147/>. Acesso em: 19 jun. 2024.
18. MATEER, E. J. et al. Visualization of Double-Stranded RNA Colocalizing With Pattern Recognition Receptors in Arenavirus Infected Cells. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 8, jul. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6066581/>. Acesso em: 03 jul. 2024.
19. HUANG, C. et al. Highly Pathogenic New World and Old World Human Arenaviruses Induce Distinct Interferon Responses in Human Cells. **Journal of Virology**, v. 89, n. 14, jul. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4473569/>. Acesso em: 14 jul. 2024.
20. LEVIS, S. et al. Endogenous Interferon in Argentine Hemorrhagic Fever. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 149, n. 3, p. 428–433, mar. 1984. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article-abstract/149/3/428/913875?redirectedFrom=fulltext&login=false>. Acesso em: 21 mai. 2024.

21. LEVIS, S. et al. Correlation Between Endogenous Interferon and the Clinical Evolution of Patients with Argentine Hemorrhagic Fever. **Journal of interferon research**, v. 5, n. 3, 1985. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jir.1985.5.383>. Acesso em: 10 jun. 2024.
22. POZNER, R. G. et al. Junín Virus Infection of Human Hematopoietic Progenitors Impairs In Vitro Proplatelet Formation and Platelet Release via a Bystander Effect Involving Type I IFN Signaling. **PLoS Pathogens**, v. 6, n. 4, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2855331/>. Acesso em: 17 jul. 2024.
23. LY, H. Differential Immune Responses to New World and Old World Mammalian Arenaviruses. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 5, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5454952/>. Acesso em: 08 ago. 2024.
24. XING, J. et al. The Z Proteins of Pathogenic but Not Nonpathogenic Arenaviruses Inhibit RIG-I-Like Receptor-Dependent Interferon Production. **Journal of Virology**, v. 89, n. 5, mar. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4325705/>. Acesso em: 06 mar. 2024.
25. FAN, L. et al. Z Proteins of New World Arenaviruses Bind RIG-I and Interfere with Type I Interferon Induction. **Journal of Virology**, v. 84, n. 4, 2010. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/jvi.01362-09>. Acesso em: 30 mai. 2024.
26. GROSETH, A. et al. Tacaribe Virus but Not Junin Virus Infection Induces Cytokine Release from Primary Human Monocytes and Macrophages. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 5, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3091837/>. Acesso em: 20 mar. 2024.
27. BAIZE, S. et al. Lassa Virus Infection of Human Dendritic Cells and Macrophages Is Productive but Fails to Activate Cells. **The Journal of Immunology**, v. 172, n. 5, 2004. Disponível em: <https://journals.aai.org/jimmunol/article/172/5/2861/82519/Lassa-Virus-Infection-of-Human-Dendritic-Cells-and>. Acesso em: 27 abr. 2024.

28. XING, J. et al. Differential Inhibition of Macrophage Activation by Lymphocytic Choriomeningitis Virus and Pichinde Virus Is Mediated by the Z Protein N-Terminal Domain. **Journal of Virology**, v. 89, n. 24, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4665234/>. Acesso em: 15 abr. 2024
29. BEZERRA, E. H. et al. Structural and molecular biology of Sabiá virus. **Experimental Biology and Medicine**, v. 248, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10723027/>. Acesso em: 02 ago. 2024.
30. BERGTHALER, A. et al. Viral replicative capacity is the primary determinant of lymphocytic choriomeningitis virus persistence and immunosuppression. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 50, nov. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3003068/>. Acesso em: 11 ago. 2024.
31. FRANK, M. G. et al. South American Hemorrhagic Fevers: A summary for clinicians. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 105, 2021. Disponível em: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(21\)00132-6/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(21)00132-6/fulltext). Acesso em: 24 fev. 2024.
32. BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico nº 03 - Volume 51**. Brasília, DF, jan. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/arenavirus/publicacoes/boletim-epidemiologico-no-03-volume-51/view>. Acesso em: 17 set. 2024.
33. FIGUEIREDO, L. T. M. Febres hemorrágicas por vírus no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 2, p. 203–210, abr. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/CVbB7N9wqftsJFLsWrRCMmc/?lang=pt>. Acesso em: 29 ago. 2024.
34. ELLWANGER, J. H.; CHIES, J. A. B. Keeping track of hidden dangers - The short history of the Sabiá virus. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, n. 1, p. 3–8, fev. 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/4ktNZbYF3f7WbFJ94ct7dXN/?lang=en>. Acesso em: 07 mar. 2024.

35. MILLS, J. N.; CHILDS, J. E. Ecologic studies of rodent reservoirs: their relevance for human health. **Emerging Infectious Diseases**, v. 4, n. 4, 1998. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2640244/>. Acesso em: 10 set. 2024.
36. Anna Rovid. 2010. Febres hemorrágicas por Arenavírus. **Traduzido e adaptado a situação do Brasil por Mendes R.E. e Bavaresco L.**, 2020. Disponível em: <https://www.cfsph.iastate.edu/diseaseinfo/factsheets-pt/>. Acesso em: 12 ago 2024.
37. NEVES, S. B. DAS. **Sigmodontinae (rodentia, cricetidae) do quaternário da serra da capivara, piauí, brasil**. 2017. Dissertação (Mestrado em Geociências) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.
38. SIGMODONTINAE. Sistema de informação sobre a biodiversidade brasileira. Disponível em: <https://ala-bie.sibbr.gov.br/ala-bie/species/125354#overvie>. Acesso em: 18 set. 2024.
39. ELLIS, B. A. et al. Dietary Habits of the Common Rodents in an Agroecosystem in Argentina. **Journal of Mammalogy**, v. 79, n. 4, p. 1203–1220, 3 dez. 1998. Disponível em: <https://academic.oup.com/jmammal/article/79/4/1203/845867?login=false>. Acesso em: 29 set. 2024.
40. ESCALERA-ANTEZANA, J. P. et al. Clinical features of fatal cases of Chapare virus hemorrhagic fever originating from rural La Paz, Bolivia, 2019: A cluster analysis. **Travel Medicine and Infectious Disease**, fev. 2020. Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1477893920300508#:~:text=He%20presented%20fever%2C%20myalgia%2C%20retro,fatal%20outcome%20\(Table%201\)](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1477893920300508#:~:text=He%20presented%20fever%2C%20myalgia%2C%20retro,fatal%20outcome%20(Table%201)). Acesso em: 22 set. 2024.
41. BRASIL. Ministério da Saúde. **Classificação de risco dos agentes biológicos**. Brasília, DF, ed. 1, 2022. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/classificacao_risco_agentes_biologicos_1ed.pdf. Acesso em: 13 ago. 2024.

42. RODRIGUEZ-MORALES, A. J. et al. The Constant Threat of Zoonotic and Vector-Borne Emerging Tropical Diseases: Living on the Edge. **Frontiers in Tropical Diseases**, v. 2, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/tropical-diseases/articles/10.3389/ftd.2021.676905/full>. Acesso em: 22 ago. 2024.
43. Infection Prevention and Control Recommendations for Patients in U.S. Hospitals who are Suspected or Confirmed to have Selected Viral Hemorrhagic Fevers (VHF). **CDC: Centers for Disease Control and Prevention**, 2024. Disponível em: <https://www.cdc.gov/viral-hemorrhagic-fevers/hcp/infection-control/index.html>. Acesso em: 20 ago. 2024.
44. BRASIL. Ministério da Saúde. **Recomendações para vigilância**, jan. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/arenavirus/recomendacoes-para-a-vigilancia>. Acesso em: 09 set. 2024.
45. Brasil terá primeiro laboratório de máxima contenção biológica do mundo conectado a uma fonte de luz síncrotron. **Portal Gov.br**, 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/mcti/pt-br/acompanhe-o-mcti/noticias/2023/08/brasil-tera-primeiro-laboratorio-de-maxima-contencao-biologica-do-mundo-conectado-a-uma-fonte-de-luz-sincrotron>. Acesso em: 8 set 2024.
46. LENDINO, A. et al. A review of emerging health threats from zoonotic New World mammarenaviruses. **BMC Microbiology**, v. 24, n. 1, 2024. Disponível em: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-024-03257-w>. Acesso em: 5 jun. 2024.