

WEST NILE VIRUS NA POPULAÇÃO BRASILEIRA DE EQUÍDEOS E A IMPORTÂNCIA DA VACINAÇÃO

Autores: Affonso dos Santos Marcos (CRMV-SP nº 8357), Jose Joffre Martins Bayeux (CRMV-SP nº 8767), Érica Azevedo Costa (CRMV-MG nº 6565), Karla Dantas Madeira da Costa (CRMV-SP nº 43403), Claudia Sophia Leschonski (CRMV-SP nº 5953), Otavio Diniz (CRMV-SP nº 3612), Rui Vincenzi (CRMV-SP nº 5390), Thomas Walter Wolff (CRMV-SP nº 1573), Paulo José Sanchez (CRMV-SP nº 23075), Pollyana Rennó Campos Braga (CRMV-SP nº 19233, Patrícia Monaco Brossi (CRMV-SP nº 4941).

Introdução

A Febre do Nilo Ocidental (FNO) foi descrita Uganda em 1937, sendo comumente encontrada no continente africano (MURGUE et al., 2002). Algumas espécies de pássaros são os hospedeiros naturais (ou reservatórios) do seu agente etiológico e, pelo fato de, em sua maioria, serem migratórios, carregam o vírus para onde vão (STEELE et al., 2000). Nas Américas, o primeiro registro da doença foi em 1999 na cidade de Nova York (Estados Unidos), promovendo a morte de aves, silvestres e de zoológico, de equinos e de humanos (BOSCO-LAUTH & BOWEN, 2019). Nos EUA, no período compreendido entre os anos de 1999 a 2019, foram registrados 51.801 casos da doença em seres humanos dos quais 25.290 apresentando quadro neurológico e 25.000 casos em equinos, o que corresponde a 96,9% de todos os registros já efetuados em mamíferos não humanos. A partir do registro inicial nos EUA o vírus espalhou-se pela América do Norte (Canadá), América Central (México) e chegou à América do Sul.

No Brasil, reações sorológicas para o vírus do Nilo Ocidental (VNO) foram descritas pela primeira vez no ano de 2009, em cavalos da região do Pantanal, Mato Grosso do Sul (PAUVOLID-CORRÊA et al., 2011). Posteriormente, novas evidências sorológicas foram descritas em aves domésticas, cavalos, asininos e em humanos na mesma região, bem como nos estados nordestinos da Paraíba e do Piauí, sugerindo que o vírus tivesse se disseminado pelo país (MELANDRI et al., 2012; OMETTO et al., 2013; PAUVOLID-CORRÊA et al., 2014; SILVA et al., 2013; VIEIRA et al., 2015). Entretanto o isolamento e a tipificação do vírus só foi confirmado em 2018 em equídeos com afecção neurológica

no Estado do Espírito Santo (SILVA et al., 2019; MARTINS et al., 2019). No mesmo ano de 2019 a infecção foi confirmada no Estado de Minas Gerais, em uma potra que desenvolveu corioretinite e perda de visão (COSTA et al., 2021).

A comprovação da ampla disseminação da doença no território nacional ocorreu com novos eventos registrados em 2019, caracterizados pelo acometimento de pacientes humanos e de cavalos no Piauí e de cavalos com sintomas neurológicos em São Paulo, Ceará e novamente no Espírito Santo (OIE, 2019; COSTA, et al. 2021; SICONELLI et al., 2021;).

A taxa de letalidade da infecção pelo vírus da Febre do Nilo (FNO) em equinos varia de 25 a 44% (MURGUE et al., 2001; 2002). Dos animais que sobrevivem à doença aguda 40% ficam com sequelas, como marcha alterada e anormalidades comportamentais.

Não existe tratamento específico para os animais acometidos pelo vírus da FNO, apenas terapia de suporte, com ênfase no controle de dor e inflamação, que deve ser iniciado imediatamente, para controle das alterações inflamatórias no sistema nervoso central. Fluidos intravenosos, sedativos e suporte nutricional também podem ser adotados na terapia.

No tocante à prevenção, no mercado internacional há pelo menos três tipos de vacina contra a FNO. Quatro vacinas aprovadas pelo USDA estão atualmente disponíveis, duas de vírus do Nilo inativado, uma de vetor vivo recombinante não replicante de canarypox e a última é uma quimera de flavivírus inativado. No Brasil Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), órgão responsável pela legalização de medicação veterinária no Brasil ainda não aprovou o uso de qualquer tipo de vacina contra a infecção pelo vírus da FNO.

Desenvolvimento

Considerando que do vírus da FNO está presente no Brasil desde meados de 2014, e o forte impacto econômico que ele pode causar na Equideocultura Brasileira, é de suma importância que o MAPA analise, em caráter de urgência, a possibilidade da implantação da prática regular da vacinação de equinos contra a FNO no Brasil, pois

além de ser uma grave zoonose, a enfermidade cursa com grande sofrimento para os animais acometidos e com forte impacto negativo para a equideocultura.

A Febre do Nilo Ocidental (FNO) é uma doença zoonótica (doença ou infecção naturalmente transmissível entre os animais vertebrados e os seres humanos) causada por um Arbovírus do gênero *Flavivirus* da família *Flaviviridae*. O vírus é transmitido pela picada de mosquitos do gênero *Culex* infectados, popularmente conhecidos como pernilongos. As aves migratórias são o principal canal de dispersão do vírus na natureza (COLPITTS et al., 2012; VILIBIC-CAVLEK et al., 2019).

O ciclo do vírus se inicia com a infecção das aves, que propiciam a multiplicação do vírus. O sangue das aves infectadas, é consumido por novos mosquitos, que se alimentam então de outros animais podendo infectar humanos, equinos, primatas e outros mamíferos. O ser humano e os equinos são hospedeiros acidentais e terminais, uma vez que a viremia se dá por curto período de tempo e em níveis insuficientes para infectar novos mosquitos, encerrando-se portanto o ciclo de transmissão (HABARUGIRA et al., 2020).

O vírus da FNO é neurotrópico, replica-se inicialmente no interior dos leucócitos, até que rompa as células e atinja o encéfalo (STEELE et al., 2000). A estirpe da linhagem 1 é composta por vírus isolados da Europa, África e Américas. Já a 1b, também conhecida como vírus Kunjin, está restrita à Oceania. Os principais surtos com doença neurológica, na Europa, África e Américas, foram causados por estirpes pertencentes à linhagem 1, identificada no Brasil. As linhagens mais e menos virulentas, respectivamente, são as linhagens 9 e 8.

As epidemias de FNO são sazonais, normalmente registradas no período compreendido entre o início da primavera até o outono, ocasião em que há maior emergência da população de mosquitos adultos.

Acredita-se que a replicação inicial do vírus da FNO ocorra na pele e em linfonodos regionais gerando uma viremia primária no sistema reticuloendotelial. Dependendo da viremia secundária resultante da replicação viral reticuloendotelial, os vírions podem

acometer o sistema nervoso central, causando distúrbios neurológicos em virtude da proliferação viral em neurônios e células da glia (HABARUGIRA et al., 2020).

Caráter zoonótico

A FNO é uma zoonose que acomete várias espécies de vertebrados. Algumas aves silvestres são os reservatórios naturais do vírus e a maioria delas desenvolve a doença clínica (RAPPOLE & HUBÁLEK, 2003; COLPITTS et al., 2012). Os surtos com manifestação clínica neurológica fatal tem sido observados principalmente em corvídeos, passeriformes, humanos e equídeos (BAYEUX et al, 2019).

A FNO encontra-se na lista de doenças de notificação imediata à Organização Mundial de Saúde Animal (OIE). Na IN 50/2013-MAPA, esta doença encontra-se na categoria 1, passível de notificação imediata ao Serviço Veterinário Oficial de casos suspeitos ou de diagnóstico laboratorial. Quando do seu registro em seres humanos, a Portaria 782/2017-Ministério da Saúde, inclui a FNO está na lista de doenças de notificação compulsória imediata.

Sintomatologia e diagnóstico

Em Equídeos

Os equídeos infectados pelo vírus da FNO apresentam um período de incubação variando de três a 15 dias, os sinais clínicos são observados em 10 a 40% dos animais infectados. A American Association of Equine Practitioners (AAEP), destaca que os sinais clínicos dos equinos infectados pelo vírus da FNO incluem: ataxia nos membros pélvicos, contrações involuntárias do focinho, do lábio inferior e das áreas do pescoço, ombros e músculos peitorais sinais que podem ocorrer uni ou bilateralmente. Também foram observadas alterações comportamentais – como depressão ou hipersensibilidade a estímulos, opistótono, decúbito lateral, e, em casos mais graves, coma e morte.

O diagnóstico diferencial da infecção de equinos pelo vírus da FNO deve considerar: Raiva, Mieloencefalite Protozoária Equina (MEPE), as encefalites virais (Leste, Oeste e

Venezuelana), a forma neurológica do Herpesvírus Equino-1 (EHV-1), o Botulismo e a Síndrome de Wobbler (Mielopatia Vertebral Cervical) (RECH & BARROS, 2015; Cadernos técnicos, 2021).

A confirmação laboratorial do diagnóstico da infecção de equinos pelo vírus da FNO deve apoiar-se no resultado do teste sorológico ELISA de captura com a confirmação da presença de anticorpos do tipo imunoglobulina M (IgM) no sangue do animal suspeito. Os testes laboratoriais que possibilitam a identificação da presença do vírus incluem detecção de antígenos virais, ou de material genético viral: isolamento de vírus, inibição por hemaglutinação (verificação de presença de antígenos no sangue), fixação de complemento, imunohistoquímica (detecção de expressão de proteínas de ligação) e reação em cadeia da polimerase (PCR). O diagnóstico presuntivo se dá por eliminação, observando-se os sinais clínicos, à análise do histórico de doenças e vacinas do animal (Histórico Sanitário Progresso). Também é importante o conhecimento das zonas endêmicas dos vetores (HIROTA et al., 2013).

A suspeita diagnóstica e investigação imediatas por parte do médico-veterinário são de grande importância diante dos equídeos que apresentem os sintomas previamente referidos, para que sejam adotadas as medidas preventivas precoces, evitando-se assim a disseminação da infecção, pois o tratamento do indivíduo é apenas sintomático (Cadernos técnicos de veterinária e zootecnia, 2021).

Em humanos

Cerca de 80% dos casos da infecção de seres humanos pelo vírus da FNO são assintomáticos; os demais apresentam sintomas difusos, como febre e dores de cabeça e no corpo; apenas 1% dos infectados desenvolve sintomas graves, como encefalite (inflamação do encéfalo), meningite (inflamação das meninges) e paralisia flácida aguda (HAYES et al., 2005). O tratamento de seres humanos é sintomático e ainda não existe vacina para seres humanos., para o bloqueio da infecção nos vetores invertebrados *Culex*, há estudos promissores com a bactéria *Wolbachia*, que atua bloqueando a transmissão do vírus. Os seres humanos são hospedeiros acidentais e terminais.

Casuística / Estudos Epidemiológicos

Além dos estudos soroepidemiológicos que relatam a presença do VNO no Brasil desde 2009, em cavalos e aves, o vírus somente foi identificado e isolado em 2018 a partir de sistema nervoso central (SNC), de cavalos que apresentaram manifestação neurológica, sendo o seu material genético totalmente sequenciado (SILVA et al., 2019; MARTINS et al., 2019). No mesmo ano, a partir de pesquisa de detecção viral em amostras de hemácias, foi relatada a infecção em uma potra oriunda do Estado de Minas Gerais, que desenvolveu coriorretinite e perda de visão, mas permanece viva (COSTA et al., 2021).

Novos eventos foram registrados em 2019, caracterizados pelo acometimento de pacientes humanos no Piauí e de cavalos com sintomas neurológicos em São Paulo, Ceará e novamente no Espírito Santo (OIE, 2019; COSTA, et al. 2021; SICONELLI et al., 2021;). Os casos de São Paulo foram diagnosticados com o exame de hemácias de cavalos que apresentaram manifestação neurológica dos quais um foi eutanasiado após quadro grave de laminite (COSTA, et al. 2021). Nos casos registrados em cavalos no Estado do Ceará, foi feita uma força tarefa multi-institucional coordenada pelo Ministério da Saúde, onde foram colhidas amostras de animais (aves domésticas, aves silvestres, cavalos) e humanos dentro de um raio de 25 Km do provável caso de infecção (PLI) do caso fatal em equino, além das propriedades envolvidas. As proporções de resultados positivos na sorologia foram: 2/78 humanos; 11/25 cavalos ; quatro galos, oito galinhas, um ganso, uma espécie não relatada de 67 aves domésticas, todos aparentemente saudáveis (CHALHOUB et al., 2021). Nesse trabalho, também foi efetuado o primeiro registro sorológico no Brasil de aves silvestres soro reatoras para o vírus da FNO incluindo: , *Turdus rufiventris*, *Columbina talpacoti*, *Furnarius sayaca*, *Coryphospingus pileatus* e *Passer domesticus*.

Em 2020, novos casos de infecção pelo vírus da FNO foram registrados em seres humanos e em equinos no Piauí. Os cavalos residiam nas proximidades do caso humano (COSTA et al., 2021).

Tratativas anteriores com o MAPA em relação à vacina

Em 2018, quando foi identificado o foco no ES, houve uma consulta feita pelo MAPA junto às indústrias farmacêuticas veterinárias sobre o interesse das mesmas importarem pontualmente na ocasião as doses necessárias para imunização dos equinos dos arredores do foco. Uma quantidade limitada, apenas para atender essa demanda específica. Esse questionamento foi passado numa reunião do SINDAN, sem que o assunto evoluísse

Prevenção e vacinação

Vacinas existentes no cenário internacional

Vacina do Vírus do Nilo Inativado com Adjuvante: As instruções do rótulo do produto indicam uma série primária de vacinação de duas injeções intramusculares administradas com três a seis semanas de intervalo, seguidas de revacinações anuais

Vacina Recombinante de canarypox com Antígenos Protetores: Nessa vacina são expressos os genes que codificam as proteínas do vírus do Nilo Ocidental denominadas pre-membrana e (prM) e Envelope (E), capazes de induzir a formação de anticorpos protetores (neutralizantes), a partir do vetor canarypox, que não se replica em cavalos. Essa vacina contém adjuvante. As instruções do rótulo sugerem uma série duas injeções intramusculares administradas com intervalo de 4 a 6 semanas, seguidas de revacinações anuais.

Vacina de Quimera de *Flavivirus* Inativada com Antígenos Protetores: Possui as proteínas virais prM e E do vírus do Nilo Ocidental e do vírus da Febre Amarela e contém adjuvante. As instruções do rótulo indicam duas injeções intramusculares administradas com intervalo de 3 a 4 semanas, seguidas de revacinações anuais.

Todas as vacinas são tidas como um auxílio na prevenção da viremia e na redução da gravidade da doença clínica e da mortalidade. Estudos clínicos de infecção pelo VNO em equídeos vacinados e não vacinados sugerem que a vacinação diminui a chance de óbito nesses animais em um percentual de até 44%, diminuindo a probabilidade da enfermidade evoluir para decúbito e morte (WARD et al., 2006). A taxa de letalidade

observada em cavalos não vacinados é 20% maior que a dos vacinados, comprovando a importância da vacinação (SCHULER et al. 2004).

Nas áreas endêmicas, sugere-se que a vacinação dos equídeos seja realizada antes da estação de maior proliferação dos mosquitos. (VENTER et al., 2017). Embora ocorra uma diminuição dos casos clínicos nos rebanhos equinos após a implementação da vacina, essa deve estar sempre associada a outras medidas protetivas, como o controle dos mosquitos vetores (principalmente *Culex*) e evitar contaminação com barreiras físicas e químicas (DAVIDSON et al., 2005). Conforme comunicado oficial do estado do Colorado, EUA, *“Drene água parada, fique em casa ao amanhecer e ao anoitecer, vista-se apropriadamente e use [repelente] DEET”*.

Ademais, a vacinação para Febre do Nilo do Oeste é considerada essencial para prevenção de casos como a pandemia norte-americana de 1999 (AAEP).

Conclusão

Nos Estados Unidos, a vacinação dos equídeos contra a FNO é recomendada pela AAEP (Associação Americana de Veterinários de Equinos – American Association of Equine Practitioners) e com a prática da vacinação, conseguiu-se manter a doença em dimensões reduzidas e controladas.

No momento presente (setembro / 2021), novos casos de FNO têm sido confirmados nos EUA, com o mais recente documentado em 23.09.21.

Considerando:

- O caráter zoonótico da doença, com transmissão verificada em seres humanos (no entanto o equino não é fonte de infecção para os humanos ele é uma vítima, pois não tem viremia para infectar os vetores);
- A sua transmissão via aves migratórias, podendo-se considerar o Brasil como “rota” da doença;
- A existência de uma vacina comercial internacionalmente utilizada desde 2010, com dados que demonstram sua eficiência e também sua segurança;

- O grande impacto econômico que a FNO causa na equideocultura, com altos índices de mortalidade e de perda de função em animais de alto valor econômico e zootécnico;
- O sofrimento físico dos animais acometidos e também o efeito devastador sobre os proprietários dos animais, contrariando todos os conceitos de Saúde Única e Bem-estar único (One Health, One Welfare) tão endossados atualmente pela Medicina Veterinária;

Parece aos signatários do presente texto que não há justificativa para que a vacinação dos equídeos brasileiros não seja possibilitada o quanto antes, com a liberação de importação e logo fabricação nacional do agente vacinal. Assim, solicitamos às autoridades sanitárias competentes que, com a máxima urgência, sejam tomadas as medidas necessárias a este efeito.

Referências

1. BEEDSON, P.M.; MEDERMOTT, W. Febre do Oeste do Nilo. Tratado de Medicina Interna. 13ª edição, Editora Guanabara Koogan, São Paulo, p.429-431, 1998 BRASIL, 2004a.
2. CORRÊA, A.P.; VARELLA, R.B. Aspectos epidemiológicos da Febre do Nilo Ocidental. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.11, n.3, p.1-10, set./2008. Disponível em: Acessado em: 1. jul. 2018.
3. EIDSON, M.; KRAMER, L.; STONE, W.; HAGIWARA, K. Dead Bird Surveillance as an Early Warning system for West Nile virus. *Emerging Infectious diseases*, v.7, n.4, p.631-635, July-aug. 2001.
4. FIGUEIREDO, L.T.M. "Emergent Arboviruses in Brazil". **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Ribeirão Preto, v.40, n.2 p.224-229, mar-abr, 2007.
5. "ANAMNESE". Disponível em: <<http://semiologiamedica.ufop.br/anamnese->>. Acesso: 5 ago. 2018.
6. "WEST NILE VIRUS". Disponível em: <<https://aaep.org/horsehealth/west-nile-virus>>. Acesso: 2 ago. 2018.
8. "VÍRUS DO OESTE DO NILO EM PAUTA". Instituto Oswaldo Cruz. Disponível em: <<http://www.fiocruz.br/ioc/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=2294&sid=32>>. Acesso em: 30 jul 2018.
9. FALL, G.; PAOLA, N. "Biological and phylogenetic characteristics of West African lineages of West Nile virus". **PLOS Neglected Tropical Diseases**. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0006078>>. Acesso em: 30 jul. 2018.
10. FEBRE DO NILO - CID 10: A923. Disponível em: <<http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/indice-de-a-z/fnilo.html>>. Acesso em: 14 jul. 2018.
11. HACKETT, D. "West Nile Fever Needs a Vaccine". Disponível em: <<https://www.precision-vaccinations.com/west-nile-fever-affects-central-nervous-system-causing-meningitis-encephalitis-and-acute-paralysis>>. Acesso em: 25 jul. 2018.

12. HIPERVIT 20.000 MCG. Disponível em: <<http://www.vetnil.com.br/produtos/hipervit-20-000-mcg/>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
13. MACÊDO, R. Encefalomielite Viral Equina em dois potros no Agreste da Paraíba, 2017. Disponível em: <<https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/2002/1/RAM03082017.pdf>>. Acesso em: 07 ago, 2018.
14. ENCEFALOMIELITES VIRAIS EQUINAS. Disponível em: <<http://vetworks.com.br/encefalomielites-virais-equinas/>>. Acesso em: 07 ago. 2018. *Introdução a Neurologia Veterinária*. Disponível em: <<http://www.ufrjr.br/institutos/iv/dmc/convsindmedcd2.pdf>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
15. COLPITTS, T.M. et al. "West Nile Virus: Biology, Transmission, and Human Infection". **Clinical Microbiology Reviews**, p.635-648, oct./2012.
16. AHLERS, L.R.H.; GOODMAN, A.G. "The Immune Responses of the Animal Hosts of West Nile Virus: A Comparison of Insects, Birds, and Mammals." **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, vol.8, 96, 3 Apr. 2018,
17. MARTINS, L.C.; DA SILVA, E.V.P.; CASSEB, L.M.N.; DA SILVA, S.P.; CRUZ, A.C.R.; PANTOJA J.A.S. et al. "First isolation of West Nile virus in Brazil". *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, E-pub: 18 Jul. 2018.
18. Nota Técnica nº 5/2018/CGPZ/DSA/SDA/MAPA
19. NOTA TÉCNICA CEDESA nº 01/2019 - Ocorrência de Febre do Nilo Ocidental em Equino do Estado de São Paulo.
20. <https://thehorse.com/features/core-vaccination-protecting-horses-from-5-deadly-diseases/> The American Association of Equine Practitioners includes WNV as one of the core diseases all horses should be vaccinated against at least annually.
21. <https://thehorse.com/1104571/kentucky-horse-confirmed-with-wnv/>.
22. Citation: Costa, É.A.; Giovanetti, M.; Silva Catenacci, L.; Fonseca, V.; Aburjaile, F.F.; Chalhoub, F.L.L.; Xavier, J.; Campos de Melo Iani, F.; da
23. Cunha e Silva Vieira, M.A.; Freitas Henriques, D.; et al. West Nile Virus
24. in Brazil. *Pathogens* 2021, 10, 896. <https://doi.org/10.3390/pathogens10070896>.
25. SILVA, J.R. et al. Serologic survey of West Nile virus in horses from Central-West, Northeast and Southeast Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v.108,

n.7, p.921–923, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/0074-0276130052>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24037110/>. Acesso em: 04 de fev. 2021.

26. SILVA, A. S. G. et al. West Nile virus associated with equid encephalitis in Brazil, 2018. *Transboundary and Emerging Diseases*, v. 66, n. 1, p. 445–453, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/tbed.13043>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tbed.13043>. Acesso em: 04 de fev. 2021.

27. VIEIRA, M. A. C. S. et al. West Nile Virus Encephalitis: The First Human Case Recorded in Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v.93, n. 2, p. 377-379, 2015. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0170>. Disponível em: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/93/2/article-p377.xml>. Acesso em: 04 de fev. 2021.

28. PAUVOLID-CORRÊA, A.; VARELLA, R. B. Aspectos epidemiológicos da Febre do Oeste do Nilo. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 11, n. 3, p. 463-72, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2008000300013>.

29. PAUVOLID-CORRÊA, A. et al. Neutralising antibodies for West Nile virus in horses from Brazilian Pantanal. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 106, n. 4, p. 467-474, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762011000400014>.

30. MELANDRI, V. et al. Serological detection of West Nile virus in horses and chicken from Pantanal, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v.107, n.8, p.1073–1075, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762012000800020>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762012000800020&lng=en&tlng=en. Acesso em: 04 de fev. 2021

31. OMETTO, T. et al. West Nile virus surveillance, Brazil, 2008–2010. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene*, v.107, n.11, p.723–730, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1093/trstmh/trt081>. Disponível em: <https://academic.oup.com/trstmh/article-abstract/107/11/723/1908207?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 04 de fev. 2021

32. MARTINS LC, et al. First isolation of West Nile virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2019 Jan 17;114:e180332. doi: 10.1590/0074-02760180332. PMID: 30672980; PMCID: PMC6343470.

33. COSTA ÉA, et al. West Nile Virus in Brazil. *Pathogens*. 2021 Jul 15;10(7):896. doi:

10.3390/pathogens10070896. PMID: 34358046; PMCID: PMC8308589.

34. SICONELLI MJL, et al. Evidence for current circulation of an ancient West Nile virus strain (NY99) in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2021 Mar 8;54:e0687-2020. doi: 10.1590/0037-8682-0687-2020. eCollection 2021.

35. CHALHOUB FLL, et al. West Nile Virus in the State of Ceará, Northeast Brazil. *Microorganisms.* 2021 Aug 10;9(8):1699. doi: 10.3390/microorganisms9081699.

36. MURGUE, B et al. West Nile in the Mediterranean Basin: 1950-2000. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v.951, n.1, p. 117–126, 2006.

37. MURGUE, B.; ZELLER, H.; DEUBEL, V. The ecology and epidemiology of West Nile virus in Africa, Europe and Asia. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, v. 267, p. 195– 221, 2002.

38. STEELE, K. E. et al. Pathology of fatal west nile virus infections in native and exotic birds during the 1999 outbreak in New York City, New York. *Veterinary Pathology*, v. 37, n. 3, p. 208–224, 2000.

39. BOSCO-LAUTH, A. M.; BOWEN, R. A. West Nile Virus: Veterinary Health and Vaccine Development. *Journal of Medical Entomology*, v. 56, n. 6, p. 1463–1466, 2019.

40. HABARUGIRA, G. et al. West nile virus: An update on pathobiology, epidemiology, diagnostics, control and “One health” implications. *Pathogens*, v. 9, n. 7, p. 1–51, 2020a.

41. HAYES, E. B. et al. Epidemiology and transmission dynamic of West Nile Virus Disease. v. 11, n. 8, 2005.

42. COLPITTS, T. M. et al. West Nile virus: Biology, transmission, and human infection. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 25, n. 4, p. 635–648, 2012.

43. RAPPOLE, J. H.; HUBÁLEK, Z. Migratory birds and West Nile virus. *Journal of Applied Microbiology Symposium Supplement*, v. 94, n. 32, p. 47–58, 2003.

44. Vilibic-Cavlek T, Savic V, Petrovic T, Toplak I, Barbic L, Petric D, Tabain I, Hrnjakovic-Cvjetkovic I, Bogdanic M, Klobucar A, Mrzljak A, Stevanovic V, Dinjar-Kujundzic P, Radmanic L, Monaco F, Listes E, Savini G. *Front Vet Sci.* 2019 Dec 6;6:437. doi: 10.3389/fvets.2019.00437. eCollection 2019.

45. RECH, R.; BARROS, C. Neurological diseases in horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, v. 31, n. 2, p. 281–306, 2015. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.cveq.2015.04.010>.

46. HIROTA et al., 2013. Application of West Nile vírus diagnostic techniques. *Expert Ver Anti Infect Ther*, 11(8), 793-803, 2013.
47. *Cadernos técnicos de veterinária e zootecnia*, 2021. Procedimentos para o diagnóstico das doenças neurológicas em equídeos, número 99, maio, 2021.
48. BAYEUX, J. J. M. et al. Epidemiological surveillance of west nile virus in the world and Brazil: Relevance of equine surveillance in the context of “one health”. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v. 56, n. 4, 2019.
49. VENTER, M. et al. Lineage 2 West Nile virus as cause of fatal neurologic disease in horses, South Africa. *Emerging Infectious Diseases*, v. 15, n. 6, p. 877–884, 2009.
50. WARD, M. P. et al. Characteristics of an outbreak of West Nile virus encephalomyelitis in a previously uninfected population of horses. *Veterinary Microbiology*, v. 118, n. 3–4, p. 255– 259, 2006
51. DAVIDSON, A. H. et al. Immunologic responses to West Nile virus in vaccinated and clinically affected horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* v. 226, n. 2, p. 240- 245, 2005
52. SCHULER, L. A et al. Evaluation of an outbreak of West Nile virus infection in horses: 569 cases (2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 225 n.7, p. 1084-1089, 2004.