

FELIPE GONÇALVES MOTTA MAIA

**ESTUDO DE INFECÇÕES POR FLAVIVÍRUS EM
ROEDORES SILVESTRES DO NORDESTE DO
ESTADO DE SÃO PAULO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para a obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Microbiologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Tadeu Moraes Figueiredo

Versão original

São Paulo

2017

Resumo

MAIA, F. G. M. **Estudo de infecções por flavivírus em roedores silvestres do nordeste do estado de São Paulo.** 2017. 70 f. Tese (Doutorado em Microbiologia). Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

As arboviroses acometem centenas de milhares de pessoas anualmente no Brasil, levando, muitas delas, à morte. O Brasil apresenta uma das maiores biodiversidades em arbovírus do planeta, tendo mais de uma centena de espécies já isoladas e documentadas. Estudos prévios revelaram que espécies de arbovírus estão circulando no país de modo velado em áreas urbanas, rurais e florestais. O conhecimento de aspectos da epidemiologia e biologia viral como ciclo silvestre mantenedor, gama de hospedeiros, sazonalidade, disseminação, área de ocorrência, história evolutiva e diversidade genética, são fundamentais para a definição de estratégias de prevenção e controle pelos órgãos públicos de saúde e vigilância epidemiológica. Nesse sentido, tivemos como objetivo pesquisar a ocorrência de flavivírus em pequenos roedores silvestres. Para tal finalidade, capturamos esses animais em fragmentos de Cerrado e propriedades rurais localizadas nas cidades de Ribeirão Preto, Batatais, Cajuru e Luiz Antônio, no nordeste do estado de São Paulo. Amostras de sangue foram coletadas e submetidas ao ensaio sorológico ELISA-indireto para detectar anticorpos IgG contra os flavivírus Rocio, Oeste do Nilo e da Encefalite de Saint Louis. Nosso método utilizou peptídeos recombinantes correspondentes ao domínio III da proteína de envelope de cada um desses 3 vírus. Adicionalmente, realizamos RT-PCR com primers gênero-específicos e espécie-específicos para a detecção de genoma de flavivírus. Altas soroprevalências foram encontradas nas diversas espécies de roedores capturadas, para um ou mais dos vírus testados. Esse achado sustenta a hipótese de que esses vírus são capazes de infectar também pequenos mamíferos selvagens, o que, por sua vez, pode indicar a existência de novos atores em um ciclo silvestre mantenedor.

Palavras-chave: Arbovírus. Flavivirus. Ecologia. Epidemiologia. Silvestre

Abstract

MAIA, F. G. M. **Study of infections by flaviviruses in wild rodents in the northeast of São Paulo state.** 2017. 70 f. Ph.D. Thesis (Microbiology). Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Arboviruses affect hundreds of thousands of people annually in Brazil, leading, many of them, to death. Brazil has one of the largest arbovirus biodiversities in the world, with more than 100 species already isolated and documented. Previous studies have revealed that arbovirus species are circulating in the country veiled in urban, rural and forest areas. The knowledge of aspects of epidemiology and viral biology such as silvatic cycle, range of hosts, seasonality, dissemination, area of occurrence, evolutionary history and genetic diversity, are fundamental for the definition of strategies of prevention and control by public health and epidemiological surveillance agencies. In this sense, we aimed to investigate the occurrence of flavivirus in small wild rodents. For this purpose, we captured these animals in fragments of Cerrado and rural properties located in the cities of Ribeirão Preto, Batatais, Cajuru and Luiz Antônio, in the northeast of the state of São Paulo. Blood samples were collected and subjected to the ELISA-indirect serological assay to detect IgG antibodies against flaviviruses Rocio, West Nile, and Saint Louis Encephalitis. Our method used recombinant peptides corresponding to domain III of the envelope protein of each of these 3 viruses. In addition, we performed RT-PCR with genus-specific and species-specific primers for the detection of the flavivirus genome. High seroprevalences were found in several species of rodents captured, for one or more of the viruses tested. This finding supports the hypothesis that these viruses are also capable of infecting small wild mammals, which, in turn, may indicate the existence of new actors in a sustaining silvatic cycle.

Key-words: Arbovirus. Flavivirus. Ecology. Epidemiology. Silvatic

1 INTRODUÇÃO

As arboviroses acometem centenas de milhares de pessoas anualmente no Brasil, levando, muitas delas, à morte. O Brasil apresenta uma das maiores biodiversidades em arbovírus do planeta, tendo mais de uma centena de espécies já isoladas e documentadas. Apesar da grande importância para a saúde pública nacional, pouco se sabe a respeito desses agentes patogênicos. Estudos prévios revelaram que espécies de arbovírus estão circulando no país de modo velado em áreas urbanas, rurais e florestais. Por causarem quadros clínicos pouco específicos de doença febril aguda e meningoencefalite, as arboviroses são frequentemente mal diagnosticadas e assim subnotificadas. O conhecimento de aspectos da epidemiologia e biologia viral como ciclo silvestre mantenedor, gama de hospedeiros, sazonalidade, disseminação, área de ocorrência, história evolutiva e diversidade genética, são fundamentais para a definição de estratégias de prevenção e controle pelos órgãos públicos de saúde e vigilância epidemiológica.

7 CONCLUSÃO

A presença de anticorpos contra os 3 flavivírus do Complexo da Encefalite Japonesa, testados neste estudo, sustentam a hipótese de que esses vírus podem infectar pequenos roedores selvagens, ubíquos no Brasil. Esses vírus podem estar sendo mantidos na natureza através de ciclos silváticos envolvendo roedores, além das aves residentes e migratórias.

REFERÊNCIAS*

- ALKA et al. Immunogenicity and protective efficacy of the E. coli-expressed domain III of Japanese encephalitis virus envelope protein in mice. *Medical Microbiology and Immunology*, v. 196, n. 4, p. 227–231, aug 2007. ISSN 0300-8584. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00430-007-0043-4><http://link.springer.com/10.1007/s00430-007-0043-4>>. Citado na página 30.
- BARRETT, A. D.; HIGGS, S. Yellow Fever: A Disease that Has Yet to be Conquered. *Annual Review of Entomology*, Annual Reviews, v. 52, n. 1, p. 209–229, jan 2007. ISSN 0066-4170. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.ento.52.110405.091454><http://annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.ento.52.110405.091454><http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.ento.52.110405.091454>>. Citado 4 vezes nas páginas 16, 24, 57 e 58.
- BERROCAL, L. et al. West Nile virus; ecology and epidemiology of an emerging pathogen in Colombia. *Revista de Salud Pública*, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, v. 8, n. 2, p. 218–228, jul 2006. ISSN 0124-0064. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0124-00642006000200010>>. Citado 2 vezes nas páginas 28 e 29.
- BOSCH, I. et al. West Nile Virus, Venezuela. *Emerging Infectious Diseases*, Centers for Disease Control and Prevention, v. 13, n. 4, p. 651–653, apr 2007. ISSN 1080-6040. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2725982/http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/4/06-1383{ }article.>> Citado 2 vezes nas páginas 28 e 29.
- BRONZONI, R. V. d. M. et al. Duplex Reverse Transcription-PCR Followed by Nested PCR Assays for Detection and Identification of Brazilian Alphaviruses and Flaviviruses. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 43, n. 2, p. 696–702, feb 2005. Disponível em: <<http://jcm.asm.org/content/43/2/696.abstract>>. Citado 2 vezes nas páginas 20 e 47.
- CAUSEY, O. R.; SHOPE, R. E.; THEILER, M. Isolation of St. Louis Encephalitis Virus from Arthropods in Pará, Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 13, n. 3, p. 449, may 1964. Disponível em: <<http://www.ajtmh.org/content/13/3/449.short>>. Citado na página 26.
- CHÁVEZ, J. H. et al. Production and diagnostic application of recombinant domain III of West Nile envelope protein in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Scielo, Uberaba, v. 46, n. 1, p. 97–99, jan 2013. ISSN 0037-8682. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0037-868214142013>>. Citado na página 58.
- CHÁVEZ, J. H. et al. Domain III peptides from flavivirus envelope protein are useful antigens for serologic diagnosis and targets for immunization. *Biologicals*, v. 38, n. 6, p. 613–618, nov 2010. ISSN 10451056. Disponível em: <<file://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1045105610001405><http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1045105610001405>>. Citado 2 vezes nas páginas 30 e 58.

- CHU, J. H. J.; CHIANG, C. C. S.; NG, M. L. Immunization of Flavivirus West Nile Recombinant Envelope Domain III Protein Induced Specific Immune Response and Protection against West Nile Virus Infection. *The Journal of Immunology*, v. 178, n. 5, p. 2699–2705, mar 2007. ISSN 0022-1767. Disponível em: <<http://www.jimmunol.org/content/178/5/2699.abstract><http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.178.5.2699>>. Citado na página 30.
- CHU, J. J. H. Inhibition of West Nile virus entry by using a recombinant domain III from the envelope glycoprotein. *Journal of General Virology*, v. 86, n. 2, p. 405–412, feb 2005. ISSN 0022-1317. Disponível em: <<http://jgv.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/vir.0.80411-0>>. Citado na página 30.
- CLYDE, K.; KYLE, J. L.; HARRIS, E. Recent Advances in Deciphering Viral and Host Determinants of Dengue Virus Replication and Pathogenesis. *Journal of Virology*, v. 80, n. 23, p. 11418–11431, dec 2006. ISSN 0022-538X. Disponível em: <<http://jvi.asm.org/content/80/23/11418.short><http://jvi.asm.org/cgi/doi/10.1128/JVI.01257-06>>. Citado na página 18.
- DIAZ, L. et al. Genotype III Saint Louis Encephalitis Virus Outbreak, Argentina, 2005. *Emerging Infectious Diseases*, v. 12, n. 11, p. 1752–1754, 2006. ISSN 10806040. Disponível em: <<http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/12/11/06-0486>http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/11/06-0486{_}article.> Citado 3 vezes nas páginas 16, 26 e 57.
- DIAZ, L. A. et al. West Nile Virus in Birds, Argentina. *Emerging Infectious Diseases*, v. 14, n. 4, p. 689–691, apr 2008. ISSN 1080-6040. Disponível em: <<http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/14/4/07-1257>http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/14/4/07-1257{_}article.> Citado na página 29.
- DOWD, K. A.; PIERSON, T. C. Antibody-mediated neutralization of flaviviruses: A reductionist view. *Virology*, v. 411, n. 2, p. 306–315, mar 2011. ISSN 00426822. Disponível em: <<file://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682210007749><http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0042682210007749>>. Citado na página 30.
- FIGUEIREDO, L. T. M. Emergent arboviruses in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 40, n. 2, p. 224–9, apr 2007. ISSN 0037-8682. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci{_}arttext{&}pid=S0037-86822007000200016{&}nrm=isohttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci{_}arttext{&}pid=S0037-86822007000200016{&}lng=en{&}nrm=iso{&}tlng=en<http://www.ncbi.nlm>>. Citado 3 vezes nas páginas 16, 29 e 57.
- FIGUEIREDO, L. T. M.; ROSA, A. P. A. T. da; FIORILLO, A. M. Níveis de anticorpos para arbovírus em indivíduos da região de Ribeirão Preto, SP (Brasil). *Revista de Saúde Pública*, v. 20, n. 3, p. 204–211, jun 1986. ISSN 0034-8910. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/23351>http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci{_}arttext{&}pid=S0034-89101986000300003{&}lng=pt{&}nrm>. Citado na página 25.
- FRIEDEN, T. R.; SCHUCHAT, A.; PETERSEN, L. R. Zika Virus 6 Months Later. *Journal of the American Medical Association*, v. 316, n. 14, p. 1443, oct 2016. ISSN 0098-7484. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.11941><http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.11941>>.

[//jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.11941](http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.11941)>. Citado na página 23.

GALLI, M.; BERNINI, F.; ZEHENDER, G. Alexander the Great and West Nile Virus Encephalitis. *Emerging Infectious Diseases*, v. 10, n. 7, p. 1328–1333, jul 2004. ISSN 1080-6040. Disponível em: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/10/7/04-0039{_}article.htmhttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC33233>. Citado na página 28.

GAUNT, M. W. et al. Phylogenetic relationships of flaviviruses correlate with their epidemiology, disease association and biogeography. *Journal of General Virology*, v. 82, n. 8, p. 1867–1876, aug 2001. ISSN 0022-1317. Disponível em: <<http://jgv.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/http://jgv.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-82-8-1867>>. Citado na página 23.

GOULD, E.; SOLOMON, T. Pathogenic flaviviruses. *The Lancet*, Elsevier, v. 371, n. 9611, p. 500–509, feb 2008. ISSN 01406736. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60238-Xhttp://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067360860238X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60238-Xhttp://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067360860238X)>. Citado na página 23.

GOULD, E. A. et al. Evolution, epidemiology, and dispersal of flaviviruses revealed by molecular phylogenies. In: RESEARCH, B. T. A. i. V. (Ed.). Academic Press, 2001. v. 57, p. 71–103. ISBN 0065-3527. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065352701570013http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065352701570013>>. Citado na página 21.

HAYES, E. B.; GUBLER, D. J. West Nile Virus: Epidemiology and Clinical Features of an Emerging Epidemic in the United States. *Annual Review of Medicine*, v. 57, n. 1, p. 181–194, feb 2006. ISSN 0066-4219. Disponível em: <<http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.med.57.121304.131418>>. Citado na página 28.

HAYES, E. B. et al. Virology, Pathology, and Clinical Manifestations of West Nile Virus Disease. *Emerging Infectious Diseases*, v. 11, n. 8, p. 1174–1179, aug 2005. ISSN 1080-6040. Disponível em: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/11/8/05-0289bhttp://wwwnc.cdc.gov/eid/article/11/8/05-0289b{_}article.> Citado na página 28.

IVERSSON, L. B. Aspects of the encephalitis epidemic caused by arbovirus in the Ribeira Valley, S. Paulo, Brazil, during 1975-1978. *Revista de Saúde Pública*, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, v. 14, n. 1, p. 9–35, mar 1980. ISSN 0034-8910. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci{_}arttext{&}pid=S0034-89101980000100002{&}lng=pt{&}nrm=iso{&}tlng=pthhttp://dx.doi.org/10.1590/S0034-89>. Citado na página 25.

IVERSSON, L. B.; COIMBRA, T. L. M. Encephalitis in the Ribeira Valley (S. Paulo, Brazil) in the post-epidemic period of 1978-1983: a discussion on aspects of etiological diagnosis and epidemiological characteristics. *Revista de Saúde Pública*, v. 18, n. 4, p. 323–332, aug 1984. ISSN 0034-8910. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci{_}arttext{&}pid=S0034-89101984000400007{&}lng=pt{&}nrm=iso{&}tlng=pthhttp://dx.doi.org/10.1590/S0034-89>. Citado na página 25.

IVERSSON, L. B. et al. Use of immunoglobulin M antibody capture enzyme-linked immunosorbent assay in the surveillance of Rocio encephalitis. *Ciência e Cultura*, v. 44,

n. 2/3, p. 164–166, 1992. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis{&}src=google{&}base=LILACS{&}lang=p{&}nextAction=lnk{&}exprSearch=188342>>. Citado na página 25.

IVERSSON, L. B.; ROSA, A. P. A. T. da; ROSA, M. D. B. Recent occurrence of human infection by Rocio arbovirus in Ribeira Valley, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, Instituto de Medicina Tropical, v. 31, n. 1, p. 28–31, feb 1989. ISSN 0036-4665. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci{arttext{&}pid=S0036-46651989000100006{&}lng=en{&}nrm=iso{&}tlng=enhttp://dx.doi.org/10.1590/S0036-46>>. Citado na página 25.

KILPATRICK, A. M. Globalization, Land Use, and the Invasion of West Nile Virus. *Science*, v. 334, n. 6054, p. 323–327, oct 2011. ISSN 0036-8075. Disponível em: <<http://science.sciencemag.org/content/334/6054/323.abstracthttp://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1201010>>. Citado na página 29.

Family – Flaviviridae. In: KING, A. M. et al. (Ed.). *Virus Taxonomy - Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. 9. ed. San Diego: Elsevier, 2012. cap. Flaviridae, p. 1003–1020. ISBN 978-0-12-384684-6. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123846846000860>>. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 20.

KLEE, A. L. et al. Long-Term Prognosis for Clinical West Nile Virus Infection. *Emerging Infectious Diseases*, v. 10, n. 8, p. 1405–1411, aug 2004. ISSN 1080-6040. Disponível em: <<http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/10/8/03-0879http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/10/8/03-0879{arttext{&}pid=S1080-60401008030879{&}lng=en{&}nrm=iso{&}tlng=enhttp://dx.doi.org/10.1093/cid/crh100>>. Citado na página 28.

KLENK, K. et al. Alligators as West Nile Virus Amplifiers. *Emerging Infectious Diseases*, Centers for Disease Control and Prevention, v. 10, n. 12, p. 2150–2155, dec 2004. ISSN 1080-6040. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3323409/http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/10/12/04-0264{arttext{&}pid=S1080-60401012040264{&}lng=en{&}nrm=iso{&}tlng=enhttp://dx.doi.org/10.1093/cid/crh100>>. Citado na página 29.

KRAMER, L. D.; STYER, L. M.; EBEL, G. D. A Global Perspective on the Epidemiology of West Nile Virus. *Annual Review of Entomology*, v. 53, n. 1, p. 61–81, jan 2008. ISSN 0066-4170. Disponível em: <<http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.ento.53.103106.093258>>. Citado 2 vezes nas páginas 28 e 29.

LANCIOTTI, R. S. et al. Rapid detection of west nile virus from human clinical specimens, field-collected mosquitoes, and avian samples by a TaqMan reverse transcriptase-PCR assay. *Journal of clinical microbiology*, v. 38, n. 11, p. 4066–71, nov 2000. ISSN 0095-1137. Disponível em: <<http://jcm.asm.org/content/38/11/4066.abstracthttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11060069http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC87542>>. Citado na página 29.

LANCIOTTI, R. S. et al. Origin of the West Nile Virus Responsible for an Outbreak of Encephalitis in the Northeastern United States. *Science*, v. 286, n. 5448, p. 2333 – 2337, dec 1999. Disponível em: <<http://science.sciencemag.org/content/286/5448/2333.abstract>>. Citado 2 vezes nas páginas 28 e 29.

LENG, C.-H. et al. A novel dengue vaccine candidate that induces cross-neutralizing antibodies and memory immunity. *Microbes and Infection*, v. 11, n. 2, p. 288–295, feb 2009. ISSN 12864579. Disponível em: <[file://www.sciencedirect.com/science](http://www.sciencedirect.com/science)>.

- article/pii/S1286457908003444<http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2008.12.004><http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1286457908003444>>. Citado 2 vezes nas páginas 30 e 58.
- LINDENBACH, B. D.; THIEL, H. J.; RICE, C. M. Fields Virology. In: KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. (Ed.). *Fields Virology*. 5th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. cap. 34, p. 1102–1112. ISBN 9780781760607. Citado na página 19.
- LOPES, O. d. S. et al. Emergence of a new arbovirus disease in Brazil: I. Isolation and characterization of the etiologic agent, Rocio Virus. *American Journal of Epidemiology*, v. 107, n. 5, p. 444–449, may 1978. ISSN 0002-9262. Disponível em: <<https://academic.oup.com/aje/article-abstract/107/5/444/58569/EMERGENCE-OF-A-NEW-ARBOVIRUS-DISEASE-IN-BRAZILI>>. Citado na página 25.
- LOPES, O. d. S. et al. Isolation of St. Louis Encephalitis Virus in South Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 28, n. 3, p. 583–585, may 1979. Disponível em: <<http://www.ajtmh.org/content/28/3/583.short>>. Citado na página 27.
- LOPES, O. S. de et al. Emergence of a new arbovirus disease in Brazil: III. Isolation of Rocio Virus from *Psorophora ferox* (Humboldt, 1819). *American Journal of Epidemiology*, v. 113, n. 2, p. 122–125, feb 1981. ISSN 0002-9262. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113075><https://academic.oup.com/aje/article-abstract/113/2/122/48821/EMERGENCE-OF-A-NEW-ARBOVIRUS-DISEASE-IN-BRAZILIII>>. Citado na página 25.
- LUBY, J. P. St. Louis Encephalitis. *Epidemiologic Reviews*, v. 1, n. 1, p. 55–73, mar 1979. ISSN 0193-936X. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036214>>. Citado na página 26.
- MAIA, F. G. M. et al. Infection with Saint Louis encephalitis virus in the city of Ribeirao Preto, Brazil: report of one case. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, v. 26, p. 96–7, sep 2014. ISSN 1878-3511. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S120197121401546X>>. Citado na página 26.
- MEDEIROS, D. B. A. et al. Complete genome characterization of Rocio virus (Flavivirus: Flaviviridae), a Brazilian flavivirus isolated from a fatal case of encephalitis during an epidemic in Sao Paulo state. *Journal of General Virology*, v. 88, n. 8, p. 2237–2246, aug 2007. ISSN 0022-1317. Disponível em: <<http://jgv.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/vir.0.82883-0>>. Citado na página 26.
- MELANDRI, V. et al. Serological detection of West Nile virus in horses and chicken from Pantanal, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Instituto Oswaldo Cruz, v. 107, n. 8, p. 1073–1075, dec 2012. ISSN 0074-0276. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0074-02762012000800020{&}script=sci{_}arttext<http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762012000>>. Citado na página 29.
- MODIS, Y. et al. A ligand-binding pocket in the dengue virus envelope glycoprotein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 100, n. 12, p. 6986–6991, jun 2003. ISSN

- 0027-8424. Disponível em: <<http://www.pnas.org/content/100/12/6986.abstracthttp://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0832193100>>. Citado na página 30.
- MODIS, Y. et al. Variable Surface Epitopes in the Crystal Structure of Dengue Virus Type 3 Envelope Glycoprotein. *Journal of Virology*, v. 79, n. 2, p. 1223–1231, jan 2005. ISSN 0022-538X. Disponível em: <<http://jvi.asm.org/content/79/2/1223.abstracthttp://jvi.asm.org/cgi/doi/10.1128/JVI.79.2.1223-1231.2005>>. Citado 2 vezes nas páginas 30 e 31.
- MONATH, T. P.; TSAI, T. F. St. Louis Encephalitis: Lessons from the Last Decade. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 37, n. 3 Part 2, p. 40S–59S, nov 1987. Disponível em: <http://www.ajtmh.org/content/37/3{_}Part{_}2/40S>. Citado na página 26.
- MONDINI, A. et al. Simultaneous infection by DENV-3 and SLEV in Brazil. *Journal of Clinical Virology*, Elsevier, v. 40, n. 1, p. 84–86, sep 2007. ISSN 13866532. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2007.06.007http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1386653207002144http://www.journalofclinicalvirology.com/article/S1386-6532\(07\)00214-4/fulltext](http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2007.06.007http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1386653207002144http://www.journalofclinicalvirology.com/article/S1386-6532(07)00214-4/fulltext)>. Citado 2 vezes nas páginas 26 e 27.
- MONDINI, A. et al. Saint Louis Encephalitis Virus, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, v. 13, n. 1, p. 176–178, jan 2007. ISSN 1080-6040. Disponível em: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/1/06-0905http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/1/06-0905{_}article>. Citado 2 vezes nas páginas 26 e 27.
- MORALES, M. et al. West Nile Virus Isolation from Equines in Argentina, 2006. *Emerging Infectious Diseases*, Centers for Disease Control and Prevention, v. 12, n. 10, p. 1559–1561, oct 2006. ISSN 10806040. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3290965/http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/12/10/06-0852{_}article>. Citado na página 29.
- MOUREAU, G. et al. New Insights into Flavivirus Evolution, Taxonomy and Biogeographic History, Extended by Analysis of Canonical and Alternative Coding Sequences. *PLOS ONE*, Public Library of Science, v. 10, n. 2, p. e0117849, feb 2015. ISSN 1932-6203. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0117849http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0117849>>. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 22.
- MUKHOPADHYAY, S.; KUHN, R. J.; ROSSMANN, M. G. A structural perspective of the flavivirus life cycle. *Nature Reviews Microbiology*, v. 3, n. 1, p. 13–22, jan 2005. ISSN 1740-1526. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro1067http://www.nature.com/doi/10.1038/nrmicro1067>>. Citado na página 23.
- OMETTO, T. et al. West Nile virus surveillance, Brazil, 2008–2010. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 107, n. 11, p. 723–730, nov 2013. ISSN 0035-9203. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/trstmh/trt081https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1093/trstmh/trt081>>. Citado na página 29.
- PAUVOLID-CORRÊA, A. et al. Serological Evidence of Widespread Circulation of West Nile Virus and Other Flaviviruses in Equines of the Pantanal, Brazil. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, Public Library of Science, v. 8, n. 2, p. e2706, feb 2014. ISSN 1935-2735. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002706http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002706>>.

[//journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002706](http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002706)>. Citado na página 29.

PAUVOLID-CORRÊA, A. et al. Neutralising antibodies for West Nile virus in horses from Brazilian Pantanal. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Instituto Oswaldo Cruz, v. 106, n. 4, p. 467–474, jun 2011. ISSN 0074-0276. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0074-02762011000400014&script=sci_arttext&lng=pthttp://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762011000400014http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762011000400014&lng=>. Citado na página 29.

QUICK, D. T.; THOMPSON, J. M.; BOND, J. O. The 1962 epidemic of St. Louis encephalitis in Florida: IV. Clinical features of cases occurring in the Tampa Bay Area. *American Journal of Epidemiology*, v. 81, n. 3, p. 415–427, may 1965. ISSN 0002-9262. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120527>>. Citado na página 26.

REISEN, W. K. Epidemiology of St. Louis encephalitis virus. In: RESEARCH, T. J. C.; VIRUS, T. P. M. B. T. A. in (Ed.). *The Flaviviruses: Detection, Diagnosis, and Vaccine Development*. Academic Press, 2003. v. 61, p. 139–183. ISBN 0065-3527. Disponível em: <[file://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065352703610043http://dx.doi.org/10.1016/S0065-3527\(03\)61004-3http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065352703610043](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065352703610043http://dx.doi.org/10.1016/S0065-3527(03)61004-3http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065352703610043)>. Citado na página 26.

REY, F. A. et al. The envelope glycoprotein from tick-borne encephalitis virus at 2 Å resolution. *Nature*, v. 375, n. 6529, p. 291–298, may 1995. ISSN 0028-0836. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/375291a0http://www.nature.com/doifinder/10.1038/375291a0>>. Citado na página 30.

RICE, C. et al. Nucleotide sequence of yellow fever virus: implications for flavivirus gene expression and evolution. *Science*, v. 229, n. 4715, p. 726–733, aug 1985. ISSN 0036-8075. Disponível em: <<http://science.sciencemag.org/content/229/4715/726.abstracthttp://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.4023707>>. Citado na página 19.

ROCCO, I. M. et al. St. Louis encephalitis vírus: first isolation from a human in São Paulo state, Brasil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, Instituto de Medicina Tropical, v. 47, n. 5, p. 281–285, oct 2005. ISSN 0036-4665. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652005000500008&lng=en&nrm>. Citado 3 vezes nas páginas 26, 27 e 57.

SABATTINI, M. S.; AVILES, G.; MONATH, T. O. Historical, Epidemiological and Ecological Aspects of Arboviruses in Argentina: Flaviviridae, Bunyaviridae and Rhabdoviridae. In: Travassos da Rosa, A. P. A.; VASCONCELOS, P. F. C.; Travassos da Rosa, J. F. S. (Ed.). *An Overview of Arbovirology in Brazil and Neighbouring Countries*. Belem: Instituto Evandro Chagas, 1998. p. 113–134. ISBN 85-86784-01-X. Citado na página 26.

SANTOS, F. B. dos et al. Analysis of recombinant dengue virus polypeptides for dengue diagnosis and evaluation of the humoral immune response. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 71, n. 2, p. 144–152, aug 2004. Disponível em: <<http://www.ajtmh.org/content/71/2/144.abstract>>. Citado 2 vezes nas páginas 30 e 58.

- SCHNEEWEISS, A. et al. A DNA vaccine encoding the E protein of West Nile Virus is protective and can be boosted by recombinant domain DIII. *Vaccine*, v. 29, n. 37, p. 6352–6357, aug 2011. ISSN 0264410X. Disponível em: <<file://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X11006827><http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X11006827>>. Citado na página 30.
- SCHWEITZER, B. K. et al. Geographic Factors Contributing to a High Seroprevalence of West Nile Virus-Specific Antibodies in Humans following an Epidemic. *Clinical and Vaccine Immunology*, v. 13, n. 3, p. 314–318, mar 2006. ISSN 1556-6811. Disponível em: <<http://cvi.asm.org/content/13/3/314.abstract><http://cvi.asm.org/cgi/doi/10.1128/CVI.13.3.314-318.2006>>. Citado na página 29.
- SEJVAR, J. J.; LINDSEY, N. P.; CAMPBELL, G. L. Primary Causes of Death in Reported Cases of Fatal West Nile Fever, United States, 2002–2006. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, Mary Ann Liebert, Inc., publishers, v. 11, n. 2, p. 161–164, feb 2011. ISSN 1530-3667. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1089/vbz.2009.0086><http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/vbz.2009.0086>>. Citado na página 28.
- SHUKLA, J. et al. Cloning and expression of domain III of the envelope gene of Japanese encephalitis virus: Evaluation for early clinical diagnosis by IgM ELISA. *Journal of Virological Methods*, v. 158, n. 1-2, p. 165–170, jun 2009. ISSN 01660934. Disponível em: <<file://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166093409000676><http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166093409000676>>. Citado 2 vezes nas páginas 30 e 58.
- 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*, Instituto Oswaldo Cruz, v. 108, n. 7, p. 921–923, nov 2013. ISSN 0074-0276. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0074-0276130052>>. Citado 2 vezes nas páginas 29 e 58.
- SILVA, J. R. et al. A Saint Louis encephalitis and Rocio virus serosurvey in Brazilian horses. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Scielo, v. 47, n. 4, p. 414–417, aug 2014. ISSN 0037-8682. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0117-2014>>. Citado na página 58.
- SMITHBURN, K. C. et al. A Neurotropic Virus Isolated from the Blood of a Native of Uganda. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, s1-20, n. 4, p. 471–492, jul 1940. Disponível em: <<http://www.ajtmh.org/content/s1-20/4/471.short>>. Citado na página 27.
- SPIGLAND, I. et al. Clinical and Laboratory Observations in an Outbreak of West Nile Fever in Israel in 1957. *Harefuah*, Israel Medicine Association, v. 54, n. 11, p. 275–281, 1958. ISSN 0017-7768. Citado na página 28.
- STAPLETON, J. T. et al. The GB viruses: a review and proposed classification of GBV-A, GBV-C (HGV), and GBV-D in genus Pegivirus within the family Flaviviridae. *Journal of General Virology*, v. 92, n. 2, p. 233–246, feb 2011. ISSN 0022-1317. Disponível em: <<http://jgv.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/vir.0.027490-0>>. Citado na página 16.
- STRAATMANN, A. et al. Evidências sorológicas da circulação do arbovírus Rocio (Flaviviridae) na Bahia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina*

Tropical, Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 30, n. 6, p. 511–515, dec 1997. ISSN 0037-8682. Disponível em:
<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86821997000600012&script=sci_arttext&tlng=pthttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86821997000600012&lng=>. Citado na página 25.

TAVARES-NETO, J. et al. Pesquisa de anticorpos para arbovírus no soro de residentes no povoado de Corte de Pedra, Valença, Bahia. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Instituto Oswaldo Cruz, v. 81, n. 4, p. 351–358, dec 1986. ISSN 0074-0276. Disponível em:
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02761986000400001&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt<http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02>>. Citado na página 25.

TOMORI, O. Yellow Fever: The Recurring Plague. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, Taylor & Francis, v. 41, n. 4, p. 391–427, jan 2004. ISSN 1040-8363. Disponível em:
<<http://dx.doi.org/10.1080/10408360490497474><http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408360490497474>>. Citado na página 19.

VRATSKIKH, O. et al. Dissection of Antibody Specificities Induced by Yellow Fever Vaccination. *PLoS Pathogens*, Public Library of Science, v. 9, n. 6, p. e1003458, jun 2013. ISSN 1553-7374. Disponível em:
<<http://dx.plos.org/10.1371/journal.ppat.1003458>>. Citado na página 20.

WEAVER, S. C.; BARRETT, A. D. T. Transmission cycles, host range, evolution and emergence of arboviral disease. *Nature Reviews Microbiology*, v. 2, n. 10, p. 789–801, oct 2004. ISSN 1740-1526. Disponível em:
<<http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro1006><http://www.nature.com/doi/finder/10.1038/nrmicro1006>>. Citado na página 23.