

Infecção pelo Vírus do Nilo Ocidental

*Febre do Oeste do Nilo, Doença
neuroinvasiva do Oeste do Nilo,
Doença do Oeste do Nilo,
Encefalite equina próxima ao
Leste, Lordige*

Última Atualização:
Agosto 2013



The Center for
Food Security
& Public Health



INSTITUTE FOR
INTERNATIONAL
COOPERATION IN
ANIMAL BIOLOGICS

IOWA STATE UNIVERSITY
College of Veterinary Medicine



INSTITUTO FEDERAL
Catarinense

Importância

O vírus do Nilo Ocidental (VNO) é um vírus transmitido por mosquitos que circula entre os pássaros, mas também pode afetar outras espécies, particularmente humanos e equinos. Muitas cepas do VNO aparentemente, são circulantes na África; no entanto, as aves migratórias carregam esses vírus para outros continentes a cada ano e algumas cepas se estabeleceram fora desse continente. Ao mesmo tempo, a distribuição do VNO estava limitada ao Hemisfério Oriental, e foi infrequentemente associada à doença grave. Casos clínicos geralmente ocorreriam esporadicamente em humanos e equinos, ou como epidemias relativamente pequenas em áreas rurais. A maioria das infecções humanas eram assintomáticas, e se os sintomas ocorriam, eram leves e pareciam gripe. Doença grave, caracterizada por sinais neurológicos, pareciam ser incomuns na maioria dos surtos. As aves aparentemente não eram afetadas em no Hemisfério Oriental, possivelmente porque se tornaram resistentes ao vírus através de exposições repetidas.

A partir da década de 1990, o cenário mudou e o VNO emergiu como um importante patógeno humano e veterinário nas Américas, Europa, Oriente Médio e outras áreas. Os surtos graves, com uma taxa de mortalidade elevada, foram inicialmente relatados na Argélia, Romênia, Marrocos, Tunísia, Itália, Rússia e Israel entre 1994 e 1999. Embora aproximadamente 80% das pessoas infectadas com essas cepas apresentaram casos assintomáticos, 20% teve sinais semelhantes a gripe, e uma porcentagem pequena, mas significativa (<1%), desenvolveu doença neurológica. Um desses vírus virulentos entrou nos EUA em 1999. Apesar dos esforços de controle, ele se estabeleceu em grande parte da América do Norte e se espalhou para a América Central e do Sul e para o Caribe. Os surtos foram relatados em toda a América do Norte em humanos, cavalos e jacarés cativos. Ocorreram casos esporádicos em mamíferos menos susceptíveis, e as infecções assintomáticas foram reconhecidas em várias espécies de mamíferos e répteis. Embora a introdução de uma vacina para equinos tenha ajudado a controlar a doença em cavalos, atualmente não existe vacina para humanos e experiências recentes sugerem que os focos humanos podem continuar a ocorrer na América do Norte por intervalos imprevisíveis. Muitas espécies de aves norte-americanas também foram afetadas, particularmente quando o vírus entrou no continente. Enquanto algumas populações de aves parecem ter se recuperado, o efeito do VNO em espécies aviárias ameaçadas ou em extinção continua a ser uma preocupação. Os condores da Califórnia e o Tetrax-cauda-de-faísão estão entre as espécies suscetíveis a este vírus, e qualquer introdução do VNO no Havaí pode ter graves consequências para alguns pássaros nativos. Surpreendentemente, os efeitos da introdução do vírus parecem ter sido mais leves na América do Sul, embora o motivo para isso ainda seja incerto.

A epidemiologia das infecções pelo VNO também pode estar mudando na Eurásia. Uma série de surtos foram relatados recentemente na Europa, Rússia e em partes do Oriente Médio. Um vírus afetou um número significativo de aves de rapina selvagens e nativas na Hungria e na Áustria. Isso levou a uma nova análise do potencial do vírus do Nilo Ocidental de causar doenças ou mortes em outras aves europeias. Alguns vírus, que não persistiam de ano para ano na Europa, parecem ter se tornado endêmicos e estão se espalhando.

O vírus do Nilo Ocidental é um arbovírus no gênero *Flavivirus* da família *Flaviviridae*. Pertence ao complexo do vírus da encefalite japonesa ou ao sorogrupo. As duas linhagens genéticas mais comuns do VNO são linhagem 1, que contém 3 grupos (1a, 1b e 1c) e linhagem 2. Ambas as linhagens contêm vírus virulentos, bem como cepas que geralmente causam infecções assintomáticas ou doença leve. Muitos dos vírus virulentos de surtos recentes pertenciam ao grupo 1a, que é generalizado. A cepa que entrou nos Estados Unidos em 1999, chamada NY99, parece estar relacionada a um vírus da linhagem 1a encontrado em Israel de 1997 a 2000 e está entre as cepas mais patogênicas. NY99 continuou a evoluir nas Américas, onde foi substituído por suas variantes, especialmente a WN02. O grupo 1b consiste no vírus Kunjin, um subtipo de VNO encontrado na Austrália, e o grupo 1c consiste em alguns vírus do Nilo Ocidental encontrados na Índia.

Várias linhagens VNO adicionais também existem ou foram propostas. Sob alguns esquemas taxonômicos, pode ser possível classificar este vírus em até oito linhagens, incluindo o vírus Koutango, um vírus relacionado que circula na África e elevando os grupos 1b e 1c para linhagens.

Espécies Afetadas

Aves

Os pássaros selvagens são os principais reservatórios do vírus do Nilo Ocidental. As aves são importantes na amplificação do vírus. Alguns membros de outras ordens, incluindo Charadriiformes, Falconiformes (águias, abutres e espécies relacionadas) e Strigiformes (corujas) também podem transmitir o vírus aos mosquitos.

Aves do hemisfério Ocidental

Em geral, as infecções pelo VNO foram documentadas em mais de 320 espécies de aves norte-americanas desde 1999. Algumas espécies costumam transportar o vírus de modo assintomático, enquanto outras são mais propensas a adoecer. Foram relatados casos clínicos em aves domésticas, aves selvagens e espécies selvagens em zoológicos e coleções.

Entre os pássaros domésticos, ocorreram surtos em gansos e foram relatadas infecções sintomáticas em várias espécies de psitacídeos (embora os pássaros psitacídeos foram relativamente resistentes à doença em um estudo experimental). Galinhas e perus (ordem Galliforme) soroconverteram, mas permanecem assintomáticos. No entanto, ocorreram surtos em perdizes de criatório (*Alectoris chukar*) e em faisões do Nepal (*Lophophorus impeyanus*). Alguns pássaros galináceos selvagens também foram afetados: o tetraz-cauda-de-faisão (*Centrocercus urophasianus*) é altamente suscetível, e um caso foi relatado em um peru selvagem (*Meleagris gallopavo* ssp).

Os efeitos do VNO em aves selvagens variam com as espécies. Quando este vírus foi introduzido pela primeira vez na América do Norte, os corvídeos (corvos, urubus, pássaros pega e gaio-azul) foram severamente afetados. Outras aves selvagens afetadas incluíram tordos americanos (*Turdus migratorius*), os pássaro azul do leste (*Sialia sialis*), os chapins (*Poecile* sp.), o titmouse tufado (*Baeolophus bicolor*), os tentilhões (*Carpodacus mexicanus*), os pardais domésticos (*Passer domesticus*), curuíras (*Troglodytes aedon*) e savacu (*Nycticorax nycticorax*). Os cardeais do norte (*Cardinalis cardinalis*) também parecem ser suscetíveis, embora a população como um todo pareça ser resiliente e não reduziu. Foram relatadas altas taxas de mortalidade em Falconiformes infectados, e corujas também foram mortas. Emus, pinguins, pombos, flamingos, pelicano-branco-americano (*Pelecanus erythrorhynchos*), gaivotas, grou-canadiano (*Grus canadensis*) e outras espécies também podem ser afetados. Embora patos não sejam altamente suscetíveis, houve relatos de doenças em várias espécies, ou animais jovens.

Da mesma forma que o padrão de doença em seres humanos, as aves da América do Sul e Central, do México e do Caribe parecem ser menos severamente afetadas do que as aves na América do Norte. No entanto, isso pode variar com a cepa viral e espécies de aves. Um isolado do VNO do México foi menos virulento para os corvos, mas não para os pardais domésticos, em comparação com um vírus da América do Norte.

Aves do hemisfério Oriental

Os surtos de VNO foram relatados entre gansos domesticados no Hemisfério Oriental, mas geralmente houve apenas relatos esporádicos de mortes em aves selvagens individuais. É incerto se isso está relacionado à virulência dos vírus que circulam nesta região, susceptibilidade ao hospedeiro, transmissão/amplificação reduzida ou falta de vigilância. Um vírus de linhagem 2 recentemente introduzido na Europa Central afetou um número significativo de aves de rapina selvagens e em cativeiro. As espécies conhecidas como susceptíveis a este isolado incluem gavião-da-europa (*Accipiter nisus*), açor (*Accipiter gentilis*) e falcão-gerifalte (*Falco rusticolus*). O mesmo vírus foi isolado de uma pomba de colar (*Streptopelia decaocto*) morta na Itália, durante um surto de mortalidade em pombas com colar e outras espécies incluindo pássaros negros. Os vírus da linhagem 1a ou 2 também foram encontrados ocasionalmente em outros pássaros doentes ou mortos, incluindo pisco (*Erithacus rubecula*), um corvo (*Corvus corax*), pega-rabilonga (*Pica pica*), gaio comum (*Garrulus glandarius*), pardais (*Passer domesticus*), rabirruivo-preto (*Phoenicurus ochruros*), felosa-dos-juncos (*Acrocephalus schoenobaenus*) e felosa-unicolor (*Locustella luscinioides*).

As aves europeias que ficaram doentes quando infectadas experimentalmente com cepas de surto do VNO do hemisfério oriental incluíram falcões que receberam vírus da linhagem 1 ou da linhagem 2 europeus; Perdizes com pernas vermelhas (*Alectoris rufa*) infectadas com um vírus europeu da linhagem 1; Pardais domésticos infectados com vírus da linhagem 1 europeus; e corvos selvagens (*Corvus corone*) inoculados com linhagem 1 isolados da Europa ou Israel. A maioria das espécies europeias ainda não foram examinadas quanto à suscetibilidade.

Mamíferos e Marsupiais

Entre os mamíferos, a doença ocorre principalmente em equídeos (cavalos, burros e mulas). Embora as doenças graves nos cavalos tenham sido atribuídas principalmente aos vírus da linhagem 1, e os isolados de linhagem 2 da África e Hungria também causaram sinais clínicos graves ou a morte.

Alguns casos clínicos foram relatados em outros mamíferos domésticos, incluindo alpacas, ovelhas e renas (*Rangifer tarandus*). Cães e gatos podem ser infectados, mas raramente ficam doentes. As espécies selvagens que foram afetadas incluem esquilos, focas comuns (*Phoca vitulina*), uma baleia orca (*Orcinus orca*), rinoceronte indiano (*Rhinoceros unicornis*), filhotes lobo, urso polar (*Ursus*

Infecção pelo Vírus do Nilo Ocidental

maritimus), macaco-de-gibraltar (*Macaca sylvanus*), cabras de montanha (*Oreamnos americanus*) e um cervo de cauda branca (*Odocoileus virginianus*). Foram estabelecidas infecções experimentais em uma variedade de mamíferos: ratos, hamsters, esquilos, gatos e macacos rhesus desenvolveram sinais clínicos leves a graves, mas coelhos, suínos, porquinho da Índia, cães, guaxinins e ouriços (*Erinaceus europaeus*) permaneceram assintomáticos.

Os anticorpos contra VNO foram encontrados em muitas espécies de mamíferos e algumas espécies marsupiais, incluindo bovinos, ovinos, caprinos, suínos, camelos, javali, veados, lêmures, morcegos, gambá, ursos, coiotes, raposas, vários felinos grandes (tigre, leão, puma), fuinha (*Martes foina*), uma civeta, guaxinins (*Procyon lotor*), raposa, coelhos, primatas não humanos, baleias orcas, golfinhos, focas, pequenos roedores e insetos. Devido às limitações dos testes sorológicos para o VNO, alguns desses anticorpos podem representar infecções por flavivírus diferentes do VNO.

Algumas espécies de mamíferos, incluindo esquilos (*Sciurus* sp.), tãmiás (*Tamias striatus*) e o coelho da Flórida (*Sylvilagus floridanus*) podem ser capazes de transmitir VNO aos mosquitos, embora sua importância como reservatórios seja ainda incerta. Indivíduos animais de outras espécies, como os guaxinins (*Procyon lotor*), podem desenvolver níveis moderados de viremia, mesmo que a espécie geral não seja considerada de importância epidemiológica na infecção de mosquitos.

Répteis e Anfíbios

Entre os répteis, os sinais clínicos foram relatados principalmente durante surtos em jacarés, embora haja também um relato de sinais neurológicos associados à infecção por VNO em um lagarto (*Varanus salvadori*). Algumas infecções em cobras (*Thamnophis sirtalis*) experimentalmente inoculadas com VNO também foram fatais. As iguanas verdes (*Iguana iguana*) podem ser infectadas, e anticorpos foram encontrados em tartarugas, crocodilos selvagens e criados e jacarés.

Os anfíbios, incluindo sapos (*Rana ridibunda*) e rã-touro norte-americana (*Rana catesbeiana*) também podem ser infectados com o VNO. Alguns jacarés (jacarés Americanos [*Alligator mississippiensis*]) e sapos (*Rana ridibunda* na Rússia) podem desenvolver viremia suficiente para infectar mosquitos. Tal como acontece com os mamíferos, a sua importância como hospedeiros reservatórios ainda é incerto.

Potencial zoonótico

Humanos são suscetíveis ao vírus do Nilo Ocidental.

Distribuição Geográfica

Os vírus do Nilo Ocidental foram encontrados em grande parte do mundo, incluindo África, Europa, Ásia, Oriente Médio, Austrália, Américas e Caribe. Em algumas regiões, os vírus não parecem ser endêmicos, mas são reintroduzidos regularmente por aves selvagens migratórias. Estes vírus podem causar surtos ou circular de forma

assintomática entre as aves durante períodos quentes e desaparecer em temperaturas frias. Pouco se sabe sobre a ocorrência de VNO na Ásia, onde a presença de outros vírus similares complica o diagnóstico. No entanto, o VNO é endêmico na Índia, e recentemente foi relatado um surto na China que originalmente era pensado ser causado por JEV.

Linhagem 1 VNO

No hemisfério oriental, vírus da linhagem 1a foram encontrados na África, Oriente Médio, Europa e partes da Ásia. Se esses vírus circulam em qualquer população aviária na Europa, ou são apenas introduzidos periodicamente por aves selvagens não resistentes ao inverno, ainda está sob investigação. Atualmente, parece que muitos vírus da linhagem 1 não passam o inverno, enquanto outros podem persistir de ano para ano na região do Mediterrâneo, mas não em outros países que foram examinados (Reino Unido e Alemanha). Também há evidências para a circulação contínua e endêmica de um vírus de linhagem 1 na Romênia entre 1997 e 2009, após uma epidemia em 1996. No Hemisfério Ocidental, os vírus da linhagem 1a foram endêmicos na América do Norte desde 1999. Desde que se espalhou para América do Sul e Central, eles foram documentados em vários países, incluindo Colômbia, Argentina, Venezuela e Brasil. O VNO também se espalhou para o Caribe, mas ainda não foi identificado no Havaí (até 2013). Linhagem 1b (vírus Kunjin) ocorre na Austrália, e os vírus da linhagem 1c são encontrados na Índia.

Linhagem 2 VNO

Os vírus linhagem 2 foram principalmente isolados ao sul do deserto do Saara na África, onde eles co-circulam em algumas regiões com vírus da linhagem 1. Eles também ocorrem em Madagascar. Cepas virulentas de linhagem 2 foram endêmicas na Europa Central (Hungria e Áustria) desde 2004, e parecem estar se espalhando. Vírus idênticos ou intimamente relacionados foram isolados recentemente de mosquitos, um pássaro indígena morto e dois pacientes humanos na Itália e de mosquitos na Grécia durante um surto de VNO em humanos. Diferentes vírus de linhagem 2 causaram surtos na Rússia em 2007 e os vírus relacionados a essa cepa foram encontrados em surtos romenos em 2010. Uma análise genética sugeriu que os vírus originalmente identificados na Hungria e na Rússia poderiam ter sido introduzidos em 1999 e 2000, respectivamente.

Transmissão

O vírus do Nilo Ocidental é transmitido principalmente por mosquitos. Os membros do gênero *Culex* são os principais vetores no mundo, embora outros gêneros de mosquitos também possam ser infectados. Somente na América do Norte, há evidências de infecção em mais de 60 espécies de mosquitos. A transmissão transovariana foi demonstrada em algumas espécies de mosquitos, e parece ser importante durante o inverno. Os mosquitos dormentes que sobrevivem ao inverno também podem abrigar o VNO. Outros artrópodes podem ter papéis menores na transmissão. As infecções foram documentadas em

carrapatos na Ásia, Europa e Oriente Médio, e carrapatos moles (argasidae) podem transmitir o VNO em laboratório. As moscas da família Hippoboscidae podem transmitir esse vírus na América do Norte e os piolhos infectados (*Philoaterus* spp.) têm sido coletados de corvos infectados com VNO.

As aves são os principais reservatórios vertebrados para o vírus do Nilo Ocidental, mas o nível e a duração da viremia variam com as espécies. Em regiões endêmicas, o vírus é mantido em um ciclo enzoótico entre os mosquitos culicoides e as aves. Quando as condições ambientais favorecem a alta amplificação viral, números significativos de mosquitos "vetores ponte" (mosquitos que se alimentam em aves e mamíferos) são infectados no final do verão e podem transmitir o vírus a humanos, cavalos e outros hospedeiros incidentais. Em alguns pássaros, a viremia pode persistir por mais de três meses, possivelmente contribuindo para a persistência do vírus. Se os pássaros portam quantidade suficiente de vírus infecciosos para iniciar um novo ciclo nos mosquitos, após o inverno, ainda está sob investigação. Considera-se que as aves migratórias são importantes na introdução do VNO em novas áreas e podem reintroduzir vírus em algumas regiões a cada ano.

Algumas espécies de aves podem eliminar o VNO em secreções orais e cloacais e podem transmitir o vírus diretamente. Os corvos, gaio-azul, pega, gaivotas, aves de rapina e algumas outras aves, incluindo galinhas e perus domesticadas, são conhecidos por excretar VNO por períodos variáveis de tempo e evidências de transmissão horizontal foram relatadas durante um surto em gansos domesticados. No entanto, nem todas as aves que eliminam VNO parecem transmitir o vírus de forma eficiente. As perdizes com pernas vermelhas (*Alectoris rufa*) infectadas experimentalmente excretaram o vírus nas secreções orais e cloacais, mas não houve evidências de transmissão para as aves em contato. O VNO também ocorre na pele de gansos e na polpa de penas de sangue em corvos, possivelmente contribuindo para a transmissão pelo canibalismo e colheita de penas. Aves de rapina e corvos podem se infectar quando comem outros animais, e espécies insetívoras podem comer mosquitos infectados. O VNO não parece persistir muito no ambiente: a infecciosidade do vírus nas fezes aviárias diminui drasticamente após 24 horas.

As picadas de mosquito são a fonte habitual de VNO para mamíferos, répteis e anfíbios. A maioria dos animais, incluindo cavalos, parecem ser hospedeiros que não transmitem VNO para mosquitos, mas algumas espécies têm níveis altos de viremia e podem ser capazes de atuar como hospedeiros de amplificação ou manutenção. Em alguns animais, também há evidências de transmissão por outras rotas. Os mamíferos carnívoros e os répteis (por exemplo, gatos e jacarés) podem ser infectados com a ingestão de tecidos contaminados. A carne de cavalo contaminada com VNO foi associada a causa de um surto em jacarés. A transmissão direta em contato próximo também foi relatada em jacarés, possivelmente através de

eliminação fecal do vírus. Esquilos e guaxinins também podem eliminar VNO nas fezes, secreções orais e/ou urina. O VNO foi encontrado na urina de hamsters infectados experimentalmente e em quantidade muito pequena nos fluidos orais e/ou cloacais de rã-touro norte-americana (*Rana catesbeiana*) infectada experimentalmente e iguanas verdes (*Iguana iguana*). A transmissão transplacentária foi relatada em ovinos e camundongos infectados experimentalmente, bem como em um cavalo que foi infectado com um vírus de linhagem 1 na África e abortado na fase final da doença. O significado epidemiológico (se houver) de hospedeiros mamíferos, répteis e anfíbios na manutenção ou amplificação do VNO continua a ser estabelecido.

Os seres humanos geralmente são infectados por picadas de mosquito, mas alguns casos foram ligados à inoculação acidental através de fissuras na pele. Estes casos ocorreram frequentemente em pessoas que manipularam tecidos infectados (muitas vezes cérebro) de vários animais. Ocorreu uma infecção recente em uma pessoa que havia removido o cérebro de um cavalo infectado, usando apenas luvas de látex para proteção. As luvas podem ter sofrido danos no momento da necropsia, ou os homens podem ter se infectado por outra via. Um surto entre os trabalhadores em uma fazenda de peru pode ter sido causado pela transmissão fecal-oral, exposição de pele lesionada ou mucosas ao vírus ou exposição ao vírus via aerossol. Os seres humanos não desenvolvem viremia suficiente para transmitir VNO aos mosquitos, e não eliminam níveis significativos de vírus infeccioso em secreções ou excreções. Embora o RNA do VNO seja frequentemente encontrado na urina dos pacientes, o vírus infeccioso só foi isolado de um paciente com encefalite que teve uma carga viral muito alta, e outras tentativas de isolamento na urina não tiveram sucesso. Por este motivo, um artigo recente concluiu que a urina humana provavelmente não é um risco para transmissão do vírus. No entanto, o VNO pode ser transmitido entre pessoas em transfusões de sangue e transplantes de órgãos. Também foram relatados casos raros de transmissão transplacentária e transmissão provável no leite materno.

Em mamíferos, o VNO geralmente é eliminado do corpo durante a doença. Alguns estudos sugeriram que este vírus ou seu RNA podem persistir por vários meses, ou talvez até anos, em alguns mamíferos, incluindo seres humanos. A evidência está atualmente em conflito, e esse problema ainda não foi resolvido.

Desinfecção

O vírus do Nilo Ocidental pode ser destruído por muitos desinfetantes, incluindo soluções de hipoclorito de sódio (500-5000 ppm de cloro), 2-3% de peróxido de hidrogênio, 2% de glutaraldeído, 3-8% de formaldeído, álcool, 1% de iodo e fenol iodoforo. Também é inativado por luz UV e radiação gama, bem como a exposição a temperaturas de 56-60° C (133-140° F) por 30 minutos.

Infecções em Animais

Período de Incubação

O período de incubação em cavalos é de 3 a 15 dias. Infecções em outros mamíferos são incomuns e o período de incubação é desconhecido. Os casos clínicos podem ocorrer em aves, em média, aproximadamente 5 dias após a inoculação experimental.

Sinais Clínicos

Aves

Algumas espécies de aves carregam VNO assintomaticamente, enquanto outras desenvolvem sinais clínicos. Traumas (como consequência de sinais neurológicos) ou infecções bacterianas, fúngicas ou virais simultâneas também podem complicar o curso da doença.

Nas fazendas de aves caipiras ou de aves de caça, surgiram surtos em gansos, perdizes de chucar e faisões do Nepal. Apenas jovens gansos foram afetados durante os surtos na América do Norte e no Israel. Os pássaros mais velhos não ficaram doentes. Os sinais clínicos nos gansos incluíram perda de peso, diminuição da atividade, depressão e sinais neurológicos, como torcicolos, opistotono e movimentos rítmicos da cabeça lateral. A miocardite foi observada em algumas aves na necropsia. Muitas infecções foram fatais. A doença também foi relatada em perdizes chucar e faisões do Nepal. Em um surto, centenas de perdizes chucar de 6-8 semanas de idade foram encontradas mortas sem sinais clínicos anteriores, ou apresentaram incoordenação por menos de um dia antes de morrer. A incoordenação e a diarreia, seguidas da morte, foram relatadas em faisões do Nepal. As galinhas e perus natural ou experimentalmente infectadas são assintomáticas, independentemente da idade.

Uma variedade de sinais clínicos foram relatados em aves de zoológico, psitacídeos de estimação e aves de rapina. Os sinais predominantes e o curso da doença podem variar com as espécies. Sinais inespecíficos, como anorexia, perda rápida de peso, fraqueza, letargia e penas eriçadas são comuns. Alguns pássaros exibem apenas sinais inespecíficos antes da morte. Sinais neurológicos também ocorrem em alguns pássaros; ataxia, incoordenação, paresia ou paralisia, desorientação, tremores, nistagmo, visão prejudicada ou cegueira, andar em círculos e convulsões. A miocardite às vezes é vista na necropsia. A morte repentina também ocorre. Em contraste, um jacurutua tinha sinais clínicos intermitentes e suaves durante mais de cinco meses, e um abutre com sinais neurológicos apresentava deterioração progressiva ao longo de três semanas. Nos primeiros relatos, a maioria das aves afetadas clinicamente morreu ou foi eutanasiada devido à gravidade da doença. No entanto, alguns pássaros, incluindo aqueles com sinais neurológicos, podem se recuperar com cuidados de suporte. A recuperação total às vezes pode levar mais de 6 meses em aves de rapina. As sequelas que foram relatadas em aves de rapina

recuperadas incluem episódios de sinais neurológicos (ataxia), troca de penas anormal e persistência das mesmas.

As aves selvagens afetadas geralmente são encontradas mortas e os sinais clínicos em muitas espécies não foram bem descritos. Relatou-se sinais neurológicos em algumas aves moribundas, e a miocardite, encefalite ou outras lesões foram encontradas na necropsia. Um galo silvestre infectado experimentalmente desenvolveu descarga oral e nasal profusa, clara e aquosa. Os pássaros afetados tinham penas opacas, tremores, se isolavam do grupo e mostraram sinais de fraqueza ou letargia. Estes sinais foram seguidos por asas caídas, ataxia, secreções bucais e nasais abundantes e respiração laboriosa. Um tetraz tornou-se moribundo dentro de horas.

Mamíferos

A maioria dos cavalos são infectados de forma assintomática com o VNO. Em casos clínicos, a doença é caracterizada por anorexia, depressão e sinais neurológicos, que podem incluir ataxia, fraqueza ou paralisia de um ou mais membros, ranger de dentes, apatia, convulsões e/ou andar em círculos. Os tremores dos músculos da face e do pescoço são muito comuns. Alguns animais têm déficit de nervos cranianos, particularmente fraqueza ou paralisia da face e da língua, o que pode levar à dificuldade na deglutição. Alterações de atitudes, incluindo sonolência, receiosidade,, hiperestesia ou períodos de hiperexcitabilidade também são comuns. Alguns cavalos com depressão severa e paralisia facial podem apoiar a cabeça em objetos ou perder completamente os movimentos da cabeça; isso pode resultar em edema facial severo. Coma, visão prejudicada e pressão de cabeça podem ser vistos, mas tendem a ser menos comuns do que nos casos de encefalite causada por alfavírus. Cólica e disfunção urinária (de esforço leve a estrangúria) também foi relatada. A febre está presente em alguns casos, mas não em todos. Hepatite fatal foi observada em um burro com sinais neurológicos na França. Injúrias, infecções pulmonares adquiridas durante o decúbito prolongado e outros efeitos secundários podem complicar o curso da doença em equídeos. Alguns animais morrem espontaneamente, mas muitos animais gravemente afetados são sacrificados por razões humanas. Os cavalos que se recuperam geralmente começam a mostrar melhora nos sete dias após o início dos sinais clínicos. A maioria, mas nem todos os cavalos, retornam à função completa; cerca de 10-20% de cavalos permanecem com sequelas, como fraqueza em um ou mais membros, baixa tolerância ao exercício, atrofia muscular ou alterações comportamentais. Estudos de surtos na Hungria sugerem que o vírus da linhagem 2 que circula na Europa Central provoca sinais clínicos e mortalidade semelhantes as cepas de linhagem 1a em equinos.

Também foram relatados casos clínicos em ruminantes e cervídeos, embora incomuns. Em muitos casos, apenas um único animal foi afetado. Ocasionalmente, alguns outros animais ficaram doentes ao mesmo tempo. As espécies mais afetadas foram ovelhas, alpacas, renas e cervos de cauda

Infecção pelo Vírus do Nilo Ocidental

branca, os quais apresentaram sinais neurológicos, que foram os primeiros sinais observados no animal. No entanto, uma síndrome prodômica de febre, anorexia e depressão foi relatada em uma alpaca; a febre desapareceu quando os sinais neurológicos apareceram. A morte súbita sem sinais clínicos anteriores foi vista em uma rena. Outra rena teve diarreia durante 1-2 semanas antes do início dos sinais neurológicos. A maioria dos animais afetados morreram, mas uma alpaca recuperou-se de tremores de cabeça suaves e ataxia. A morte geralmente ocorre dentro de 1-2 dias, particularmente em renas, mas alguns animais estavam doentes por vários dias a uma semana. Ovelhas infectadas experimentalmente não desenvolveram sinais sistêmicos, mas algumas ovelhas gestantes sofreram aborto, com cordeiros mortos, ou deram origem a cordeiros que morreram logo após o nascimento.

Os sinais neurológicos, às vezes são acompanhados de outros sinais clínicos, foram relatados em casos clínicos raros em filhotes de cães e de lobo. Em um cachorro, os primeiros sinais foram episódios de rolamento descontrolado, que rapidamente avançaram para tremores generalizados, ataxia e febre intermitente. Outros sinais neurológicos relatados em cães foram diminuição da propriocepção consciente, marcha rígida, dor cervical, parestesia, depressão, atrofia muscular e inclinação da cabeça. Febre, inapetência, descarga oculonasal, conjuntivite, salivação excessiva, polidipsia, diarreia, dor abdominal, miocardite, dispnéia e poliartrite também foram relatados. As infecções assintomáticas parecem ser comuns, e somente miopatia recorrente leve foi relatada em cães infectados experimentalmente. A descarga oculonasal, vômitos, anorexia e letargia, que progrediram para a ataxia, foram relatados em um filhote de lobo de 4 meses. Este animal morreu 24 horas após o início dos sinais neurológicos. O vírus do Nilo Ocidental também foi isolado do cérebro de um gato com sinais neurológicos. Os gatos infectados experimentalmente estavam letárgicos transitoriamente e tinham febre intermitente, mas os sinais neurológicos não foram vistos.

Os casos em outros animais também foram caracterizados principalmente por sinais neurológicos ou morte súbita, com sinais sistêmicos em alguns casos. Alguns esquilos infectados apresentam andar em círculos e movimentos mastigatórios, assim como letargia e ataxia, ou mesmo morte súbita. Incoordenação, tremores e inclinação da cabeça foram relatados em um de dez esquilos raposa (*Sciurus niger*) infectados experimentalmente; os outros nove esquilos permaneceram assintomáticos. A paraparesia aguda foi a apresentação em um urso polar senil em um zoológico, enquanto uma infecção fatal em uma foca-comum caracterizou-se por sinais neurológicos progressivos, inapetência e fraqueza, com diarreia e vômitos intermitentes e respiração laboriosa. Tremores e espasmos foram vistos em outra foca-comum de cativeiro por quatro dias, mas este animal se recuperou. A morte súbita ocorreu em uma baleia orca que teve bacteremia e septicemia secundária fulminante, associada a encefalite primária pelo VNO. O vírus do Nilo Ocidental também foi suspeitado como causa de depressão,

letargia, anorexia parcial e ptose labial em dois rinocerontes indianos durante um surto de VNO em um zoológico, ambos os animais se recuperaram. Infecções em alguns ratos, hamsters e macacos rhesus infectados experimentalmente foram caracterizados por encefalite fatal. Os suínos infectados experimentalmente permaneceram assintomáticos.

Répteis

Em jacarés, os sinais clínicos incluíram anorexia, letargia, fraqueza e sinais neurológicos, incluindo tremores, falta de resposta aos estímulos externos, reflexos lentos, inclinação da cabeça, anisocoria e opistótono. Alguns jacarés não conseguiam submergir e paravam em áreas secas da baía, apresentavam paralisia de membros posteriores ou nadavam para um lado ou em círculos. Os animais geralmente morrem 24-48 horas após o início dos sinais clínicos. Uma forte associação entre a infecção por VNO e lesões cutâneas proliferativas linfocíticas também foi relatada nesta espécie.

Sinais neurológicos em um crocodilo naturalmente infectado também foi vinculado ao VNO. A doença fatal já foi relatada em cobras. Algumas cobras morreram subitamente, enquanto outras apresentaram agressão e imobilidade incomuns da parte caudal do corpo, ou fraqueza e caquexia, que pode ter sido causada pela inapetência.

Lesões Post Mortem

Aves

Uma ampla variedade de lesões macroscópicas e microscópicas, muitas vezes inespecíficas, foram relatadas em aves. Algumas aves podem estar magras ou caquéticas, mas outras estão em boas condições corporais. As lesões macroscópicas mais comuns, além de caquexia e desidratação, são hemorragias, petéquias e congestões em vários órgãos. Esplenomegalia, hepatomegalia, palidez do miocárdio e consistência diminuída do fígado, baço ou rim também foram observados em várias espécies. Vários relatos descrevem a atrofia cerebral e malácia em aves de rapina. As lesões macroscópicas parecem ser mínimas ou ausentes em algumas aves infectadas, incluindo alguns psitacídeos. Nenhuma lesão macroscópica parece ser patognomônica para o VNO e as lesões relatadas não são consistentes entre as espécies, mesmo quando as aves pertencem à mesma família. O número limitado de amostras de algumas espécies pode contribuir para a aparente alta variabilidade nas lesões graves.

Foram detectadas lesões histopatológicas na maioria dos órgãos, mas na maioria das famílias de aves, as lesões geralmente são concentradas no SNC (encefalite), coração, baço, fígado e rim. Os achados frequentemente relatados incluem infiltrados linfoplasmocitário e histiocitário, degeneração e necrose celular e hemorragias. O padrão e a gravidade das lesões microscópicas variam com as espécies do pássaro e o tempo que estava doente. Nos pássaros que vem a óbito rapidamente, as lesões podem ser agudas e apresentarem reações inflamatórias mínimas. As aves que estiveram doentes, como aves de rapina, podem ter lesões

crônicas, incluindo lesões no SNC. As lesões graves do SNC nem sempre são encontradas em aves com sinais neurológicos.

Mamíferos

As lesões macroscópicas são incomuns em equinos. Se elas ocorrem, geralmente são limitadas a pequenas áreas multifocais de descoloração e hemorragia na medula espinhal, tronco encefálico e mesencéfalo. As meninges podem estar congestionadas em casos agudos. Hemorragias nas meninges também foram descritas. As lesões macroscópicas em tecidos diferentes do SNC são incomuns. As lesões histopatológicas são caracterizadas por poliomeningoencefalite linfocítica ou histiocítica com manguito perivascular de células mononucleares, degeneração neuronal, neuronofagia e gliose focal. Estas lesões são particularmente evidentes no tronco cerebral inferior e na medula espinhal, e também podem ocorrer no mesencéfalo. São menos comuns nas corticais do cérebro e cerebelo. Foi observada miocardite leve não suprativa, hemorragias dispersas na medula renal e depleção linfóide do baço em alguns cavalos.

Poucas ou nenhuma lesão macroscópica foram relatadas na maioria dos outros mamíferos, incluindo renas, esquilos, ovelhas e alpacas. Em uma ovelha, foram encontrados focos hemorrágicos e malácias multifocais na medula espinhal lombar. Um lobo apresentava caquexia, com exsudato nasal mucoide, e sangue coagulado foi encontrado no lúmen do intestino delgado e grosso. Este animal também teve lesões vasculares nos rins e, em menor grau, no córtex cerebral. O fígado, que estava ligeiramente aumentado, amarelo e friável; A lipidose hepática foi parcialmente atribuída à anorexia. Em uma foca-comum, as lesões macroscópicas incluíram diminuição da espessura da gordura e hiperemia do tronco encefálico e dos vasos sanguíneos da medula espinhal. Nos mamíferos, lesões histológicas no SNC geralmente se assemelhavam às observadas em equinos. A miocardite linfocítica e necrótica, inflamação granulomatosa dos rins, necrose das células epiteliais tubulares renais, pancreatite, sinovite (poliartrite) e necrose hepática aguda, moderada, difusa também foram relatada em cães afetados. Foi observada miocardite linfocítica leve a moderada, necrose de miocárdio e hepática focal leve em alguns esquilos.

Répteis

Durante um surto em jacarés, corpos gordurosos de tamanho moderado e aproximadamente 3-5 ml de líquido amarelo transparente foram encontrados na cavidade celomática. O fígado estava com manchas vermelho a amareladas e ligeiramente aumentado, com bordas arredondadas. Áreas avermelhadas também foram observadas no baço e no miocárdio.

Testes Diagnósticos

As infecções por VNO podem ser diagnosticadas isolando o vírus, detectando antígenos virais ou RNA, ou usando métodos sorológicos. A utilidade das várias técnicas

varia com o nível de replicação do vírus no hospedeiro. Nos equinos, a viremia é de curta duração e baixa, e os casos clínicos geralmente são confirmados por sorologia, ou pela detecção de VNO no cérebro e na medula espinhal na necropsia. Tanto a sorologia como os testes para detectar o vírus são úteis em aves vivas, com a ressalva de que a quantidade de vírus pode variar entre as espécies aviárias. Há informações limitadas sobre outros animais; No entanto, a replicação do vírus parece ser generalizada em jacarés afetados, enquanto a viremia parece ser baixa em ruminantes.

O isolamento do vírus do Nilo Ocidental pode ser usado para o diagnóstico, especialmente quando a doença é suspeitada em uma espécie que não era conhecida como susceptível. O VNO é muitas vezes recuperado em células de rim de macaco verde africano (Vero) ou células de rim de coelho (RK-13). Linhagens de células de mosquito e ovos de galinha embrionários também podem ser usados. A identidade do vírus pode ser confirmada por testes como imunofluorescência ou RT-PCR. Em aves, o VNO é encontrado às vezes no sangue e muitas vezes pode ser isolado do SNC e órgãos principais (coração e fígado) na necropsia. Este vírus também foi recuperado do plasma e de vários tecidos em jacarés afetados. Em um foco, os títulos virais foram relatados como sendo maiores no fígado de jacarés do que no SNC. Nos equinos, o VNO é difícil de ser isolado do sangue, mas às vezes pode ser encontrado no cérebro e na medula espinhal na necropsia. As desvantagens para o isolamento do vírus são que consome muito tempo, exige a contenção de biossegurança de nível 3 (BL 3) e não está amplamente disponível em laboratórios de diagnóstico.

Os ensaios de RT-PCR são valiosos tanto em testes *ante-mortem* quanto em *post mortem* em aves. Em algumas aves vivas, este teste pode ser capaz de detectar o RNA do vírus do Nilo Ocidental em swab oral e cloacal e/ou amostras de soro. O RNA viral também foi encontrado em amostras de plasma de jacarés doentes. Nos cavalos, a RT-PCR é mais útil com amostras de cérebro e medula espinhal coletadas em necropsia. Embora o RNA viral possa às vezes ser encontrado no sangue de cavalos infectados de modo sub-clínico, geralmente desaparecem quando os sinais neurológicos aparecem. Além disso, a RT-PCR tem sido utilizada para diagnosticar infecções por VNO em outras espécies animais. Alguns ensaios comerciais podem não detectar vírus da linhagem 2.

Vários testes podem ser usados para detectar antígenos de VNO. A imunohistoquímica é frequentemente usada em amostras de tecido coletadas em necropsia. O SNC equino não contém grandes quantidades de vírus e a imunohistoquímica pode detectar alguns animais, mas não todos, infectados. Em contraste, este teste pode detectar antígenos em órgãos múltiplos, bem como o SNC, em jacarés e algumas espécies de aves. Um estudo descobriu que o baço, fígado, rim e duodeno continham antígenos em quase todos os corvos infectados na natureza. Os testes ELISA de captura de antígeno também podem ser usados para encontrar antígenos em tecidos aviários; No entanto, eles não são úteis em equinos, pois têm níveis muito baixos de vírus. Um

Infecção pelo Vírus do Nilo Ocidental

ensaio de vareta de captura de antígeno é valioso para testes rápidos de swabs orais ou cloacais de aves vivas e homogeneizados de tecido de aves mortas. O ELISA de captura de antígeno e o teste varera de captura de antígeno também são usados para vigilância de mosquitos. Reações cruzadas podem estar intimamente relacionados a flavivírus em testes de antígenos.

Testes sorológicos para VNO incluem vários ELISAs, inibição de hemaglutinação (HI), ensaios de neutralização de vírus (neutralização por redução de placa ou teste PRN) e outros testes. Reação cruzada intimamente relacionada a anticorpos contra flavivírus, são detectados pelos testes ELISA, HI e alguns outros, mas podem ser distinguidos com o teste PRN. Este teste também é usado para confirmar ELISAs positivos ou equivocados em equinos. Uma desvantagem para o teste PRN é que ele deve ser realizado em um laboratório BL 3 e não está disponível em todos os laboratórios de diagnóstico. Testes sorológicos são particularmente valiosos em equinos vivos, onde são frequentemente usados para diagnosticar casos clínicos. Um aumento de quatro vezes maior ou aumento gritante de anticorpos específicos do VNO no soro, a detecção de IgM específica em líquido cefalorraquidiano (CSF) ou a detecção de IgM específica no soro confirmado por IgG específica na mesma amostra ou em uma amostra posterior são diagnósticos. Se os sinais clínicos não estiveram presentes até o tempo suficiente para que a IgG se desenvolva, a presença de IgM sozinha no soro é sugestiva. A sorologia também é valiosa em pássaros, bem como alguns mamíferos que não sejam equinos; No entanto, deve-se notar que alguns ELISAs só podem ser usados nas espécies para as quais eles foram padronizados. O histórico de vacinação deve ser considerado ao interpretar testes sorológicos em equinos e em algumas aves (por exemplo, gansos e condores da Califórnia).

Tratamento

Nenhum tratamento específico está disponível, mas os animais podem se recuperar por conta própria se receberem cuidados de suporte. O tratamento de apoio tem como objetivo reduzir a inflamação no SNC, prevenir lesões auto-infligidas, efeitos adversos de decúbito e fornecer nutrição e fluidos de suporte. A terapia é empírica e semelhante ao tratamento de outras causas de encefalomielite viral. Casos leves às vezes recuperam-se sem tratamento.

Controle

Notificação da doença

Os veterinários que se deparam ou suspeitam de uma infecção pelo vírus do Nilo Ocidental devem seguir suas diretrizes nacionais e/ou locais para relatar a doença.

Os casos de animais são um aviso de que os seres humanos podem estar em risco de transmissão pelo mosquito. Embora o vírus do Nilo Ocidental seja endêmico nos EUA, as infecções são relatáveis em muitos estados. Alguns estados exigem que todos os equinos com sinais de

encefalomielite sejam notificados. Em alguns países, as autoridades coletam aves mortas para a vigilância do vírus do Nilo Ocidental. Nos Estados Unidos, as agências estaduais e/ou de vida selvagem devem ser contatadas para obter informações sobre os programas atuais.

Prevenção

Vacinas comerciais estão disponíveis para equinos nos EUA e outros países, e para gansos em Israel. As vacinas às vezes são usadas "fora de bula" para proteger aves sensíveis (condores da Califórnia em perigo) ou outras espécies.

Os repelentes tópicos podem reduzir o risco durante a estação dos mosquitos. Os repelentes devem ser aprovados para a espécie; Os produtos que são seguros em uma espécie (inclusive humanos) às vezes podem ser tóxicos em outros. Alojando espécies suscetíveis no interior de instalações ou em celeiros blindados, gaiolas ou outras áreas selecionadas também podem diminuir as picadas dos mosquitos. Mosquiteiros podem ser úteis em celeiros, pois os mosquitos não são fortes voadores. Inseticidas ou armadilhas de mosquitos também podem ser usadas. Áreas em torno de celeiros e pastagens devem ser mantidas livres de ervas daninhas, fezes e outros materiais orgânicos que podem abrigar mosquitos adultos. A água parada ou estagnada deve ser eliminada para evitar a reprodução. Os tanques de água e os baldes devem ser limpos pelo menos uma vez por semana, e os recipientes (vasos de flores e pneus usados) devem ser removidos ou esvaziados de água. Em algumas áreas, as lagoas podem ser abastecidas com peixes mosquitos (*Gambusia affinis*), que se alimentam de larvas de mosquitos. Os inconvenientes das medidas de controle contra os mosquitos, como a habitação interna, podem ser pesados contra o risco de infecção em cada espécie. Por exemplo, algumas espécies de aves são altamente suscetíveis, mas casos em cães, gatos e ovelhas são raros. Em algumas áreas, as agências realizam programas de redução de mosquitos usando larvicidas, adulticidas e outras medidas para reduzir as populações de mosquitos.

Outras medidas, como quarentena dos animais infectados, podem ser úteis em espécies suspeitas ou conhecidas de transmitir o vírus horizontalmente. Carnívoros e onívoros não devem ser autorizados a comer qualquer carne que possa estar contaminada. Um surto ocorreu em jacarés que haviam sido alimentados com carne de cavalos infectada. Os tecidos de alguns pássaros também são conhecidos por conter altos níveis de vírus.

Morbidade e Mortalidade

Os casos clínicos causados pelo VNO costumam ocorrer sazonalmente. As aves são afetadas principalmente no verão até o final do outono (EUA), e o pico de casos em equinos ocorre no final do verão e no outono (EUA). Surtos ocasionais podem ser observados quando os mosquitos estão ausentes, em espécies que podem transmitir o vírus horizontalmente. Nos Estados Unidos, ocorreu um surto entre os corvos durante o inverno. Os isolados de VNO diferem em sua virulência para aves, e apenas alguns vírus causam

doenças graves ou a morte. Diferentes padrões de doenças foram relatados entre as espécies aviárias nos hemisférios oriental e ocidental.

Aves da América do Norte

Com pequenas exceções (alguns animais individuais em jardins zoológicos), aves no Hemisfério Ocidental foram expostas pela primeira vez ao VNO em 1999. Algumas populações de aves selvagens da América do Norte apresentaram altas taxas de mortalidade. Corvidos foram severamente afetados. No geral, o número de corvos nos EUA caiu em cerca de 30%, com reduções muito maiores em algumas áreas localizadas. Os declínios também foram medidos em populações de gaio-azul (*Cyanocitta cristata*). Tetrazes também são altamente suscetíveis, e algumas populações locais dessas aves foram gravemente afetadas. Quase todos os pássaros reprodutores morreram em algumas áreas. Na bacia do rio Powder de Montana e Wyoming, a taxa mínima de mortalidade por infecção pelo VNO em tetraz-cauda-de-faisão foi de 2-13% entre 2003-2005, e a taxa de mortalidade máxima possível foi de 8-29%. Em aves de rapina, um estudo estimou que a taxa de mortalidade anual das infecções por VNO era de 7 a 15%. Outras populações afetadas incluíram tordo americano, pássaro azul do leste, titmices tufados, pardais domésticos, curuíra, tentilhões de casa e savacu, que declinaram após epidemias intensas ou por longos períodos. Em alguns casos, o número de aves caiu em todo o seu território; Em outros, as diminuições foram regionais. Com o tempo, algumas espécies (corvos, gaio-azul e coruíra) aparentemente se recuperaram ou estão se recuperando; Outras populações permaneceram menores do que o normal. Em contraste, a abundância de alguns pássaros não parece ter sido afetada pelo VNO. Embora algumas dessas espécies não afetadas possam não ser muito suscetíveis ao VNO, isso não é necessariamente verdadeiro em todos os casos. Por exemplo, uma população selvagem de cardeais do norte mostrou-se afetada pelo vírus, embora esta população como um todo parece ser resistentes e não reduziram. O VNO também pode afetar algumas faixas etárias mais do que outras. Parece causar mortalidade significativa em pintainhos brancos de pelicanos brancos na América do Norte, embora os adultos não sejam gravemente afetados.

Nos jardins zoológicos e nos centros de reabilitação, o VNO afetou uma grande variedade de espécies aviárias. Durante um foco em um zoológico de Nova York, a taxa geral de morbidade entre aves infectadas foi estimada em 14%; Foi maior entre as espécies encontradas no hemisfério ocidental (20%) e do que as espécies indígenas do hemisfério oriental (5%). Nesse surto, a taxa de morbidade foi alta em corvidos, corujas e pinguins, mas apenas 9% das aves infectadas foram afetadas. A maioria dos casos clínicos terminou na morte; A taxa de fatalidade foi de 69% no geral, e na maioria dos pedidos, atingiu 100%. Uma taxa de mortalidade elevada também foi relatada durante um surto nos jardins zoológicos do Kansas: apenas uma das 11 aves afetadas, um grou canadense, sobreviveu. Entre as aves de

rapina, as infecções sintomáticas foram relatadas em falconiformes e corujas. Taxas de mortalidade amplamente variáveis foram relatadas entre corujas em centros de reabilitação, com algumas espécies com taxas de mortalidade superiores a 90%, enquanto outras não sofreram óbitos.

Dentre as aves domésticas, os jovens gansos parecem ser particularmente suscetíveis e foram afetados nos hemisférios ocidentais e orientais. No Israel, a doença foi relatada em gansos de 3 a 8 semanas de idade, com taxas de morbidade e mortalidade de aproximadamente 40%. Durante um surto no Canadá, a taxa de mortalidade foi de 25% em gansos de 6 semanas de idade, mas gansos de 15 meses de idade e 5 anos de idade soroconverteram sem sinais clínicos. Em infecções experimentais, até 50 a 75% dos gansos podem morrer. Não se pensa que os patos sejam altamente suscetíveis; No entanto, um surto entre os patinhos de zuro americano (*Aythya affinis*) de cativeiro, resultou em mortalidade de 70%. Durante outros surtos, as taxas de morbidade e mortalidade foram 100% em faisões do Nepal, e a taxa de mortalidade foi de 25% em perdizes de chukar. Da mesma forma que os gansos, as perdizes jovens e os faisões parecem ser mais suscetíveis à doença. Em contraste, as galinhas e perus jovens e velhos são infectados de forma assintomática.

Um número limitado de espécies de aves tem sido experimentalmente infectado com cepas norte-americanas do VNO. Esses estudos demonstram que a suscetibilidade varia muito entre as espécies aviárias. Taxas de mortalidade até 100% foram relatadas em corvos americanos (*Corvus brachyrhynchos*), pegas (*Pica hudsonia*), gaivotas de Delaware, tentilhões domésticos e tetraz cauda de faisão. A mortalidade foi de 75% em galo-azul (*Cyanocitta cristata*), 53% em corvos de peixes (*Corvus ossifragus*), 16% em pardais domésticos e 0% em andorinha-de-dorso-acanelado (*Petrochelidon pyrrhonota*) de penhasco. Além das espécies, os fatores que podem afetar a gravidade da doença incluem imunidade pré-existente ao VNO, condições coexistentes e saúde geral, e possivelmente a via de exposição.

Aves da América do Sul e Central

Poucos estudos detalhados foram realizados sobre a mortalidade entre aves na América do Sul e Central, no México e no Caribe. No geral, acredita-se que essas aves foram menos afetadas do que as aves na América do Norte.

Aves do Hemisfério Oriental

Em áreas onde o VNO tem sido endêmico por décadas, a prevalência de infecção em aves selvagens varia de 10% a mais de 50%. Enquanto os surtos foram relatados entre os gansos domesticados no hemisfério oriental, geralmente houve apenas relatos esporádicos de mortes em aves selvagens, e não foram relatados grandes eventos de mortalidade. É incerto se isso está relacionado à virulência dos vírus que circulam nesta região, menor susceptibilidade ao hospedeiro (incluindo imunidade de exposição repetida), redução de transmissão/amplificação ou falta de vigilância. No entanto, um vírus de linhagem 2 recentemente introduzido na Europa Central afetou um número

significativo de aves de rapina selvagens e em cativeiro. As espécies conhecidas como susceptíveis a este isolamento incluem falcões (*Accipiter nisus*), açor (*Accipiter gentilis*) e falcão-gerifalte (*Falco rusticolus*). Aves necropsiadas de várias espécies também foram diagnosticadas com VNO nesta área. O mesmo vírus foi isolado de uma pomba rola turca morta na Itália, durante um surto de mortalidade em pombas rola turca e outras espécies, incluindo melros pretos. Outros vírus da linhagem 1a ou 2 também foram encontrados ocasionalmente em aves doentes ou mortas. Por exemplo, os vírus da linhagem 1a mataram aves de rapina na Espanha, e um vírus da linhagem 1a foi detectado em uma pega morta e um pardal moribundo com torcicolos e tremores durante um surto de VNO na França. Nenhuma mortalidade incomum foi observada em aves durante o último surto, mas não foram realizados exames sistemáticos das populações das aves.

Algumas espécies europeias demonstraram ser suscetíveis a doenças após a inoculação experimental. As perdzices de pernas vermelhas infectadas com dois vírus da linhagem 1 europeus apresentaram taxas de mortalidade de 30% ou 70%. Tanto a linhagem 1 quanto os vírus europeus da linhagem 2 causaram doenças e algumas mortes em falcões infectados experimentalmente, com ambos os vírus causando um quadro clínico similar. Em um estudo, a doença foi fatal em um terço dos falcões inoculados com uma linhagem austríaca 2. Em outros experimentos com aves europeias, as taxas de mortalidade foram de 0 a 25% em pardais domésticos inoculados com isolados de VNO da Itália ou Espanha, 33% em corvos selvagem em avançado estado de autólise, inoculados com um vírus linhagem 1 isolado de um equino da França, e 100% em corvos selvagens em avançado estado de autólise inoculados com isolados de linhagem 1 aviária (Cegonha) do Israel.

Equídeos

Entre os mamíferos domesticados, os surtos pelo Vírus do Nilo Ocidental ocorrem principalmente em equídeos. Muitas infecções em equinos são assintomáticas. Embora as taxas de soroprevalência variem muito entre os estudos (e a reatividade cruzada com outros flavivírus pode ser motivo de preocupação), mais de 90% dos cavalos são soropositivos em algumas partes da África. Durante os surtos, estima-se que 10-43% dos cavalos infectados desenvolveram sinais neurológicos. A taxa de letalidade relatada varia de 23% a 57%. Esta é aproximadamente 30-40% nos EUA e foi de 30% durante um surto de linhagem 2 na Hungria. Embora alguns cavalos que se recuperem sequelas neurológicas, estima-se que aproximadamente 80-90% (60-100% em estudos individuais) retornem à função completa. Tal como acontece com outras espécies, o impacto em cavalos parece ter sido maior na América do Norte do que em outras partes das Américas.

Ruminantes e outros animais

Bovinos são raramente afetados pelo VNO, embora os animais soropositivos sejam relativamente comuns em algumas regiões. Alguns casos clínicos foram relatados em ovelhas, alpacas e renas, mas mesmo na América do Norte, os

sinais clínicos foram limitados a um ou poucos animais no rebanho. No entanto, cerca de 26% dos camelos, 20% de ovelhas, 18% de cabras e 6% de bovinos na Nigéria apresentaram anticorpos no teste HI, enquanto 29% dos camelos em Marrocos foram confirmados como soropositivos por neutralização de vírus (44 % Foram soropositivos por HI). Na região de Astrakhan da Rússia, os anticorpos foram confirmados por neutralização de vírus em pequenas quantidades de bovinos, ovinos, suínos e camelos; Em todas as espécies, a taxa de soroprevalência foi inferior a 6,5% por HI e inferior a 5% por neutralização do vírus. Da mesma forma, menos de 1% do gado na Croácia, <1% a 6% do gado na Bielorrússia e 1% das ovelhas no leste da Eslováquia foram soropositivos. Um estudo relatou que 4% do gado e 1% de ovelhas na Turquia possuíam anticorpos, enquanto um relato do norte da Turquia encontrou anticorpos em 3% de cabras e nenhum em bovinos, ovelha ou búfalo. As infecções sintomáticas não foram relatadas em suínos, mas aproximadamente 3-10% de suínos domesticados na Índia, 3% de suínos domesticados no Nepal, 3% de suínos na Espanha e 22% de suínos selvagens na Flórida, Geórgia e Texas eram soropositivos.

Cães e gatos

Apenas casos clínicos raros foram relatados em cães e gatos, e eles desenvolvem poucos ou nenhum sinal clínico após a infecção experimental. No entanto, infecções assintomáticas podem ser comuns, já que um número significativo de cães e gatos tem anticorpos contra o VNO. A soroprevalência entre cães foi de 8 a 37% na África do Sul, 38% na Turquia, 5% em Xangai, China e 2-56% em áreas localizadas dos EUA. Em duas pesquisas de estudos norte-americanos, as taxas de soroprevalência foram 9-10% em gatos, enquanto outro estudo dos EUA não detectou anticorpos entre 12 gatos. Em Xangai, China, 15% dos gatos tinham anticorpos.

Mamíferos silvestres

Anticorpos também foram relatados em muitas espécies de mamíferos selvagens, e infecções podem ser comuns em membros de algumas espécies. Nos Estados Unidos, até 63% dos cangambás, até 46% dos guaxinins e até 49% dos esquilos em algumas áreas podem ter anticorpos contra o VNO. Na Espanha, os anticorpos contra VNO ou flavivírus intimamente relacionados foram detectados por ELISA em 13% de javalis e 20% de raposas vermelhas (*Vulpes vulpes*). Apenas algumas das aproximadamente 650 amostras também puderam ser analisadas por neutralização de vírus, mas 43% de 21 amostras de javali selvagem e uma amostra analisada a partir de uma raposa encontraram anticorpos. As altas taxas de soroprevalência também foram relatadas em um estudo recente de lêmures selvagens em Madagascar. A susceptibilidade da maioria das espécies ao VNO é desconhecida, mas casos clínicos ocasionais foram relatados em uma grande variedade de espécies nos jardins zoológicos. Os esquilos podem ser especialmente suscetíveis. Em algumas regiões, os esquilos doentes e mortos foram vistos durante

períodos de alta atividade de VNO, e a taxa de morbidade em raposas infectadas experimentalmente foi de 10%.

Taxa de letalidade em mamíferos, exceto equinos

Uma vez que um mamífero desenvolve sinais neurológicos, a taxa de letalidade é alta. A maioria dos animais clinicamente afetados, que incluíram ovelhas, alpacas, renas, cachorros, gatos, lobos, veados e ursos, morreram, embora uma alpaca com sinais neurológicos relativamente leves se recuperou. Ambos os rinocerontes afetados em um zoológico e uma das duas focas também se recuperaram.

Répteis

Entre os répteis, a doença foi relatada apenas em jacarés, um lagarto e serpentes infectadas experimentalmente. Em uma fazenda de jacarés dos EUA com mais de 10 mil animais, 250 jacarés morreram em um surto em um ano e mais de 1.000 morreram no ano seguinte. Os jacarés jovens foram mais severamente afetados do que os adultos.

Infecções em Humanos

Período de Incubação

O período de incubação é de aproximadamente 2 a 14 dias. É relatado que é mais longo em pacientes transplantados do que em pessoas que não são imunocomprometidas.

Sinais Clínicos

A doença humana foi classificada em duas formas: a febre do Nilo Ocidental, que é uma doença semelhante à da gripe e a doença neuroinvasiva do Nilo Ocidental, que engloba todos os casos com sinais neurológicos. Muitas infecções pelo VNO são assintomáticas.

A febre do Nilo Ocidental é a forma mais comum da doença. Esta forma se assemelha à gripe, e é caracterizada por febre, mal-estar, fraqueza, dor de cabeça e dores no corpo. Anorexia, linfadenopatia, náuseas, diarreia, vômitos, dor de garganta e conjuntivite podem ser observados em alguns pacientes. Uma erupção cutânea eritematosa, não pruriginosa, macular, papular ou morbiliforme ocasionalmente se desenvolve no pescoço, tronco, braços ou pernas. A maioria das infecções sem agravamentos se resolve em 2 a 6 dias, mas em alguns casos graves, o cansaço persistente pode durar um mês ou mais.

Embora muitos casos de febre do Nilo Ocidental sejam leves, também houve relatos de doença grave, e a morte é possível, embora rara. Nos Estados Unidos, a febre fatal do Nilo Ocidental ocorreu principalmente em pacientes idosos, que frequentemente apresentavam más condições de saúde. Na maioria dos casos, a doença parece ter exacerbado ou precipitado uma condição médica ruim, resultando em morte por infarto agudo do miocárdio, arritmia cardíaca, insuficiência respiratória, acidente vascular cerebral, câncer

ou outras condições. A morte foi muitas vezes resultante das complicações cardíacas ou respiratórias.

Poucos pacientes com febre do Nilo Ocidental desenvolveram doença neuroinvasiva do Nilo Ocidental. Esta forma pode ser grave e, em alguns casos, é uma ameaça à vida. Três síndromes - encefalite, meningite e paralisia flácida aguda - são vistas. Os sintomas de mais de uma síndrome geralmente ocorrem no mesmo paciente. A meningite do Nilo Ocidental é caracterizada por febre, dor de cabeça, pescoço rígido e fotofobia. Os pacientes com encefalite do Nilo Ocidental apresentam alterações na consciência, desorientação e /ou sinais neurológicos focais, que podem incluir ataxia, incoordenação, tremores, movimentos involuntários e sinais que se assemelham à doença de Parkinson (rigidez, instabilidade postural e bradicinesia). Os sinais simultâneos de meningite são comuns e podem ocorrer convulsões ou coma. Alguns pacientes que se recuperam apresentam disfunção neurológica persistente.

Paralisia flácida aguda (às vezes chamada poliomielite do Nilo Ocidental) é vista em alguns pacientes. A paralisia, que se parece com a poliomielite, aparece de repente e progride rapidamente, geralmente atingindo um platô em poucas horas. É tipicamente assimétrico e pode afetar um ou mais membros, muitas vezes as pernas. Os membros enfraquecidos ficam mais escuros do que o normal no pico da paralisia. Esta síndrome pode ser acompanhada de dores musculares na parte inferior das costas e /ou anormalidades na função da bexiga e do intestino. Alguns pacientes desenvolvem dificuldade respiratória, que pode exigir ventilação mecânica. As funções sensoriais geralmente são normais ou minimamente afetadas. Alguns pacientes com paralisia flácida têm sinais prodrômicos de febre do Nilo Ocidental, às vezes com sinais de meningite ou encefalite; No entanto, muitos pacientes são assintomáticos antes do início da paralisia. No final da doença, os músculos podem ficar atrofiados. A recuperação é altamente variável: alguns pacientes se recuperam completamente em semanas, enquanto outros permanecem paralisados.

As anormalidades dos nervos cranianos em pacientes com doença neuroinvasiva podem resultar em fraqueza facial, tonturas, vertigem ou nistagmo. Rabdomielite, miosite, polirradiculite e outras síndromes também foram observadas. Muitas pessoas se queixam de visão borrada ou prejudicada e fotofobia; Síndromes oculares relatadas incluem coriorretinite, uveíte, vitrite e neurite óptica.

Outras síndromes ocasionalmente foram relatadas. A miocardite, pancreatite, orquite e hepatite fulminante são incomuns, mas foram observadas em alguns surtos. Uma síndrome hemorrágica com risco de vida ocorreu em alguns casos do Nilo Ocidental na África e foi relatada em um paciente nos EUA. A doença renal aguda foi observada em alguns pacientes com encefalite do VNO. Possíveis associações entre doença neurológica do Nilo Ocidental e doença renal crônica também foram sugeridas por alguns autores, mas a causa continua a ser confirmado.

Testes Diagnósticos

Em seres humanos, as infecções do vírus do Nilo Ocidental são frequentemente diagnosticadas por sorologia. Os testes sorológicos utilizados em humanos incluem ELISA, um imunoenensaio de fluorescência com base em microesferas (MIA), teste de neutralização de redução de placa (PRN), imunofluorescência indireta (IFA) e inibição de hemaglutinação (HI). Os critérios diagnósticos incluem um título ascendente ou a presença de IgM no soro ou líquido cefalorraquidiano (LCR). No soro, as IgM anti-VNO podem ocasionalmente persistir por mais de um ano. IgM de soro é, portanto, sugestiva de infecção recente, mas não definitiva. Como nos animais, reações cruzadas com flavivírus, que são intimamente relacionados (febre amarela, encefalite japonesa, encefalite de St. Louis ou vírus da dengue) em alguns testes sorológicos. As reações positivas em outros testes sorológicos podem ser confirmadas com o teste PRN, se disponível.

Vírus infecciosos, antígenos virais ou ácidos nucleicos podem às vezes ser detectados em tecidos humanos, LCR, sangue, urina e outros fluidos corporais. Este vírus geralmente pode ser encontrado no sangue de pacientes com febre do Nilo Ocidental nos primeiros dias após o início da doença. No entanto, a viremia geralmente desaparece antes do início dos sinais neurológicos em pacientes imunocompetentes, e o RNA viral é frequentemente ausente do soro de pacientes com doença neuroinvasiva. Nestes pacientes, os ácidos nucleicos podem ser detectados no LCR, utilizando testes RT-PCR, durante o estágio agudo dos sinais do SNC. A imunohistoquímica para detectar antígenos virais é usada principalmente em casos fatais, *post-mortem*. O isolamento do vírus requer a contenção de biossegurança de nível 3 e raramente é realizado.

Tratamento

Não existe um tratamento específico recomendado, além do cuidado de suporte, até hoje. Pode ser necessário cuidados intensivos e ventilação mecânica em alguns casos. Várias terapias, incluindo interferon, nucleotídeos anti-sense e imunoglobulinas intravenosas (imunização passiva) estão sendo testadas em ensaios clínicos. Embora alguns relatos de casos sugiram que alguns desses tratamentos podem ser promissores, maiores estudos ainda precisam ser feitos. Alguns medicamentos antivirais foram promissores *in vitro*, mas a maioria foi ineficaz quando testada em modelos animais ou administrada a humanos com doença grave. Triagem de novos medicamentos que podem inibir o VNO está em andamento.

Controle

Na maioria dos casos, as infecções pelo VNO podem ser evitadas prevenindo picadas de mosquito. As atividades ao ar livre devem ser limitadas quando os mosquitos estão ativos, particularmente durante o período máximo de picadas, ao anoitecer e ao amanhecer. Os repelentes de mosquitos devem ser usados. Calças longas e camisas de manga comprida são úteis; Roupas de malha fina

especializadas (revestimentos de cabeça de malha e casacos) também é útil. As medidas para reduzir as populações de mosquitos incluem a aplicação racional de adulticidas e larvicidas, bem como modificações ambientais, como o esvaziamento de recipientes que podem conter água parada. A vigilância em aves sentinelas, aves mortas e mosquitos pode ajudar a prever a exposição humana. As aves mortas ou doentes devem ser reportadas a agências de saúde, agricultura ou controle de mosquitos. Em alguns casos, apenas certas espécies ou grupos de aves, como corvídeos, podem ser testados para VNO. Os animais mortos nunca devem ser manipulados sem luvas e precauções sanitárias, pois fezes e fluidos corporais podem ser infecciosos em algumas espécies (e também podem conter patógenos diferentes do VNO).

Veterinários, reabilitadores de vida selvagem, biólogos de vida selvagem, trabalhadores de laboratório e outros devem praticar boa segurança e higiene ao manusear os tecidos ou aves, mamíferos, répteis e anfíbios que podem eliminar VNO em fezes, secreções orais ou urina. As membranas mucosas e a pele devem ser protegidas contra contato com materiais infecciosos, como tecidos ou secreções e excreções. Em algumas condições, a proteção respiratória pode ser necessária. Vestuário e luvas de proteção devem ser usados ao realizar necropsias.

Quando uma vacina humana pode estar disponível é incerto, mas algumas vacinas entraram ou completaram ensaios clínicos. Os produtos de sangue são testados para VNO em alguns países, para evitar casos associados a transfusão.

Morbidade e Mortalidade

As infecções pelo vírus do Nilo Ocidental geralmente ocorrem em seres humanos durante o tempo quente, quando os mosquitos estão ativos. Os surtos da doença do Nilo Ocidental parecem ser esporádicos, bem como geograficamente focais em sua distribuição, com mudanças de localidades de ano para ano. Alguns dos fatores que podem afetar a ocorrência de surtos incluem os padrões climáticos, o número e distribuição de mosquitos e a imunidade da população de hospedeiros amplificadores; No entanto, as interações desses fatores na produção de surtos provavelmente são complexas, e os surtos são difíceis ou impossíveis de prever.

A epidemiologia das infecções por VNO parece diferir entre as regiões geográficas, embora as diferenças na vigilância e nos testes diagnósticos também possam desempenhar um papel nessa percepção. Em algumas partes da África, parece haver relativamente pouca mortalidade nas pessoas. Embora a doença grave possa ocorrer, acredita-se que as pessoas tendem a se infectar quando crianças e são imunes no momento em que se tornam mais suscetíveis a doença neuroinvasiva quando adulto. Em muitas partes da Europa, o padrão usual de epidemiologia foi o de surtos ocasionais e auto limitantes que afetam muitas poucas pessoas. Muitos e mais graves surtos também são relatados ocasionalmente. Por exemplo,

Infecção pelo Vírus do Nilo Ocidental

cerca de 200 casos de doença neuroinvasiva foram relatados durante um surto na Grécia em 2010. Este e outros surtos recentes, juntamente com a evidência de que alguns vírus podem ter se tornado endêmicos, levaram à sugestão de que a epidemiologia das infecções pelo VNO pode estar mudando na Eurásia. Na América do Norte, grande número de casos de febre do Nilo Ocidental e muito menos casos de doença neuroinvasiva foram observados: mais de 13.000 casos de febre do Nilo Ocidental foram relatados ao CDC (Centro de controle e prevenção de doenças) entre 2002 e 2006. Com base no padrão de infecções na América do Norte até agora, incluindo um pico no número de casos em 2002-2003, seguido de declínios, e seguido de, outro aumento em 2012, surtos periódicos e epidemias podem ser esperadas no futuro. Surpreendentemente, muito menos casos clínicos ou óbitos foram relatados na América Central e do Sul. A razão para isso é desconhecida; No entanto, podem envolver imunidade protetora e/ou reações cruzadas com flavivírus, a ocorrência de isolados com diminuição da virulência, vigilância e diagnóstico reduzido ou outras causas. Nas áreas onde a dengue está presente, algumas infecções pelo VNO podem ser mal diagnosticadas como esta doença.

A maioria das infecções humanas com VNO são assintomáticas. Aproximadamente 20% dos infectados em surtos recentes nos EUA, Europa e Israel desenvolveram a febre do Nilo Ocidental e menos de 1% apresentaram doença neuroinvasiva do Nilo Ocidental. A doença neuroinvasiva é mais provável de ocorrer em pessoas com mais de 50 anos de idade e pacientes imunocomprometidos. Em um estudo de Dakota do Norte, o risco variou de 1 em 54, em pessoas com mais de 65 anos, para 1 em mais de 1.200 em indivíduos jovens de baixo risco. Um estudo de Ohio estimou aproximadamente 1 caso de doença neuroinvasiva para cada 4.000 crianças infectadas, 154 adultos infectados com menos de 65 anos ou 38 adultos infectados com mais de 65. Os receptores de transplantes de órgãos são estimados em 40% de chance de desenvolver doença neuroinvasiva. Doenças concomitantes como diabetes e síndromes auto-imunes também estão associadas a sinais clínicos mais graves.

As taxas de letalidade relatadas durante os surtos variaram de 3% a 15%, mas a taxa de mortalidade do caso varia com a forma da doença. A febre do Nilo Ocidental é tipicamente auto limitante, e muitos casos são leves. No entanto, doenças mais graves também foram relatadas, e as mortes são possíveis, embora incomuns. Em uma análise recente dos casos nos EUA, aproximadamente 0,2% dos casos de febre do Nilo Ocidental relatados ao CDC entre 2002 e 2006 foram fatais. (os casos mais brandos parecem ser subdiagnosticados e provavelmente estejam sub-representados neste banco de dados). Dos casos fatais, 78% ocorreram em pacientes com idade superior a 70 anos. Muitos pacientes afetados apresentaram baixas condições de saúde e a maioria dessas mortes resultou da exacerbação ou precipitação dessas doenças, de forma semelhante aos efeitos da gripe sobre os idosos. Para a doença

neuroinvasiva do Nilo Ocidental, a taxa geral de letalidade é de aproximadamente 10%. A morte é mais provável em pacientes mais velhos; Foram observadas taxas de letalidade de 15-29% em pessoas com mais de 70 anos de idade. Alguns pacientes com doença neuroinvasiva podem sofrer uma morbidade substancial a longo prazo após a recuperação da síndrome aguda. Os pacientes com encefalite têm prognóstico ruim e sequelas de longa duração comparado com aqueles com meningite isolada.

Situação no Brasil

A enfermidade é de notificação obrigatória imediata quando há suspeita ou confirmação laboratorial. Evidências sorológicas em equídeos foram detectadas no ano de 2010 no Acre, Mato Grosso e Mato Grosso Sul. Mais recentemente em 2014 foi registrado o primeiro caso humano de encefalite pelo VNO no estado do Piauí, além de um segundo caso em 2017. Entre 2014 e 2018, foram confirmadas 5 epizootias em equinos pelo VNO no estado do Espírito Santo. Entretanto ainda há casos adicionais em investigação.

Fontes da Internet

[Centro de Controle e Prevenção de Doenças \(CDC\)](#)

[Agência de Saúde Pública do Canada. Material seguro de dados em papel.](#)

[O Manual Merck](#)

[O Manual Merck Veterinário](#)

[Departamento da Agricultura dos Estados Unidos \(USDA\) Serviço de Inspeção Animal e Plantas \(APHIS\). Vírus do Oeste do Nilo Equino.](#)

[Organização Mundial da Saúde Animal \(OMSA, fundada como OIE\)](#)

[Manual de Testes de Diagnóstico e Vacinas para Animais Terrestres](#)
<http://www.oie.int/international-standard-setting/terrestrial-manual/access-online/>

[Código Sanitário para Animais Terrestres](#)

Agradecimentos

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

Diagnóstico e Pesquisa em Patologia Veterinária do Instituto Federal Catarinense - Campus Concórdia.

O seguinte formato pode ser utilizado para referenciar esse documento: Anna Rovid. 2013. *Infecção pelo vírus do Oeste do Nilo*. Traduzido e adaptado a situação do Brasil por Mendes, Ricardo, 2019. Disponível em <https://www.cfsph.iastate.edu/diseaseinfo/factsheets-pt/>.

Referências

- Albayrak H, Ozan E. Seroepidemiological study of West Nile virus and Rift Valley fever virus in some of mammalian species (herbivores) in northern Turkey. *J Arthropod Borne Dis*. 2013;7(1):90-3.
- Anderson K. (Nebraska Cooperative Extension). West Nile virus guidelines for horse owners. Nebraska Cooperative Extension; 2002 Aug. Available at: <http://www.ianr.unl.edu/pubs/animaldisease/nf542.htm>. * Accessed 5 Dec 2002.
- Appler KK, Brown AN, Stewart BS, Behr MJ, Demarest VL, Wong SJ, Bernard KA. Persistence of West Nile virus in the central nervous system and periphery of mice. *PLoS One*. 2010;5(5):e10649.
- Ariel E. Viruses in reptiles. *Vet Res*. 2011;42(1):100.
- Austgen LE, Bowen RA, Bunning ML, Davis BS, Mitchell CJ, Chang GJ. Experimental infection of cats and dogs with West Nile virus. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:82-6.
- Bagnarelli P, Marinelli K, Trotta D, Monachetti A, Tavio M, Del Gobbo R, Capobianchi MR, Menzo S, Nicoletti L, Magurano F, Varaldo PE. Human case of autochthonous West Nile virus lineage 2 infection in Italy, September 2011. *Euro Surveill* 2011;16. pii: 20002.
- Bakonyi T, Ferenczi E, Erdélyi K, Kutasi O, Csörgő T, Seidel B, Weissenböck H, Brugger K, Bán E, Nowotny N. Explosive spread of a neuroinvasive lineage 2 West Nile virus in Central Europe, 2008/2009. *Vet Microbiol*. 2013;165(1-2):61-70.
- Balança G, Gaidet N, Savini G, Vollot B, Foucart A, Reiter P, Boutonnier A, Lelli R, Monicat F. Low West Nile virus circulation in wild birds in an area of recurring outbreaks in Southern France. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2009;9(6):737-41.
- Barbić L, Listeš E, Katić S, Stevanović V, Madić J, Starešina V, Labrović A, Di Gennaro A, Savini G. Spreading of West Nile virus infection in Croatia. *Vet Microbiol*. 2012 Oct 12;159(3-4):504-8.
- Barzon L, Pacenti M, Cusinato R, Cattai M, Franchin E, Pagni S, Martello T, Bressan S, Squarzon L, Cattelan A, Pellizzer G, Scotton P, Beltrame A, Gobbi F, Bisoffi Z, Russo F, Palu G. Human cases of West Nile virus infection in north-eastern Italy, 15 June to 15 November 2010. *Euro Surveill*. 2011 Aug 18;16(33).
- Barzon L, Pacenti M, Franchin E, Pagni S, Martello T, Cattai M, Cusinato R, Palu G. Excretion of West Nile virus in urine during acute infection. *J Infect Dis*. 2013 Jul 23. [Epub ahead of print]
- Barzon L, Pacenti M, Franchin E, Squarzon L, Lavezzo E, Toppo S, Martello T, Cattai M, Cusinato R, Palu G. Novel West Nile virus lineage 1a full genome sequences from human cases of infection in north-eastern Italy, 2011. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(12):E541-4.
- Barzon L, Pacenti M, Palu G. West Nile virus and kidney disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(5):479-87.
- Beasley DW. Recent advances in the molecular biology of West Nile virus. *Curr Mol Med*. 2005;5:835-50.
- Beasley DW, Barrett AD, Tesh RB. Resurgence of West Nile neurologic disease in the United States in 2012: what happened? What needs to be done? *Antiviral Res*. 2013;99(1):1-5.
- Bentler KT, Hall JS, Root JJ, Klenk K, Schmit B, Blackwell BF, Ramey PC, Clark L. Serologic evidence of West Nile virus exposure in North American mesopredators. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76:173-9.
- Blackburn NK, Reyers F, Berry WL, Shepherd AJ. Susceptibility of dogs to West Nile virus: a survey and pathogenicity trial. *J Comp Pathol*. 1989;100:59-66.
- Blitvich BJ. Transmission dynamics and changing epidemiology of West Nile virus. *Anim Health Res Rev*. 2008;9:71-86.
- Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução normativa n.50 de 24 de setembro de 2013. Available at: <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/arquivos-das-publicacoes-de-saude-animal/ListadoDoencasAnimaisde-notificacaoobrigatoria.pdf>. Accessed 5 Dec 2018.
- Brasil. Ministério da Saúde. Monitoramento da Febre do Nilo Ocidental. Informe n.1. 2018. Available at: <http://portalms.saude.gov.br/images/pdf/2018/agosto/29/INFO-RME-01-FNO-2018-SE-31-22ago18.pdf>. Accessed 5 Dec 2018.
- Braut AC, Langevin SA, Ramey WN, Fang Y, Beasley DW, Barker CM, Sanders TA, Reisen WK, Barrett AD, Bowen RA. Reduced avian virulence and viremia of West Nile virus isolates from Mexico and Texas. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;85(4):758-67.
- Buckweitz S, Kleiboeker S, Marioni K, Ramos-Vara J, Rottinghaus A, Schwabenton B, Johnson G. Serological, reverse transcriptase-polymerase chain reaction, and immunohistochemical detection of West Nile virus in a clinically affected dog. *J Vet Diagn Invest*. 2003;15(4):324-9.
- Bunning ML, Bowen RA, Cropp CB, Sullivan KG, Davis BS, Komar N, Godsey MS, Baker D, Hettler DL, Holmes DA, Biggerstaff BJ, Mitchell CJ. Experimental infection of horses with West Nile virus. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:380-6.
- Busch MP, Wright DJ, Custer B, Tobler LH, Stramer SL, Kleinman SH, Prince HE, Bianco C, Foster G, Petersen LR, Nemo G, Glynn SA. West Nile virus infections projected from blood donor screening data, United States, 2003. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:395-402.
- Callan RJ, Van Metre DC. Viral diseases of the ruminant nervous system. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 2004;20:327-62, vii.
- Calzolari M, Bonilauri P, Bellini R, Albieri A, Defilippo F, Tamba M, Tassinari M, Gelati A, Cordioli P, Angelini P, Dottori M. Usutu virus persistence and West Nile virus inactivity in the Emilia-Romagna region (Italy) in 2011. *PLoS One*. 2013;8(5):e63978.

- Cannon AB, Luff JA, Brault AC, MacLachlan NJ, Case JB, Green EN, Sykes JE. Acute encephalitis, polyarthritis, and myocarditis associated with West Nile virus infection in a dog. *J Vet Intern Med.* 2006;20:1219-23.
- Carboni DA, Nevarez JG, Tully TN Jr, Evans DE. West Nile virus infection in a sun conure (*Aratinga solstitialis*). *J Avian Med Surg.* 2008;22:240-5.
- Carson PJ, Borchardt SM, Custer B, Prince HE, Dunn-Williams J, Winkelman V, Tobler L, Biggerstaff BJ, Lanciotti R, Petersen LR, Busch MP. Neuroinvasive disease and West Nile virus infection, North Dakota, USA, 1999-2008. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(4):684-6.
- Castillo-Olivares J, Wood J. West Nile virus infection of horses. *Vet Res.* 2004;35:467-83.
- Ceianu CS, Ungureanu A, Nicolescu G, Cernescu C, Nitescu L, Tardei G, Petrescu A, Pitigoi D, Martin D, Ciulacu-Purcarea V, Vladimirescu A, Savage HM. West Nile virus surveillance in Romania: 1997-2000. *Viral Immunol.* 2001;14(3):251-62.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Laboratory-acquired West Nile virus infections--United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51(50):1133-5.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). West Nile avian mortality database. Available at: http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/birdspecies.htm/* Accessed 28 Feb 2013.
- Chin J, editor. Control of communicable diseases manual. 17th ed. Washington, DC: American Public Health Association; 2000. Arthropod-borne viral fevers; p. 48-50.
- Ciccozzi M, Peletto S, Cella E, Giovanetti M, Lai A, Gabanelli E, Acutis PL, Modesto P, Rezza G, Platonov AE, Lo Presti A, Zehender G. Epidemiological history and phylogeography of West Nile virus lineage 2. *Infect Genet Evol.* 2013;46-50.
- Clark L, Hall J, McLean R, Dunbar M, Klenk K, Bowen R, Smeraski CA. Susceptibility of greater sage-grouse to experimental infection with West Nile virus. *J Wildl Dis.* 2006;42:14-22.
- Colpitts TM, Conway MJ, Montgomery RR, Fikrig E. West Nile virus: biology, transmission, and human infection. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(4):635-48.
- D'Agostino JJ, Isaza R. Clinical signs and results of specific diagnostic testing among captive birds housed at zoological institutions and infected with West Nile virus. *J Am Vet Med Assoc.* 2004;224:1640-3, 1606.
- Danis K, Papa A, Papanikolaou E, Douglas G, Terzaki I, Baka A, Vrioni G, Kapsimali V, Tsakris A, Kansouzidou A, Tsiodras S, Vakalis N, Bonovas S, Kremastinou J. Ongoing outbreak of West Nile virus infection in humans, Greece, July to August 2011. *Euro Surveill.* 2011 25;16(34). pii: 19951.
- Danis K, Papa A, Theocharopoulos G, Douglas G, Athanasiou M, Detsis M, Baka A, Lytras T, Mellou K, Bonovas S, Panagiotopoulos T. Outbreak of West Nile virus infection in Greece, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(10):1868-72.
- Dauphin G, Zientara S. West Nile virus: recent trends in diagnosis and vaccine development. *Vaccine.* 2007;25:5563-76.
- Davis LE, DeBiasi R, Goade DE, Haaland KY, Harrington JA, Harnar JB, Pergam SA, King MK, DeMasters BK, Tyler KL. West Nile virus neuroinvasive disease. *Ann Neurol.* 2006;60:286-300.
- Dawson JR, Stone WB, Ebel GD, Young DS, Galinski DS, Pensabene JP, Franke MA, Eidson M, Kramer LD. Crow deaths caused by West Nile virus during winter. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:1912-4.
- Dayan GH, Bevilacqua J, Coleman D, Buldo A, Risi G. Phase II, dose ranging study of the safety and immunogenicity of single dose West Nile vaccine in healthy adults ≥ 50 years of age. *Vaccine.* 2012;30(47):6656-64.
- Del Piero F, Stremme DW, Habecker PL, Cantile C. West Nile flavivirus poliomyelitis in a harbor seal (*Phoca vitulina*). *Vet Pathol.* 2006;43:58-61.
- Dridi M, Vangeluwe D, Lecollinet S, van den Berg T, Lambrecht B. Experimental infection of carrion crows (*Corvus corone*) with two European West Nile virus (WNV) strains. *Vet Microbiol.* 2013;165(1-2):160-6.
- Dutton CJ, Quinnell M, Lindsay R, DeLay J, Barker IK. Paraparesis in a polar bear (*Ursus maritimus*) associated with West Nile virus infection. *J Zoo Wildl Med.* 2009;40(3):568-71.
- Ellis AE, Mead DG, Allison AB, Stallknecht DE, Howerth EW. Pathology and epidemiology of natural West Nile viral infection of raptors in Georgia. *J Wildl Dis.* 2007;43:214-23.
- El-Harrak M, Martin-Folgar R, Llorente F, Fernandez-Pacheco P, Brun A, Figuerola J, Jimenez-Clavero MA. Rift Valley and West Nile virus antibodies in camels, North Africa. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(12):2372-4.
- Erdélyi K, Ursu K, Ferenczi E, Szeredi L, Rátz F, Skáre J, Bakonyi T. Clinical and pathologic features of lineage 2 West Nile virus infections in birds of prey in Hungary. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2007;7:181-8.
- Foppa IM, Beard RH, Mendenhall IH. The impact of West Nile virus on the abundance of selected North American birds. *BMC Vet Res.* 2011;7:43.
- Gamino V, Höfle U. Pathology and tissue tropism of natural West Nile virus infection in birds: a review. *Vet Res.* 2013;44(1):39.
- Gancz AY, Barker IK, Lindsay R, Dibbernado A, McKeever K, Hunter B. West Nile virus outbreak in North American owls, Ontario, 2002. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:2135-42.
- Gibbs SE, Ellis AE, Mead DG, Allison AB, Moulton JK, Howerth EW, Stallknecht DE. West Nile virus detection in the organs of naturally infected blue jays (*Cyanocitta cristata*). *J Wildl Dis.* 2005;41:354-62.
- Gibbs SE, Marlenee NL, Romines J, Kavanaugh D, Corn JL, Stallknecht DE. Antibodies to West Nile virus in feral swine from Florida, Georgia, and Texas, USA. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2006;6:261-5.
- Gibney KB, Lanciotti RS, Sejvar JJ, Nugent CT, Linnen JM, Delorey MJ, Lehman JA, Boswell EN, Staples JE, Fischer M. West Nile virus RNA not detected in urine of 40 people tested 6 years after acute West Nile virus disease. *J Infect Dis.* 2011;203(3):344-7.
- Gubler DJ. The continuing spread of West Nile virus in the Western Hemisphere. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1039-46.
- Guthrie AJ, Howell PG, Gardner IA, Swanepoel RE, Nurton JP, Harper CK, Pardini A, Groenewald D, Visage CW, Hedges JF, Balasuriya UB, Cornel AJ, MacLachlan NJ. West Nile virus infection of Thoroughbred horses in South Africa (2000-2001). *Equine Vet J* 2003;35:601-5.

- Gutiérrez-Guzmán AV, Vicente J, Sobrino R, Perez-Ramírez E, Llorente F, Höfle U. Antibodies to West Nile virus and related flaviviruses in wild boar, red foxes and other mesomammals from Spain. *Vet Microbiol.* 2012;159(3-4):291-7.
- Heinz-Taheny KM, Andrews JJ, Kinsel MJ, Pessier AP, Pinkerton ME, Lemberger KY, Novak RJ, Dizikes GJ, Edwards E, Komar N. West Nile virus infection in free-ranging squirrels in Illinois. *J Vet Diagn Invest.* 2004;16:186-90.
- Himsworth CG, Gurney KE, Neimanis AS, Wobeser GA, Leighton FA. An outbreak of West Nile virus infection in captive lesser scaup (*Aythya affinis*) ducklings. *Avian Dis.* 2009;53(1):129-34.
- Hinckley AF, O'Leary DR, Hayes EB. Transmission of West Nile virus through human breast milk seems to be rare. *Pediatrics.* 2007;119(3):e666-71.
- Hutcheson HJ, Gorham CH, Machain-Williams C, Loron o-Pino MA, James AM, Marlenee NL, Winn B, Beaty BJ, Blair CD. Experimental transmission of West Nile virus (Flaviviridae: *Flavivirus*) by *Carios capensis* ticks from North America. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2005;5:293-5.
- Jacobson ER, Ginn PE, Troutman JM, Farina L, Stark L, Klenk K, Burkhalter KL, Komar N. West Nile virus infection in farmed American alligators (*Alligator mississippiensis*) in Florida. *J Wildl Dis.* 2005;41:96-106.
- Janusz KB, Lehman JA, Panella AJ, Fischer M, Staples E. Laboratory testing practices for West Nile virus in the United States. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2011;11(5):597-9.
- Jimenez-Clavero MA, Sotelo E, Fernandez-Pinero J, Llorente F, Blanco JM, Rodriguez-Ramos J, Perez-Ramirez E, Hofle U. West Nile virus in golden eagles, Spain, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1489-91.
- Jourdain E, Schuffenecker I, Korimbocus J, Reynard S, Murri S, Kayser Y, Gauthier-Clerc M, Sabatier P, Zeller HG. West Nile virus in wild resident birds, southern France, 2004. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2007;7:448-52.
- Jourdain E, Zeller HG, Sabatier P, Murri S, Kayser Y, Greenland T, Lafaye M, Gauthier-Clerc M. Prevalence of West Nile virus neutralizing antibodies in wild birds from the Camargue area, southern France. *J Wildl Dis.* 2008;44(3):766-71.
- Juricová Z, Mitterpák J, Prokopic J, Hubálek Z. Circulation of mosquito-borne viruses in large-scale sheep farms in eastern Slovakia [abstract]. *Folia Parasitol (Praha).* 1986;33(3):285-8.
- Kahn CA, Line S, Aiello SE editors. The Merck veterinary manual. 10th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2010. Flaviviruses; p. 1194-5.
- Kauffman EB, Franke MA, Wong SJ, Kramer LD. Detection of West Nile virus. *Methods Mol Biol.* 2011;665:383-413.
- Kecskeméti S, Bajmócy E, Bacsadi A, Kiss I, Bakonyi T. Encephalitis due to West Nile virus in a sheep. *Vet Rec.* 2007;161:568-9.
- Kile JC, Panella NA, Komar N, Chow CC, MacNeil A, Robbins B, Bunning ML. Serologic survey of cats and dogs during an epidemic of West Nile virus infection in humans. *J Am Vet Med Assoc.* 2005;226:1349-53.
- Klenk K, Komar N. Poor replication of West Nile virus (New York 1999 strain) in three reptilian and one amphibian species. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;69:260-2.
- Komar N, Langevin S, Hinten S, Nemeth N, Edwards E, Hettler D, Davis B, Bowen R, Bunning M. Experimental infection of North American birds with the New York 1999 strain of West Nile virus. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:311-322.
- Komar N, Panella NA, Boyce E. Exposure of domestic mammals to West Nile virus during an outbreak of human encephalitis, New York City, 1999. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:736-8.
- Kramer LD, Li J, Shi PY. West Nile virus. *Lancet Neurol.* 2007;6:171-81.
- Kramer LD, Styer LM, Ebel GD. A global perspective on the epidemiology of West Nile virus. *Annu Rev Entomol.* 2008;53:61-81.
- Kutasi O, Bakonyi T, Lecollinet S, Biksi I, Ferenczi E, Bahuon C, Sardi S, Zientara S, Szenci O. Equine encephalomyelitis outbreak caused by a genetic lineage 2 West Nile virus in Hungary. *J Vet Intern Med.* 2011;25(3):586-91.
- Kutzler MA, Bildfell RJ, Gardner-Graff KK, Baker RJ, Delay JP, Mattson DE. West Nile virus infection in two alpacas. *J Am Vet Med Assoc.* 2004;225:921-4.
- LaDeau SL, Kilpatrick AM, Marra PP. West Nile virus emergence and large-scale declines of North American bird populations. *Nature.* 2007;447:710-3.
- Lan D, Ji W, Yu D, Chu J, Wang C, Yang Z, Hua X. Serological evidence of West Nile virus in dogs and cats in China. *Arch Virol.* 2011;156(5):893-5.
- Langevin SA, Bunning M, Davis B, Komar N. Experimental infection of chickens as candidate sentinels for West Nile virus. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:726-9.
- Lanthier I, Hébert M, Tremblay D, Harel J, Dallaire AD, Girard C. Natural West Nile virus infection in a captive juvenile Arctic wolf (*Canis lupus*). *J Vet Diagn Invest.* 2004;16:326-9.
- Leake CJ. Mosquito-borne arboviruses. In: Palmer SR, Soulsby E, Simpson DIH, editors. *Zoonoses*. New York: Oxford University Press; 1998. p. 401-13.
- Leis AA, Stokic DS. Neuromuscular manifestations of West Nile virus infection. *Front Neurol.* 2012;3:37.
- Levy JK, Lappin MR, Glaser AL, Birkenheuer AJ, Anderson TC, Edinboro CH. Prevalence of infectious diseases in cats and dogs rescued following Hurricane Katrina. *J Am Vet Med Assoc.* 2011 Feb 1;238(3):311-7.
- Li XL, Fu SH, Liu WB, Wang HY, Lu Z, Tong SX, Li ZX, Nasci RS, Kosoy O, Cui Y, Liang GD. West Nile virus infection in Xinjiang, China. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2013;13(2):131-3.
- Lillibridge KM, Parsons R, Randle Y, Travassos da Rosa AP, Guzman H, Siirin M, Wuithiranyagool T, Hailey C, Higgs S, Bala AA, Pascua R, Meyer T, Vanlandingham DL, Tesh RB. The 2002 introduction of West Nile virus into Harris County, Texas, an area historically endemic for St. Louis encephalitis. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;70(6):676-81.
- Lindsey NP, Hayes EB, Staples JE, Fischer M. West Nile virus disease in children, United States, 1999-2007. *Pediatrics.* 2009;123(6):e1084-9.
- Loeb M, Elliott SJ, Gibson B, Fearon M, Nosal R, Drebot M, D'Cuhna C, Harrington D, Smith S, George P, Eyles J. Protective behavior and West Nile virus risk. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1433-1436.

- Lopes H, Redig P, Glaser A, Armien A, Wünschmann A. Clinical findings, lesions, and viral antigen distribution in great gray owls (*Strix nebulosa*) and barred owls (*Strix varia*) with spontaneous West Nile virus infection. *Avian Dis.* 2007 Mar;51:140-5.
- López G, Jiménez-Clavero MA, Tejedor CG, Soriguer R, Figuerola J. Prevalence of West Nile virus neutralizing antibodies in Spain is related to the behavior of migratory birds. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2008;8(5):615-21.
- Ludwig GV, Calle PP, Mangiafico JA, Raphael BL, Danner DK, Hile JA, Clippinger TL, Smith JF, Cook RA, McNamara T. An outbreak of West Nile virus in a New York City captive wildlife population. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;67:67-75.
- Machain-Williams C, Padilla-Paz SE, Weber M, Cetina-Trejo R, Juarez-Ordaz JA, Loroño-Pino MA, Ulloa A, Wang C, Garcia-Rejon J, Blitvich BJ. Antibodies to West Nile virus in wild and farmed crocodiles in southeastern Mexico. *J Wildl Dis.* 2013;49(3):690-3.
- Magurano F, Remoli ME, Baggieri M, Fortuna C, Marchi A, Fiorentini C, Bucci P, Benedetti E, Ciufolini MG, Rizzo C, Piga S, Salcuni P, Rezza G, Nicoletti L. Circulation of West Nile virus lineage 1 and 2 during an outbreak in Italy. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(12):E545-7.
- Malik-Peiris JS, Amerasinghe FP. West Nile fever. In: Beran GW, editor. *Handbook of Zoonoses*. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 1994. p. 139-48.
- Mandalakas AM, Kippes C, Sedransk J, Kile JR, Garg A, McLeod J, Berry RL, Marfin AA. West Nile virus epidemic, northeast Ohio, 2002. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(11):1774-7.
- May FJ, Davis CT, Tesh RB, Barrett AD. Phylogeography of West Nile virus: from the cradle of evolution in Africa to Eurasia, Australia, and the Americas. *J Virol.* 2011;85(6):2964-74.
- McMullen A, Albayrak H, May F, Davis CT, Beasley D, Barrett AD. The molecular evolution of lineage 2 West Nile virus. *J Gen Virol.* 2013;94:318-25.
- McMullen AR, May FJ, Li L, Guzman H, Bueno R Jr, Dennett JA, Tesh RB, Barrett AD. Evolution of new genotype of West Nile virus in North America. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(5):785-93.
- Melandri V, Guimarães AE, Komar N, Nogueira ML, Mondini A, Fernandez-Sesma A, Alencar J, Bosch I. Serological detection of West Nile virus in horses and chicken from Pantanal, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012;107(8):1073-5.
- Miller DL, Radi ZA, Baldwin C, Ingram D. Fatal West Nile virus infection in a white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). *J Wildl Dis.* 2005;41:246-9.
- Monaco F, Savini G, Calistri P, Polci A, Pinoni C, Bruno R, Lelli R. 2009 West Nile disease epidemic in Italy: first evidence of overwintering in Western Europe? *Res Vet Sci.* 2011;91(2):321-6.
- Mumcuoglu KY, Banet-Noach C, Malkinson M, Shalom U, Galun R. Argasid ticks as possible vectors of West Nile virus in Israel. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2005;5:65-71.
- Murgue B, Murri S, Zientara S, Durand B, Durand J-P, Zeller H. West Nile outbreak in horses in southern France, 2000: The return after 35 years. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:692-6.
- Murphy TD, Grandpre J, Novick SL, Seys SA, Harris RW, Musgrave K. West Nile virus infection among health-fair participants, Wyoming 2003: assessment of symptoms and risk factors. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2005;5(3):246-51.
- Murray K, Walker C, Herrington E, Lewis JA, McCormick J, Beasley DW, Tesh RB, Fisher-Hoch S. Persistent infection with West Nile virus years after initial infection. *J Infect Dis.* 2010;201(1):2-4.
- Neghina AM, Neghina R. Reemergence of human infections with West Nile virus in Romania, 2010: an epidemiological study and brief review of the past situation. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2011;11(9):1289-92.
- Nemeth N, Gould D, Bowen R, Komar N. Natural and experimental West Nile virus infection in five raptor species. *J Wildl Dis.* 2006;42:1-13.
- Nemeth NM, Hahn DC, Gould DH, Bowen RA. Experimental West Nile virus infection in Eastern screech owls (*Megascops asio*). *Avian Dis.* 2006;50:252-8.
- Nemeth NM, Kratz GE, Bates R, Scherpelz JA, Bowen RA, Komar N. Clinical evaluation and outcomes of naturally acquired West Nile virus infection in raptors. *J Zoo Wildl Med.* 2009;40(1):51-63.
- Nevarez JG, Mitchell MA, Morgan T, Roy A, Johnson A. Association of West Nile virus with lymphohistiocytic proliferative cutaneous lesions in American alligators (*Alligator mississippiensis*) detected by RT-PCR. *J Zoo Wildl Med.* 2008;39:562-6.
- Oesterle PT, Nemeth NM, VanDalen K, Sullivan H, Bentler KT, Young GR, McLean RG, Clark L, Smeraski C, Hall JS. Experimental infection of cliff swallows (*Petrochelidon pyrrhonota*) with varying doses of West Nile virus. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;81(6):1159-64.
- Olaleye OD, Omilabu SA, Ilomechina EN, Fagbami AH. A survey for haemagglutination-inhibiting antibody to West Nile virus in human and animal sera in Nigeria. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 1990;13(1):35-9.
- Ølberg RA, Barker IK, Crawshaw GJ, Bertelsen MF, Drebot MA, Andonova M. West Nile virus encephalitis in a Barbary macaque (*Macaca sylvanus*). *Emerg Infect Dis.* 2004;10:712-4.
- Ostlund EN, Crom RL, Pedersen DD, Johnson DJ, Williams WO, Schmit BJ. Equine West Nile encephalitis, United States. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:665-9.
- Ozkul A, Yıldırım Y, Pinar D, Akcalı A, Yılmaz V, Colak D. Serological evidence of West Nile virus (WNV) in mammalian species in Turkey. *Epidemiol Infect.* 2006;134:826-9.
- Paddock CD, Nicholson WL, Bhatnagar J, Goldsmith CS, Greer PW, Hayes EB, Risko JA, Henderson C, Blackmore CG, Lanciotti RS, Campbell GL, Zaki SR. Fatal hemorrhagic fever caused by West Nile virus in the United States. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1527-35.
- Palmer MV, Stoffregen WC, Rogers DG, Hamir AN, Richt JA, Pedersen DD, Waters WR. West Nile virus infection in reindeer (*Rangifer tarandus*). *J Vet Diagn Invest.* 2004;16:219-22.
- Pant GR, Lunt RA, Rootes CL, Daniels PW. Serological evidence for Japanese encephalitis and West Nile viruses in domestic animals of Nepal. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2006;29(2-3):166-75.

- Papa A, Bakonyi T, Xanthopoulou K, Vázquez A, Tenorio A, Nowotny N. Genetic characterization of West Nile virus lineage 2, Greece, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(5):920-2.
- Papa A, Politis C, Tsoukala A, Eglezou A, Bakaloudi V, Hatzitaki M, Tsergouli K. West Nile virus lineage 2 from blood donor, Greece. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(4):688-9.
- Papa A, Xanthopoulou K, Gewehr S, Mourelatos S. Detection of West Nile virus lineage 2 in mosquitoes during a human outbreak in Greece. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(8):1176-80.
- Pellegrini-Masini A, Livesey LC. Meningitis and encephalomyelitis in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2006;22:553-89, x.
- Perl S, Fiette L, Lahav D, Sheichat N, Banet C, Orgad U, Stram Y, Malkinson M. West Nile encephalitis in horses in Israel. *Isr J Vet Med.* 2002;57: 65-9.
- Petersen LR, Marfin AA. West Nile virus: a primer for the clinician. *Ann Intern Med.* 2002;137:173-9.
- Phipps LP, Duff JP, Holmes JP, Gough RE, McCracken F, McElhinney LM, Johnson N, Hughes L, Chantrey J, Pennycott T, Murray KO, Brown IH, Fooks AR. Surveillance for West Nile virus in British birds (2001 to 2006). *Vet Rec.* 2008;162:413-5.
- Planitzer CB, Modrof J, Yu MY, Kreil TR. West Nile virus infection in plasma of blood and plasma donors, United States. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(10):1668-70.
- Platt KB, Tucker BJ, Halbur PG, Blitvich BJ, Fabiosa FG, Mullin K, Parikh GR, Kitikoon P, Bartholomay LC, Rowley WA. Fox squirrels (*Sciurus niger*) develop West Nile virus viremia sufficient for infecting select mosquito species. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2008;8:225-33.
- Pollock CG. West Nile virus in the Americas. *J Avian Med Surg.* 2008;22:151-7.
- Public Health Agency of Canada (PHAC). Pathogen Safety Data Sheet – West Nile virus. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/wnv-vno-eng.php>. Accessed 28 Feb 2013.
- Read RW, Rodriguez DB, Summers BA. West Nile virus encephalitis in a dog. *Vet Pathol.* 2005;42:219-22.
- Reed LM, Johansson MA, Panella N, McLean R, Creekmore T, Puelle R, Komar N. Declining mortality in American crow (*Corvus brachyrhynchos*) following natural West Nile virus infection. *Avian Dis.* 2009;53(3):458-61.
- Reisen WK, Padgett K, Fang Y, Woods L, Foss L, Anderson J, Kramer V. Chronic infections of West Nile virus detected in California dead birds. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2013;13(6):401-5.
- Reiter P. West Nile virus in Europe: understanding the present to gauge the future. *Euro Surveill.* 2010;15(10):19508.
- Root JJ. West Nile virus associations in wild mammals: a synthesis. *Arch Virol.* 2013;158(4):735-52.
- Root JJ, Bentler KT, Nemeth NM, Gidlewski T, Spraker TR, Franklin AB. Experimental infection of raccoons (*Procyon lotor*) with West Nile virus. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;83(4):803-7.
- Root JJ, Oesterle PT, Nemeth NM, Klenk K, Gould DH, McLean RG, Clark L, Hall JS. Experimental infection of fox squirrels (*Sciurus niger*) with West Nile virus. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75:697-701.
- Rossini G, Carletti F, Bordi L, Cavrini F, Gaibani P, Landini MP, Pierro A, Capobianchi MR, Di Caro A, Sambri V. Phylogenetic analysis of West Nile virus isolates, Italy, 2008-2009. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(5):903-6.
- St. Leger J, Wu G, Anderson M, Dalton L, Nilson E, Wang D. West Nile virus infection in killer whale, Texas, USA, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(8):1531-3.
- Sambri V, Capobianchi M, Charrel R, Fyodorova M, Gaibani P, Gould E, Niedrig M, Papa A, Pierro A, Rossini G, Varani S, Vocale C, Landini MP. West Nile virus in Europe: emergence, epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(8):699-704.
- Samoilova TI, Votikov VI, Titov LP. Virologic and serologic investigations of West Nile virus circulation in Belarus. *Cent Eur J Public Health.* 2003;11(2):55-62.
- Sandhu TS, Sidhu DS, Dhillon MS. Antigenic distribution of West Nile virus in various organs of wild infected American crows (*Corvus brachyrhynchos*). *J Glob Infect Dis.* 2011;3(2):138-42.
- Savini G, Capelli G, Monaco F, Polci A, Russo F, Di Gennaro A, Marini V, Teodori L, Montarsi F, Pinoni C, Piscicella M, Terregino C, Marangon S, Capua I, Lelli R. Evidence of West Nile virus lineage 2 circulation in Northern Italy. *Vet Microbiol.* 2012;158(3-4):267-73.
- Savini G, Monaco F, Calistri P, Lelli R. Phylogenetic analysis of West Nile virus isolated in Italy in 2008. *Euro Surveill.* 2008;13(48). pii: 19048.
- Schweitzer BK, Kramer WL, Sambol AR, Meza JL, Hinrichs SH, Iwen PC. Geographic factors contributing to a high seroprevalence of West Nile virus-specific antibodies in humans following an epidemic. *Clin Vaccine Immunol.* 2006;13(3):314-8.
- Seidowski D, Ziegler U, Von Rönn JA, Müller K, Hüppop K, Müller T, Freuling C, Mühle RU, Nowotny N, Ulrich RG, Niedrig M, Groschup MH. West Nile virus monitoring of migratory and resident birds in Germany. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2010;10(7):639-47.
- Sejvar JJ, Lindsey NP, Campbell GL. Primary causes of death in reported cases of fatal West Nile fever, United States, 2002-2006. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2011;11(2):161-4.
- Shirafuji H, Kanehira K, Kubo M, Shibahara T, Kamio T. Experimental West Nile virus infection in aigamo ducks, a cross between wild ducks (*Anas platyrhynchos*) and domestic ducks (*Anas platyrhynchos* var. *domesticus*). *Avian Dis.* 2009;53(2):239-44.
- Sirbu A, Ceianu CS, Panculescu-Gatej RI, Vazquez A, Tenorio A, Rebreanu R, Niedrig M, Nicolescu G, Pistol A. Outbreak of West Nile virus infection in humans, Romania, July to October 2010. *Euro Surveill.* 2011;16(2). pii: 19762.
- Sonnleitner ST, Simeoni J, Schmutzhard E, Niedrig M, Ploner F, Schennach H, Dierich MP, Walder G. Absence of indigenous specific West Nile virus antibodies in Tyrolean blood donors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(1):77-81.
- Sotelo E, Fernandez-Pinero J, Llorente F, Agüero M, Hoefle U, Blanco JM, Jiménez-Clavero MA. Characterization of West Nile virus isolates from Spain: new insights into the distinct West Nile virus eco-epidemiology in the Western Mediterranean. *Virology.* 2009;395(2):289-97.

- Sotelo E, Gutierrez-Guzmán AV, Del Amo J, Llorente F, El-Harrak M, Pérez-Ramírez E, Blanco JM, Höfle U, Jiménez-Clavero MA. Pathogenicity of two recent western Mediterranean West Nile virus isolates in a wild bird species indigenous to southern Europe: the red-legged partridge. *Vet Res.* 2011;42(1):11.
- Sovada MA, Pietz PJ, Hofmeister EK, Bartos AJ. West Nile virus in American white pelican chicks: transmission, immunity, and survival. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;88(6):1152-8.
- Steinman A, Banet-Noach C, Simanov L, Grinfeld N, Aizenberg Z, Levi O, Lahav D, Malkinson M, Perk S, Shpigel NY. Experimental infection of common garter snakes (*Thamnophis sirtalis*) with West Nile virus. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2006;6:361-8.
- Steinman A, Banet-Noach C, Tal S, Levi O, Simanov L, Perk S, Malkinson M, Shpigel N. West Nile virus infection in crocodiles. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9(7): 887-9.
- Swayne DE, Beck JR, Smith CS, Shieh W-J, Zaki SR. Fatal encephalitis and myocarditis in young domestic geese (*Anser anser domesticus*) caused by West Nile virus. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:751-3.
- Teehee ML, Bunning ML, Stevens S, Bowen RA. Experimental infection of pigs with West Nile virus. *Arch Virol.* 2005;150:1249-56.
- Thompson NN, Auguste AJ, Coombs D, Blitvich BJ, Carrington CV, da Rosa AP, Wang E, Chadde DD, Drebot MA, Tesh RB, Weaver SC, Adesiyun AA. Serological evidence of flaviviruses and alphaviruses in livestock and wildlife in Trinidad. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012;12(11):969-78.
- Tiawsirisup S, Platt KB, Tucker BJ, Rowley WA. Eastern cottontail rabbits (*Sylvilagus floridanus*) develop West Nile virus viremia sufficient for infecting select mosquito species. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2005;5:342-50.
- Timmermann U, Becker N. Mosquito-borne West Nile virus (WNV) surveillance in the Upper Rhine Valley, Germany. *J Vector Ecol.* 2010;35(1):140-3.
- Travis D, McNamara T, Glaser A, Campbell R. A national surveillance system for WNV in zoological institutions. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/conf/ppt/1a-travis.ppt>.*
- Trevelo RT, Eidson M. Zoonosis update: West Nile virus. *J Am Vet Med Assoc.* 2008;232:1302-9.
- Trock SC, Meade BJ, Glaser AL, Ostlund EN, Lanciotti RS, Cropp BC, Kulasekera V, Kramer LD, Komar N. West Nile virus outbreak among horses in New York State, 1999 and 2000. *Emerg Infect. Dis.* 2001;7:745-7.
- Tyler JW, Turnquist SE, David AT, Kleiboeker SB, Middleton JR. West Nile virus encephalomyelitis in a sheep. *J Vet Intern Med.* 2003;17:242-4.
- United States Department of Agriculture. Animal and Plant Health Inspection Service, Veterinary Services [USDA APHIS, VS]. West Nile virus [online]. USDA APHIS; 2002 Dec. Available at: http://www.aphis.usda.gov/lpa/pubs/fsheet_faq_notice/fs_ahwnv.html.* Accessed 5 Dec 2002.
- Valiakos G, Touloudi A, Iacovakis C, Athanasios L, Birtsas P, Spyrou V, Billinis C. Molecular detection and phylogenetic analysis of West Nile virus lineage 2 in sedentary wild birds (Eurasian magpie), Greece, 2010. *Euro Surveill.* 2011;16(18). pii: 19862.
- Van der Meulen KM, Pensaert MB, Nauwynck HJ. West Nile virus in the vertebrate world. *Arch Virol.* 2005;150:637-57.
- Vasil'ev AV, Shchelkanov MIu, Dzsharkenov AF, Aristova VA, Galkina IV, L'vov DN, Morozova TN, Kovtunov AI, Grenkova EP, Zhernovoï AV, Shatilova VP, Slavskiï AA, Petrenko MS, Chirkizov PF, Dybal' VD, Leont'ev EA, Gabbasov FB, Odolevskiï EA, Ibragimov RM, Idrisova RZ, Sokolova NN, Artiukh NP, Andreeva NI, Bondarev AD, Deriabin PG, Gromashevskiï VL, Nepoklonov EA, Aliper TI, L'vov DK. West Nile virus infection of agricultural animals in the Astrakhan region, as evidenced by the 2001-2004 serological surveys [abstract]. *Vopr Virusol.* 2005;50(6):36-41.
- Venter M, Human S, van Niekerk S, Williams J, van Eeden C, Freeman F. Fatal neurologic disease and abortion in mare infected with lineage 1 West Nile virus, South Africa. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(8):1534-6.
- Venter M, Human S, Zaayman D, Gerdes GH, Williams J, Steyl J, Leman PA, Paweska JT, Setzkorn H, Rous G, Murray S, Parker R, Donnellan C, Swanepoel R. Lineage 2 West Nile virus as cause of fatal neurologic disease in horses, South Africa. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(6):877-84.
- Venter M, Steyl J, Human S, Weyer J, Zaayman D, Blumberg L, Leman PA, Paweska J, Swanepoel R. Transmission of West Nile virus during horse autopsy. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(3):573-5.
- Walker BL, Naugle DE, Doherty KE, Cornish TE. West Nile virus and greater sage-grouse: estimating infection rate in a wild bird population. *Avian Dis.* 2007;51:691-6.
- Wang W, Sarkodie F, Danso K, Addo-Yobo E, Owusu-Ofori S, Allain JP, Li C. Seroprevalence of West Nile virus in Ghana. *Viral Immunol.* 2009;22(1):17-22.
- Ward MP, Beveroth TA, Lampman R, Raim A, Enstrom D, Novak R. Field-based estimates of avian mortality from West Nile virus infection. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2010;10(9):909-13.
- Wheeler S, Barker C, Fang Y, Armijos M, Carroll B, Husted S, Johnson W, Reisen W. Differential impact of West Nile virus on California birds. *The condor.* 2009;111:1-20.
- Wheeler SS, Vineyard MP, Woods LW, Reisen WK. Dynamics of West Nile virus persistence in house sparrows (*Passer domesticus*). *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(10):e1860.
- Wodak E, Richter S, Bagó Z, Revilla-Fernández S, Weissenböck H, Nowotny N, Winter P. Detection and molecular analysis of West Nile virus infections in birds of prey in the eastern part of Austria in 2008 and 2009. *Vet Microbiol.* 2011;149(3-4):358-66.
- World Organization for Animal Health [OIE]. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals [online]. Paris; OIE; 2012. West Nile fever. Available at: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.01.20_WEST_NILE.pdf. Accessed 28 Feb 2013.
- Wünschmann A, Shivers J, Carroll L, Bender J. Pathological and immunohistochemical findings in American crows (*Corvus brachyrhynchos*) naturally infected with West Nile virus. *J Vet Diagn Invest.* 2004;16:329-33.
- Wünschmann A, Ziegler A. West Nile virus-associated mortality events in domestic Chukar partridges (*Alectoris chukar*) and domestic Impeyan pheasants (*Lophophorus impeyanus*). *Avian Dis.* 2006;50:456-9.

- Yaeger M, Yoon KJ, Schwartz K, Berkland L. West Nile virus meningoencephalitis in a Suri alpaca and Suffolk ewe. *J Vet Diagn Invest.* 2004;16:64-6.
- Zehender G, Ebranati E, Bernini F, Lo Presti A, Rezza G, Delogu M, Galli M, Ciccozzi M. Phylogeography and epidemiological history of West Nile virus genotype 1a in Europe and the Mediterranean basin. *Infect Genet Evol.* 2011; 11: 646–653.
- Ziegler U, Angenvoort J, Fischer D, Fast C, Eiden M, Rodriguez AV, Revilla-Fernández S, Nowotny N, de la Fuente JG, Lierz M, Groschup MH. Pathogenesis of West Nile virus lineage 1 and 2 in experimentally infected large falcons. *Vet Microbiol.* 2013;161:263–73.
- Ziegler U, Seidowski D, Angenvoort J, Eiden M, Müller K, Nowotny N, Groschup MH. Monitoring of West Nile virus infections in Germany. *Zoonoses Public Health.* 2012;59 Suppl 2:95-101.
- Zhang Z, Wilson F, Read R, Pace L, Zhang S. Detection and characterization of naturally acquired West Nile virus infection in a female wild turkey. *J Vet Diagn Invest.* 2006;18:204-8.

*Links extintos até 2013.