

**FEBRE DO NILO OCIDENTAL: UMA REVISÃO DA LITERATURA**Taiana Andrade Freitas<sup>a</sup><https://orcid.org/0000-0002-5924-1832>Érika Dayane Leal Rodrigues<sup>b</sup><https://orcid.org/0000-0003-1546-7319>Matheus Moreira Reis<sup>c</sup>**Resumo**

A partir de seu primeiro isolamento em Uganda, em 1937, até os dias de hoje, o vírus do Nilo Ocidental (WNV) tornou-se um alarmante agente etiológico em humanos e animais. O WNV é mantido e perpetuado na natureza através de um ciclo enzoótico, entre aves e mosquitos, e ocasionalmente causa surtos epizooticos em razão de uma doença contagiosa em humanos e cavalos. Este vírus é amplamente difundido no mundo e, embora grande parte das infecções humanas causadas por WNV seja assintomática, a doença pode evoluir para um quadro neurológico grave, resultando em sequelas a longo prazo ou óbito do paciente. Este estudo tem por objetivo analisar a literatura específica sobre o WNV para apresentar uma revisão de artigos científicos, buscando explorar os aspectos mais importantes da doença. Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed e SciELO a partir dos seguintes descritores: “West Nile virus”, “epidemiology” e “pathogenesis”. A linha temporal pesquisada abrange de 1998 a 2019, o que permitiu a localização de 293 artigos, dos quais, com base na leitura dos resumos, 88 foram selecionados para realização da leitura completa do artigo. Ao final da leitura dos artigos, 33 foram selecionados na análise final, tendo levado à conclusão de que a vigilância epidemiológica e as medidas preventivas são uma necessidade contínua para reduzir os impactos da doença na saúde pública.

**Palavras-chave:** Vírus do Nilo Ocidental. Epidemiologia. Patogenia.

<sup>a</sup> Biomédica. Especialista em Saúde Coletiva. Mestre em Virologia. Doutoranda em Biologia Parasitária na Amazônia pela Universidade do Estado do Pará. Belém, Pará, Brasil. E-mail: taiana.freitas@hotmail.com

<sup>b</sup> Veterinária. Mestre em Biologia dos Agentes Infecciosos e Parasitários. Bolsista no Instituto Evandro Chagas. Ananindeua, Pará, Brasil. E-mail: erika\_dayane.lr@hotmail.com

<sup>c</sup> Veterinário no Hospital Veterinário Municipal Dr. Vahia. Belém, Pará, Brasil. E-mail: matheusmr42@gmail.com

**Endereço para correspondência:** Universidade do Estado do Pará. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Tv. Perebebuí, n. 2.623, Marco. Belém, Pará, Brasil. CEP: 66087-662. E-mail: taiana.freitas@hotmail.com

## WEST NILE FEVER: A LITERATURE REVIEW

### **Abstract**

From its first isolation in Uganda, in 1937, up to date, the West Nile virus (WNV) has become a major cause of disease in both humans and animals. Maintained in nature through an enzootic cycle involving birds and mosquitoes, the WNV is liable to occasional epizootic outbreaks, causing diseases in humans and horses. This virus is widely spread in the world and, although most human infections with WNV are asymptomatic, the disease may progress into a severe neurological disorder, resulting in long-term sequelae or death. This study comprises a literature review on scientific articles discussing the theme of WNV. For that, a search was conducted in the databases PubMed and Scientific Electronic Library Online (SciELO) for articles published between 1998 and 2019, using the following descriptors: "West Nile virus", "epidemiology", and "pathogenesis". From the 293 articles found, 88 were selected for full-text reading after abstract screening, 33 of which remained in the final analysis. To reduce the impact of the disease on public health, authorities must conduct epidemiological surveillance and develop preventive measures.

**Keywords:** West Nile virus. Epidemiology. Pathogenesis.

## FIEBRE DEL NILO OCCIDENTAL: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

### **Resumen**

Desde su primer aislamiento en Uganda en 1937 hasta la actualidad, el virus del Nilo Occidental (WNV) se ha convertido en un importante agente etiológico en humanos y animales. El WNV es un virus mantenido y perpetuado en la naturaleza a través de un ciclo enzoótico, entre aves y mosquitos, y ocasionalmente ocurren brotes epizooticos, causando enfermedad en humanos y caballos. Es un virus ampliamente difundido en el mundo, que causa infecciones asintomáticas en humanos en la mayoría de los casos, sin embargo, la enfermedad puede evolucionar a un cuadro neurológico grave, ocasionando secuelas a largo plazo o el óbito del paciente. Este estudio tiene por objetivo analizar la literatura específica sobre el WNV para presentar una revisión de artículos científicos referentes al tema. Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed y SciELO a partir de los siguientes descriptores: "West Nilo virus", "epidemiology" y "pathogenesi". La línea temporal de estudio abarcaba de 1998 a 2019, en la cual se encontraron 293 artículos y con base en la lectura de los resúmenes se seleccionaron 88 para realizar la lectura completa. Al final de la lectura de los artículos, 33 artículos fueron seleccionados en el análisis final, lo que se concluye que

la vigilancia epidemiológica y las medidas preventivas son una necesidad continua a fin de reducir los impactos de esa enfermedad en la salud pública.

**Palabras clave:** Virus del Nilo Occidental. Epidemiología. Patogenia.

## INTRODUÇÃO

Descrito pela primeira vez em 1937 a partir de um caso de doença febril em Uganda, o vírus do Nilo Ocidental (WNV) causou surtos pouco frequentes e, geralmente, associados a doenças febris moderadas<sup>1</sup>. O primeiro surto de doença neuroinvasiva causada por WNV foi relatado entre os idosos em Israel, em 1957, e os surtos subsequentes incluíram casos adultos e pediátricos<sup>2</sup>.

O WNV é transmitido por mosquitos e causa aos seres humanos uma variedade de sintomas que vão desde uma infecção assintomática até uma encefalite grave e até fatal<sup>3</sup>. Aves selvagens e domésticas são reservatórios do vírus, e a transmissão ocorre através dos mosquitos *Culex*, ou seja, de vetores para hospedeiros acidentais, como humanos e equinos. Embora a maioria dos pacientes com infecções por WNV não apresente sintomas ou apresente sintomas leves, semelhantes aos da gripe, há algumas poucas pessoas que desenvolvem a forma grave da doença, que envolve o sistema nervoso central (SNC), incluindo meningite, encefalite e paralisia flácida aguda. Pessoas com mais de 50 anos, imunossuprimidas ou com doenças crônicas têm maior risco de apresentar uma doença grave e às vezes com desfecho fatal<sup>4</sup>.

Quando as condições favorecem a amplificação viral dentro do ciclo de transmissão pássaro-*Culex*, um número crescente de mosquitos infectados representa um aumento do risco de infecção humana, especialmente no verão<sup>5</sup>. Isso ocorre porque temperaturas mais altas se correlacionam com o aumento da incidência humana, visto que o aumento da temperatura ambiente encurta o tempo entre a incubação e a infecciosidade em mosquitos e, conseqüentemente, aumenta a eficiência da transmissão viral para as aves, ambos fatores críticos para a amplificação arboviral<sup>6</sup>.

Fatores de risco para o desenvolvimento da febre do Nilo Ocidental, após a infecção, ainda não são bem definidos. Um estudo de acompanhamento com doadores de sangue virêmico sugeriu que pessoas mais jovens tinham maior probabilidade de desenvolver febre do Nilo Ocidental<sup>7</sup>. Em contraste, o avanço da idade aumenta profundamente o risco de doença neuroinvasiva, particularmente a encefalite, além disso, históricos de câncer, diabetes, hipertensão, abuso de álcool, doença renal e deficiência de CCR5 no receptor de quimiocinas podem aumentar o risco de contágio<sup>8</sup>.

O WNV foi introduzido na América do Norte em 1998 e se adaptou rapidamente a um ciclo envolvendo mosquitos e pássaros americanos, causando uma epizootia que matou muitos pássaros, acometeu humanos e cavalos e se espalhou por toda a América do Norte em poucos anos. A epizootia entre as aves causada pelo WNV se espalhou para as Américas Central e do Sul, onde também infectou cavalos. Em 2006, foram detectados anticorpos para WNV em cavalos na Colômbia e, neste mesmo ano, o vírus foi isolado em um cavalo na Argentina<sup>9</sup>.

Em 2009, no Brasil, anticorpos neutralizantes para o WNV foram relatados em cavalos da Nhecolândia (MS) e São José da Cruz do Brejo (PB), porém, somente em 2014 foi relatado o primeiro caso de encefalite por WNV na Região Nordeste, no estado do Piauí. Em 2019, o vírus foi isolado no estado do Espírito Santo, na Região Sudeste do Brasil. Assim, apesar das evidências do WNV circulando no Brasil há pelo menos 8 anos, apenas um caso humano foi relatado<sup>10</sup>.

Este estudo tem por objetivo analisar a literatura específica sobre o WNV para apresentação de uma revisão referente ao tema.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma pesquisa exploratória, bibliográfica, de natureza qualitativa, realizada por meio de coleta de dados para uma revisão sistemática. Foram incluídos trabalhos com foco específico em epidemiologia e patogênica do WNV e estudos com delineamento do tipo experimentais e observacionais e incluídos apenas artigos publicados em português e inglês entre os anos entre 1998 e 2019. Os artigos que não se enquadravam nesses critérios foram excluídos da pesquisa. As seguintes bases de dados foram consultadas: PubMed e SciELO e a busca foi pautada nos seguintes descritores: “*West Nile virus*”, “*epidemiology*” e “*pathogenesis*”.

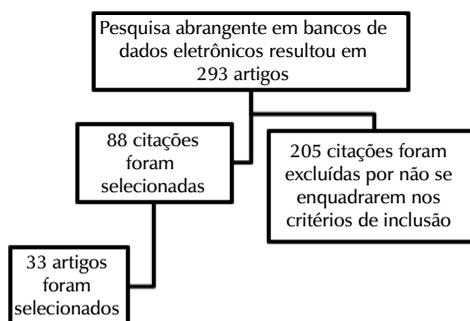
O levantamento dos dados bibliográficos foi realizado por dois pesquisadores com base nos critérios de inclusão estabelecidos. Foi realizada a seleção dos artigos mediante a leitura e a análise dos títulos e resumos de todos os artigos identificados. Posteriormente, procedeu-se à leitura na íntegra dos estudos selecionados, permitindo que outros textos também fossem excluídos por não atenderem à proposta da revisão. Por fim, as principais informações dos artigos foram sintetizadas para que pudessem orientar as análises descritivas e críticas dos estudos selecionados.

Esse tipo de pesquisa permite a discussão de informações sobre a doença por meio da aplicação de métodos sistematizados de busca, análise e síntese da informação selecionada.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente foram encontrados 293 artigos, destes, 82 estavam na base de dados SciELO e 211 no PubMed. Com base na leitura dos resumos, 88 foram selecionados para realização da leitura completa do artigo. Após leitura dos artigos, como critério de seleção, foram utilizados aqueles que abordavam a epidemiologia, sintomatologia e patogenia do vírus do Nilo Ocidental. Desta forma, 33 artigos foram selecionados na análise final (Figura 1). A seleção dos artigos possibilitou a apresentação de uma revisão sobre o WNV.

**Figura 1** – Critérios de seleção dos artigos para o desenvolvimento do artigo de revisão. Belém, Pará – 2019



Fonte: Elaboração própria.

### O VÍRUS

O vírus do Nilo Ocidental (WNV) pertence à família *Flaviridae*, ao gênero *Flavivirus* e é envelopado, com genoma de RNA fita simples de polaridade positiva<sup>11</sup>. O genoma consiste em uma única estrutura de leitura aberta de aproximadamente 11 kb sem cauda de poliadenilação na extremidade 3'. Ambas as regiões não codificadoras (5' e 3') do genoma formam estruturas *stem-loop*, que auxiliam na replicação, transcrição, tradução e empacotamento. O WNV é uma partícula icosaédrica, com a proteína do capsídeo associada ao RNA, formando o nucleocapsídeo, que é circundado por uma bicamada lipídica<sup>12</sup>. Uma grande proporção de proteína do capsídeo localiza-se no núcleo, enquanto a montagem viral ocorre no citoplasma, e o brotamento ocorre no retículo endoplasmático<sup>13</sup>.

O RNA viral é traduzido como uma poliproteína única que é clivada pós-transcricionalmente por ambas as proteases, hospedeiras e virais, resultando em três proteínas estruturais (capsídeo, envelope e pré-membrana) e sete proteínas não estruturais (NS1, NS2A,

NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5). A extremidade 5' do genoma codifica as proteínas estruturais, que são necessárias para a entrada e fusão do vírus, bem como para encapsidação do genoma viral durante a montagem<sup>13</sup>.

As proteínas não estruturais possuem diversas funções, o que é compreensível, pois o vírus tem um número muito limitado de proteínas e cada uma delas deve servir a múltiplos propósitos durante a infecção<sup>13</sup>. A NS1 tem uma forma "celular" e uma forma secretada e é altamente imunogênica, mas o seu papel na montagem ainda não foi descrito, embora tenha sido sugerido que desempenhe um papel na replicação. A NS3 é a protease viral responsável por clivar outras proteínas não estruturais da poliproteína viral e codifica atividades enzimáticas. A proteína NS5 serve como polimerase viral e codifica uma metiltransferase e é necessária para a replicação viral<sup>14</sup>. Várias das proteínas não estruturais, incluindo NS2A, NS2B, NS4A e NS4B, mostraram inibir um ou mais componentes da resposta imune inata contra a infecção viral<sup>15</sup>.

#### PATOGÊNIA E SINTOMATOLOGIA

Acredita-se que, após a picada de mosquito, o WNV infecta os queratinócitos e as células de Langerhans, após, migram para os linfonodos regionais, onde ocorre a replicação inicial. O WNV, então, se espalha sistemicamente aos órgãos viscerais, como o rim e o baço, onde ocorre um segundo ciclo de replicação em células epiteliais e macrófagos, respectivamente<sup>16</sup>. Dependendo do nível de viremia, o WNV pode atravessar da barreira hematoencefálica para o cérebro e causar meningoencefalite, assemelhando-se ao que já foi observado em outros vírus neurotrópicos, como o vírus da encefalite de Saint-Louis, que, em camundongos, a probabilidade de neuroinvasão parece correlacionar-se com o nível e a duração da viremia. A glicoproteína do envelope (E) do WNV foi associada à neuroinvasividade, particularmente no domínio III da proteína, que constitui o domínio de ligação ao receptor<sup>17</sup>.

Em humanos, o WNV é mais frequentemente detectado em neurônios do córtex cerebral, tálamo, tronco cerebral, gânglios da base, cerebelo e medula espinhal (principalmente do corno anterior) e, em alguns casos, a infecção foi detectada no bulbo olfatório e no hipocampo<sup>17</sup>. A apresentação simultânea do vírus em muitos locais do cérebro e da medula espinhal sugere que a disseminação hematogênica é uma maneira óbvia de entrar no SNC. A análise histológica de amostras de casos humanos fatais também forneceu evidências de gliose, indicando o envolvimento de células da microglia e astrócitos durante a infecção pelo WNV<sup>18</sup>.

O período de incubação da doença clínica geralmente varia de dois a 14 dias, mas períodos prolongados de incubação de até 21 dias já foram observados entre pacientes imunocomprometidos. A febre do Nilo Ocidental pode variar de uma leve enfermidade, que

dura alguns dias, até uma doença debilitante, que dura de semanas ou meses<sup>8</sup>. Os sintomas são de início súbito e geralmente incluem cefaleia, mal-estar, febre, mialgia, calafrios, vômitos, erupção cutânea, fadiga e dor ocular. A febre pode ser de baixo grau ou ausente. Uma erupção cutânea, que muitas vezes aparece na época da defervescência, tende a ser morbiliforme, maculopapular e não pruriginosa, e predomina sobre o tronco e extremidades, poupando as palmas das mãos e as plantas dos pés<sup>7</sup>.

A meningite causada pelo WNV é semelhante à de outras meningites virais e é caracterizada por início abrupto de febre e dor de cabeça, juntamente a sinais meníngeos e fotofobia. A cefaleia pode ser grave, e o distúrbio gastrointestinal associado pode resultar em desidratação<sup>19</sup>. A encefalite do Nilo Ocidental varia em gravidade, desde um estado de leve confusão e autolimitado até encefalopatia grave, com coma e morte. Distúrbios extrapiramidais são frequentemente observados, e características do parkinsonismo podem ser observadas<sup>20</sup>. Pacientes com encefalite do Nilo Ocidental frequentemente desenvolvem tremor, particularmente nas extremidades superiores. A mioclonia, predominantemente nos membros superiores e músculos faciais, pode ocorrer e pode estar presente durante o sono. Ataxia cerebelar, aumento da pressão intracraniana, edema cerebral e convulsões foram descritos, mas são incomuns<sup>8</sup>.

#### EPIDEMIOLOGIA

As aves são os principais hospedeiros vertebrados do WNV e, em regiões endêmicas, o vírus é mantido em ciclo enzoótico entre os mosquitos *Culex* e aves. Espécies de mosquitos de outros gêneros também são suscetíveis à infecção. Há evidências indiretas de que o WNV é transportado por aves migratórias para as áreas temperadas da Europa durante a migração primaveril<sup>4</sup>. Os mamíferos são menos importantes que os pássaros na manutenção dos ciclos de transmissão do vírus, já que a viremia é muito baixa na maioria das espécies de mamíferos para que seja possível infectar mosquitos. Os seres humanos são considerados hospedeiros finais, visto que a concentração de vírus no sangue da espécie é insuficiente para infectar um mosquito durante o repasto sanguíneo, no entanto, em humanos, o vírus pode se espalhar entre os indivíduos por transfusão sanguínea e transplante de órgãos. Poucos relatos descrevem a possível transmissão de mãe para o recém-nascido por via intrauterina ou por amamentação<sup>21</sup>.

O WNV é reconhecido como o mais difundido dos flavivírus, com distribuição geográfica nos Estados Unidos da América, Austrália, África, Eurásia e América Latina<sup>21</sup>. O maior surto de WNV na Europa, até o momento, foi na Romênia, em 1996, quando foram notificados 800 casos clínicos de doença neuroinvasiva e em 393 casos a presença de WNV foi confirmada. Um total de 17 mortes foram relatadas durante este surto<sup>22</sup>.

Entre 1997 e 2010, na Europa, as infecções por WNV foram observadas esporadicamente em Portugal, Espanha, França, República Checa, Hungria e Itália, sem contar a ocorrência de um grave surto na Rússia em 1999 (318 casos)<sup>22</sup>. No entanto, em 2010, a situação epidemiológica mudou com o segundo maior surto da doença na União Europeia, ocorrido na Grécia. Durante este surto, 262 casos foram confirmados com 197 pacientes com doença neuroinvasiva causada por WNV e 33 casos fatais<sup>23</sup>. No mesmo ano, 480 casos de infecções por WNV foram detectados na Rússia e alguns casos foram registrados na Romênia<sup>24</sup>.

Em 1999, o WNV foi introduzido nas Américas, causando um surto em Nova York, com subsequente propagação em todo os Estados Unidos. Desde a primeira detecção nos Estados Unidos, o WNV causou mais de 12 mil casos de meningite/encefalite e mais de 1.100 casos fatais em humanos. Nos anos seguintes, o vírus se espalhou pelo Canadá, México, América Central, Caribe e América do Sul. A chegada deste vírus tropical africano à cidade de Nova York foi totalmente inesperada e capturou imediatamente a mídia, bem como a atenção científica<sup>25</sup>. Os impactos na saúde pública, veterinária e na fauna foram sem precedentes, tendo reunido diversos grupos de estudiosos para discutir aplicações de inseticidas para intervenção, além de gerado investimento em novos programas de pesquisa e saúde pública, em parte, pelo financiamento e capacidade laboratorial dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos, que expandiram os programas de vigilância, testes e relatórios que rastream a doença<sup>26</sup>.

Apesar de causar doenças em mais de 12 mil humanos, pelo menos 25 mil equídeos e centenas de milhares de aves nos Estados Unidos e no Canadá, houve apenas alguns relatos de casos de WNV no Caribe e na América Latina<sup>25</sup>. O primeiro relatório do vírus na Colômbia é 2005, após pesquisas sorológicas de equinos em área costeira no norte do país. Evidências sorológicas da atividade do WNV foram encontradas em cavalos de duas províncias colombianas, Antioquia e El Meta, localizadas nas regiões noroeste e centro-leste do país<sup>27,28</sup>.

Em 2012, foi realizado o primeiro estudo em que o WNV foi isolado e caracterizado na Colômbia. Esse vírus foi encontrado em aves cativas, mas saudáveis, em uma coleção zoológica de Medellín, sugerindo a possibilidade de circulação de cepas menos virulentas na Colômbia. Há vários anos, há evidências de circulação natural de WNV na Colômbia e em outros países vizinhos. Estudos sorológicos, realizados separadamente em 2005 e 2006, sugeriram a presença do vírus nas áreas costeiras do Norte do país<sup>25</sup>. Recentemente, foram documentadas evidências sorológicas da atividade do WNV em cavalos de duas províncias centrais colombianas. Um desses locais está localizado na província de Antioquia, 30 quilômetros a sudoeste da coleção do zoológico onde foi identificada a presença do vírus em aves. Com evidências de

WNV nas regiões central e norte do país, é provável que o vírus esteja circulando em outras regiões e possivelmente se espalhando para novas regiões<sup>29</sup>.

Um estudo realizado em 2006 isolou e detectou o WNV por técnicas moleculares na Argentina. San Antonio de Areco fornece condições ideais para a detecção de um ciclo enzoótico, uma vez que mais de 9 mil cavalos são criados lá. Cavalos são provavelmente hospedeiros acidentais no ciclo de transmissão do WNV, onde 10% a 20% das infecções resultam em doença clínica e a taxa de mortalidade em equinos varia de 28% a 45%<sup>9</sup>. Porém, mortes de aves não foram observadas nos locais afetados. Victoria, um município da província de Entre Ríos, na Argentina – o potencial local de infecção de um dos equinos estudados – fica a 100 km a sudeste da cidade do Paraná onde foram diagnosticados casos de encefalite por flavivírus humanos desde fevereiro de 2006, ainda que não tenha sido identificado o agente etiológico<sup>30</sup>.

Em 2003, a Organização Pan-Americana da Saúde emitiu um alerta para epidemias da WNV em países da América do Sul. Evidências sorológicas da circulação viral entre equinos e aves foram encontradas nas regiões do Pantanal e Amazônia brasileira entre 2002 e 2013. Apesar desses resultados, nenhum caso de doença sintomática por WNV havia sido relatado em nenhuma espécie animal ou em humanos no Brasil, e poucos casos de encefalite pelo vírus Saint Louis (SLEV) foram reconhecidos no Brasil. Em dezembro de 2014, a OMS anunciou a confirmação da primeira infecção humana por WNV no Brasil<sup>10</sup>, caso com características pouco claras. A doença não ocorreu no contexto da morbidade equina ou aviária notificada, ou de um surto de doença febril aguda humana ou síndrome neuroinvasiva, além disso, o interior do estado do Piauí está localizado longe das regiões onde a soropositividade equina foi detectada. No entanto, um programa regional de vigilância da encefalite viral aguda humana já havia sido iniciado quando o paciente foi internado, e um protocolo para investigação de encefalite foi aplicado<sup>31</sup>.

Por fim, em 2018, foi relatado o primeiro isolado do WNV no Brasil a partir de uma amostra de SNC de um equino, coletado em uma área rural do estado do Espírito Santo<sup>10</sup>. A análise filogenética do genoma completo mostrou que este isolado de WNV está incluído na linhagem 1a, que compreende cepas isoladas da Europa, África e Américas.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão mostra a importância de se conhecer sobre a doença causada pelo WNV e enfatiza que uma vigilância ativa pode permitir a detecção precoce da introdução e dispersão de vírus exóticos ou a ocorrência endêmica de doenças potencialmente alarmantes dentro de uma região.

A epidemiologia do WNV evidencia que conhecer a distribuição espaço-temporal, patogenia e manifestações clínicas é de suma importância. Desta maneira, os estudos sobre WNV, auxiliam no desenvolvimento de ferramentas para determinação e entendimento dos múltiplos ciclos epidemiológicos e o potencial de transmissão interespecies, desta forma, pesquisas sobre WNV possibilitam o reconhecimento de questões associadas à transmissão, estratégias e elaboração de medidas de controle e prevenção do WNV.

Programas de vigilância baseados na comunidade são fundamentais, particularmente em áreas com histórico de circulação do vírus, existência do vetor competente e populações humanas suscetíveis.

### **COLABORADORES**

1. Concepção do projeto, análise e interpretação dos dados: Taiana Andrade Freitas, Érika Dayane Leal Rodrigues e Matheus Moreira Reis.

2. Redação do artigo e revisão crítica relevante do conteúdo intelectual: Taiana Andrade Freitas e Érika Dayane Leal Rodrigues.

3. Revisão e/ou aprovação final da versão a ser publicada: Taiana Andrade Freitas, Érika Dayane Leal Rodrigues e Matheus Moreira Reis.

4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra: Taiana Andrade Freitas, Érika Dayane Leal Rodrigues e Matheus Moreira Reis.

### **REFERÊNCIAS**

1. Suthar M, Diamond M, Gale M. West Nile virus infection and immunity. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(2):11528.
2. Chancey C, Grinev A, Volkova E, Rios M. The global ecology and epidemiology of West Nile Virus. *Biomed Res Int*. 2015;2015:376230.
3. Rossi S, Ross T, Evans J. West Nile virus. *Clin Lab Med*. 2010;30(1):4765.
4. Marka A, Diamantidis A, Papa A, Valiakos G, Chaintoutis SC, Doukas D, et al. West Nile virus state of the art report of MALWEST Project. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(12):6534610.
5. Kilpatrick AM, Meola MA, Moudy RM, Kramer LD. Temperature, viral genetics, and the transmission of West Nile virus by *Culex pipiens* Mosquitoes. *PLoS Pathog*. 2008;4(6):e1000092.
6. Reisen W, Fang Y, Martinez V. Effects of temperature on the transmission of West Nile virus by *Culex tarsalis* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol*. 2014;43(2):30917.

7. Zou S, Foster GA, Dodd RY, Petersen LR, Stramer SL. West Nile fever characteristics among viremic persons identified through blood donor screening. *J Infect Dis*. 2010;202(9):135461.
8. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile Virus: Review of the Literature. *JAMA*. 2015;310(3):30815.
9. Figueiredo LTM. West Nile virus infection in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52:e20190226.
10. Silva JR, Medeiros LC, Reis VP, Chávez JH, Munhoz TD, Borges GP. Serologic survey of West Nile virus in horses from Central-West, Northeast and Southeast Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108(7):9213.
11. Bhuvanankantham R, Chong M, NG M. Specific interaction of capsid protein and importin-alpha/beta influences West Nile virus production. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;389(1):639.
12. Friebe P, Harris E. Interplay of RNA elements in the dengue virus 5' and 3' ends required for viral RNA replication. *J Virol*. 2010;84(12):610318.
13. Colpitts T, Conway MJ, Montgomery RR, Fikrig E. West Nile virus: biology, transmission, and human infection. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(4):63548.
14. Westaway EG, Mackenzie JM, Khromykh AA. Replication and gene function in Kunjin virus. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2002;267:32351.
15. Liu W, Wang XJ, Clark DC, Lobigs M, Hall RA, Khromykh AA. 2006. A single amino acid substitution in the West Nile virus nonstructural protein NS2A disables its ability to inhibit alpha/beta interferon induction and attenuates virus virulence in mice. *J Virol*. 2006;80(5):2396404.
16. Rios A, Zhang MJ, Grinev A, Srinivasan K, Daniel S, Wood O, et al. Monocytes-macrophages are a potential target in human infection with West Nile virus through blood transfusion. *Transfusion*. 2006;46(4):65967.
17. Lim SM, Koraka P, Osterhaus ADME, Martina BEE. West Nile virus: immunity and pathogenesis. *Viruses*. 2011;3(6):81128.
18. Armah HB, Wang G, Omalu BI, Tesh RB, Gyure KY, Chute DJ. Systemic distribution of West Nile virus infection: postmortem immunohistochemical study of six cases. *Brain Pathol*. 2007;17(4):35462.
19. Sejvar JJ, Curns AT, Welburg L, Jones JF, Lundgren LM, Capuron L. Neurocognitive and functional outcomes in persons recovering from West Nile virus illness. *J Neuropsychol*. 2008;2(2):47799.
19. Sejvar JJ, Haddad MB, Tierney BC, Campbell GL, Marfin AA, Gerpen JAV. Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. *JAMA*. 2003;290(4):5115.

20. Filette M, Ulbert S, Diamond MS, Sanders NN. Recent progress in West Nile virus diagnosis and vaccination. *Vet Res.* 2012;43(1):16.
21. Tsai TF, Popovici F, Cernescu C, Campbell GL, Nedelcu NI. West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet.* 1998;352(9130):76771.
22. Lundstrom JO. Mosquito-borne viruses in western Europe: a review. *J Vector Ecol.* 1999;24(1):139.
23. Papa A, Danis K, Baka A, Bakas A, Dougas G, Lytras T. Ongoing outbreak of West Nile virus infections in humans in Greece. *Euro Surveill.* 2011;16(34):19951.
24. Osorio JE, Ciuoderis KA, Lopera JG, Piedrahita LD, Murphy D, LeVasseur J. Characterization of West Nile viruses isolated from captive American flamingoes (*Phoenicopterus ruber*) in Medellin, Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;87(3):56572.
25. Reisen WK. Ecology of West Nile Virus in North America. *Viruses.* 2013;5(9):2079105.
26. Berrocal L, Peña J, González M, Mattar S. West Nile virus; ecology and epidemiology of an emerging pathogen in Colombia. *Rev Salud Publica.* 2006;8(2):21828.
27. Blitvich BJ. Transmission dynamics and changing epidemiology of West Nile virus. *Anim Health Res Rev.* 2008;9(1):7186.
28. Góez-Rivillas Y, Taborda N, Díaz FJ, Góngora A, Rodas JD, Ruiz-Sáenz J, et al. Antibodies to West Nile virus in equines of Antioquia and Meta, Colombia 2005–2008. *Rev Colomb Cienc Pecua.* 2010;23(4):46270.
29. Morales MA, Barrandeguy M, Fabbri C, Garcia JB, Vissani A, Trono K. West Nile Virus Isolation from Equines in Argentina. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(20):155961.
30. Vieira MACS, Romano APM, Borba AS, Silva EVP, Chiang JO, Eulálio KD. West Nile virus encephalitis: the first human case recorded in Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;93(3):3779.
31. Martis L, Silva EVP, Casseb LMN, Silva SP, Cruz ACR, Pantoja, JAS, et al. First isolation of West Nile virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2019;114:e180332.

Recebido: 21.3.2019. Aprovado: 9.3.2021.