

ARBOVÍRUS EM EMERGÊNCIA: INFECÇÃO PELO VÍRUS DO NILO OCIDENTAL NO BRASIL

Caroline Paredes Serrano¹, Daniella Acioli Lima de França², Laura Quintella Souto Méro², Laura Frinhani Valadão³, Luanna Lacerda Bezerra⁴, Isabela Cristina Ruzza Nogueira⁵ e Tereza Cristina de Carvalho Souza Garcês⁶

1. Escola de Medicina Souza Marques (EMSM), Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil;
2. Centro Universitário Cesmac (CESMAC), Maceió, Alagoas, Brasil;
3. Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil;
4. Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE), João Pessoa, Paraíba, Brasil;
5. Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC), Palmas, Tocantins, Brasil;
6. Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí/ Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (FAHESP/IESVAP), Parnaíba, Piauí, Brasil.

RESUMO

Os arbovírus são transmitidos através da picada de vetores artrópodes hematófagos e permanecem em ciclos na presença deles e de hospedeiros vertebrados. O *West Nile Virus* é da família *Flaviviridae* e do gênero *Flavivirus*, possuindo ampla distribuição mundial. Foi isolado em 1937 e documentado em 1951, em Israel. No Brasil, em 2014, ocorreu o primeiro registro de encefalite pelo WNV no estado do Piauí. Majoritariamente, a transmissão ocorre pelos mosquitos do gênero *Culex*. As aves constituem os hospedeiros amplificadores primários, mantendo um ciclo de transmissão de aves-mosquito-aves e seu deslocamento migratório contribui para disseminação. A entrada do vírus no hospedeiro vertebrado consiste em quatro estágios: entrada, tradução, replicação e saída. No corpo humano, ocorre a replicação em queratinócitos e células dendríticas, fase de disseminação de órgãos viscerais e a fase de invasão do Sistema Nervoso Central. Após isso, os níveis de vírus no SNC aumentam e as manifestações neurológicas aparecem. Das pessoas infectadas, 70 a 80% são assintomáticas, enquanto 20 a 30% sintomáticos, os quais inicialmente apresentam cefaléia, fadiga, dor muscular, hipertermia, manchas vermelhas na pele e sintomas gastrointestinais. Alguns casos podem apresentar sintomas neurológicos graves, como meningite, encefalite ou poliomielite. O diagnóstico depende das condições ambientais, das características clínicas e da solicitação de exames laboratoriais. O WNV é um diagnóstico diferencial em áreas com a circulação de diferentes arbovírus. Atualmente, o tratamento é dado pelo suporte e prevenção das complicações. Dessa forma, observa-se a importância de se ter programas de diagnóstico precoce e vigilância epidemiológica no Brasil.

Palavras-chave: Arbovirose, Brasil e Vírus do Nilo Ocidental.

ABSTRACT

Arboviruses are transmitted through the bite of hematophagous arthropod vectors and cycle in their presence and that of vertebrate hosts. The *West Nile Virus* is in the family *Flaviviridae*

and genus *Flavivirus*, and has a wide distribution worldwide. It was isolated in 1937 and documented in 1951 in Israel. In Brazil, in 2014, the first WNV encephalitis was reported in the state of Piauí. Transmission is mostly by mosquitoes of the *Culex* genus. Birds are the primary amplifying hosts, maintaining a bird-mosquito-bird transmission cycle, and their migratory movement contributes to dissemination. The entry of the virus into the vertebrate host consists of four stages: entry, translation, replication, and exit. In the human body, replication occurs in keratinocytes and dendritic cells, the phase of dissemination to visceral organs, and the phase of invasion of the Central Nervous System. After this, the virus levels in the CNS increase and neurological manifestations appear. Of those infected, 70-80% are asymptomatic, while 20-30% are symptomatic, who initially present with headache, fatigue, muscle pain, hyperthermia, red patches on the skin, and gastrointestinal symptoms. Some cases may present with severe neurological symptoms, such as meningitis, encephalitis, or polio. The diagnosis depends on environmental conditions, clinical features, and the request for laboratory tests. WNV is a differential diagnosis in areas with the circulation of different arboviruses. Currently, the treatment is given by support and prevention of complications. Thus, it is observed the importance of having early diagnosis and epidemiological surveillance programs in Brazil.

Keywords: Arboviruses, Brazil and West Nile Virus.

1. INTRODUÇÃO

Segundo o Sub-Comitê Internacional para Nomenclatura Viral, o termo arbovírus deve ser utilizado oficialmente para a designação de vírus que permanecem em ciclos da natureza com a presença de vetores artrópodes hematófagos e hospedeiros vertebrados. Ademais, conforme o Catálogo Internacional de Arbovírus, são conhecidas em torno de 100 espécies de arbovírus que infectam humanos e cerca de 40 espécies que infectam animais domésticos. Dentre as espécies conhecidas que infectam humanos, 40 delas, no continente americano, estão envolvidas em quadros de encefalite, febre, artralgia, mialgia e exantema (DIBO et al., 2011; VIEIRA et al., 2015).

O processo de urbanização e desenvolvimento das cidades foi imprescindível para a incidência e proliferação de doenças infectocontagiosas nas mais diversas regiões do mundo. Dessa forma, o crescimento urbano caótico, juntamente à ausência de um planejamento adequado desencadeou problemas em ocupações irregulares, no esgotamento sanitário e no abastecimento de água, obtendo como consequência a ampliação dos riscos de infecções transmitidas por veiculação hídrica, bem como por vetores que se difundem nessas áreas mais propícias. Assim, além dos problemas de saúde pública que configuram fatores de elevado risco à população, ainda auxiliam neste processo a

imigração, que propicia um trânsito ainda maior das enfermidades, nesse caso, das arboviroses (ALMEIDA et al., 2020).

O *West Nile Virus* (WNV), é um arbovírus pertencente à família *Flaviviridae* e gênero *Flavivirus*. Outros vírus que fazem parte da mesma família são o *Dengue virus* (DENV), o *Zika virus* (ZIKV) e o *Yellow fever virus* (YFV). Em relação às arboviroses existentes, o WNV apresenta ampla distribuição mundial (PETERSEN, 2020).

De uma forma geral, o WNV apresenta manifestação subclínica com sintomatologia de diferentes graus de gravidade, alternando desde febre temporária acompanhada ou não de mialgia até sinais e sintomas de acometimento do sistema nervoso central como encefalite ou meningoencefalite grave. As formas com maior gravidade ocorrem frequentemente em indivíduos com idade superior a 50 anos (DIBO, 2011; BRASIL, 2019)

A grande maioria das infecções humanas com o WNV são causadas por picadas de mosquitos infectados, principalmente do gênero *Culex*. As aves são os hospedeiros amplificadores primários e o vírus é mantido em um ciclo de aves-mosquito-aves. Humanos, cavalos e muitos outros vertebrados servem como hospedeiros incidentais. O estudo da transmissão é feito pela transfusão de sangue, pelo transplante de órgãos, pelo aleitamento materno ou pela transmissão vertical. A observação da transmissibilidade e suas significativas taxas de morbidade e mortalidade alarma, atualmente, a comunidade médica. (BRASIL, 2019; PETERSEN, 2020).

1.1. PROBLEMÁTICA ATUAL

O Brasil possui alguns flavivírus endêmicos americanos, como os *Louis encephalitis virus* (SLEV), *Cacipacore virus* (CPCV), *Ilheus virus* (ILHV), *Bussuquara virus* (BSQV) que causam casos humanos esporádicos, e até mesmo o *Rocio virus* (ROCV), que causa surtos. A SLEV, o CPCV e o ROCV são filogeneticamente relacionados ao WNV, infectam pássaros e são transmitidos por mosquitos *Culicidae*. No Brasil, alguns flavivírus importados também tornaram-se sérios problemas de saúde pública: os vírus da DENV, ZIKV e YFV, todos transmitidos pelo *Aedes aegypti* e causando grandes surtos nos últimos cinco anos (FIGUEIREDO, 2019).

Há muita discussão a respeito da razão de não haver surtos humanos de WNV no Brasil e a circulação de muitos outros flavivírus no país poderiam explicar esse fenômeno. Portanto, as infecções causadas por outros flavivírus podem ter um certo grau de proteção cruzada contra infecções ou doenças causadas pelo WNV, podendo prevenir mais encefalites e

surtos causados pelo WNV. A imunização cruzada consiste na capacidade de alguns dos linfócitos envolvidos na resposta adaptativa em reconhecer sequências do vírus, e ser capaz de identificá-las no futuro em outro agente infeccioso, protegendo contra outros vírus de espécies próximas. Outra possível explicação pode estar relacionada à mutação do genoma que causa a menor virulência do WNV na América do Sul. No entanto, isso não foi confirmado pela análise filogenética da cepa brasileira de WNV (FIGUEIREDO, 2019; PETERSEN, 2020).

Embora os anticorpos de outros flavivírus ou diferenças entre os vírus induzam efeitos protetores significativos, é importante considerar o WNV como uma séria ameaça à saúde pública de humanos e veterinários no Brasil. Também é importante lembrar que não existem vacinas humanas ou medicamentos antivirais usados rotineiramente para tratar a doença causada por este vírus. Além disso, mutações no Brasil ou a introdução de cepas mais virulentas do WNV podem levar a surtos envolvendo o vírus. Do mesmo modo, é relevante considerar também que o sistema público de saúde pode não ser capaz de detectar um possível surto de infecção pelo WNV entre pessoas em áreas remotas do país, uma vez que os sinais e sintomas do WNV são similares aos dos outros arbovírus, o que dificulta o diagnóstico e fragiliza a vigilância epidemiológica nessas regiões. Dessa forma, a vigilância do WNV deve ser implementada com base no monitoramento e diagnóstico de infecções pelo vírus do sistema nervoso central e determinar o nível de anticorpos adquiridos (VIEIRA et al., 2015; FIGUEIREDO, 2019).

De acordo com Flores e Weiblen (2009), o exato mecanismo de introdução do WNV nos EUA, em 1999, é desconhecido, mas entre as hipóteses propostas estão a introdução pela importação de aves ornamentais infectadas da África, introdução através das aves por meio de rotas migratórias naturais ou acidentais e a introdução por mosquitos infectados em navios ou aviões. A rápida disseminação do vírus no local, e posteriormente, nas Américas, comprova uma provável participação destas aves, ocorrendo devido a migração normal de várias espécies de gaivotas, uma vez que possuem rotas de migração transatlântica. Outras possibilidades incluem tempestades tropicais que movem os pássaros de seu alcance normal, ou até mesmo importação legal ou ilegal (REED et al., 2003; FLORES; WEIBLEN, 2009).

No ano de 2003, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) emitiu um alerta para epidemias de WNV em países sul-americanos. Em 2014, em dezembro, a Organização Mundial da Saúde divulgou a confirmação do primeiro caso humano da doença pelo vírus do Nilo Ocidental (WNV) no Piauí, região nordeste do Brasil. No entanto, é possível que casos

esporádicos ou pequenos agrupamentos de doença por WNV tenham ocorrido anteriormente em diferentes regiões do país e não tenham sido diagnosticados por causa da falta de um sistema de vigilância sentinela sindrômica de encefalite viral em humanos em outras regiões, bem como pela sobreposição de sintomas neurológicos atribuíveis a várias outras infecções virais do sistema nervoso central e às limitações na disponibilidade de recursos diagnósticos na maioria dos hospitais brasileiros. Assim, o surgimento do primeiro caso registrado revela a necessidade de mais investimentos na vigilância epidemiológica e a certeza de que agora muitos outros serão identificados assim que um protocolo de investigação for implementado e for seguido nas instituições de atenção à saúde do país afora (SBMT, 2014; VIEIRA et al., 2015)

Logo, o objetivo do presente estudo é discutir através de uma revisão de literatura, a emergência da infecção pelo *West Nile Virus (WNV)* para a saúde pública da população brasileira, visto que seu aparecimento ainda é negligenciado devido à limitação de recursos diagnósticos ou pela fragilidade na vigilância epidemiológica. Este trabalho, portanto, apresenta como intuito esclarecer a respeito do perfil biológico e epidemiológico do WNV, enfatizando as manifestações clínicas, tratamentos e circulação do vírus a fim de alcançar um melhor prognóstico e evitar o surgimento de epidemias futuras no Brasil.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O VÍRUS

O *West Nile Virus (WNV)* pertence à família *Flaviviridae* e ao gênero *Flavivirus*, que contém mais de 70 espécies de vírus que podem ser divididos em grupos de vírus transmitidos por carrapatos e por mosquitos. Os vírus transmitidos por mosquitos podem ser ainda subdivididos em clade encephalitic, que inclui o WNV, *vírus da encefalite de St. Louis* e *encefalite japonesa*; e o não-encefálico ou hemorrágico clade febre, que inclui o Dengue virus (DENV), da Zika virus (ZIKV) e da Yellow fever virus (YFV) (OLIPHANT, 2005; CASTRO, 2019).

Os flavivírus possuem uma molécula de RNA de fita simples e polaridade positiva, com o genoma envolto por um capsídeo icosaédrico composto por múltiplas cópias da proteína básica C, além de ser revestido externamente por um envelope lipoprotéico que

contém as glicoproteínas M e E (FLORES, 2009; CASTRO-JORGE, 2019). A glicoproteína E é o principal determinante antigênico do vírus e intermedeia as interações iniciais com os receptores celulares durante a penetração nas células hospedeiras (FLORES, 2009).

2.1.1. História do West Nile Virus

Com base nos estudos de Petersen (2020), o WNV foi isolado pela primeira vez em uma amostra de sangue em um paciente da província do Nilo Ocidental localizada em Uganda em 1937. Todavia, o primeiro documento da epidemia de WNV ocorreu em Israel em 1951, em que a maioria dos casos eram representados por crianças pequenas (CASTRO-JORGE et al., 2019). Segundo Petersen (2020), os primeiros surtos epidêmicos não causavam doenças graves e eram comuns em soldados, crianças e adultos saudáveis em Israel e África.

Nos últimos 20 anos, o WNV tornou-se rapidamente um grande problema de saúde pública, especialmente na América do Norte. Surtos de infecção pelo WNV causaram doenças associadas a alterações neurológicas, gerando inúmeras mortes. O WNV foi introduzido na América do Norte em 1998 e rapidamente adaptou-se ao ciclo envolvendo mosquitos e aves americanas. Nas Américas, emergiu em 1999 nos Estados Unidos, onde foram registrados mais de 36 mil casos, dos quais cerca de 16 mil manifestaram a forma grave, com 2 mil mortes (taxa de letalidade de 12,8% entre os casos graves), até 2012. O perfil epidemiológico da doença nos Estados Unidos revela que cerca de 41% dos casos manifestam doença neuro invasiva, forma mais grave da infecção, caracterizada principalmente por meningite e encefalite, 57% desenvolvem a Febre do Nilo, forma mais branda da doença sem acometimento neurológico e que 2% dos casos expressam-se através de sintomas inespecíficos como a paralisia flácida aguda. Desse modo, o vírus causou uma epidemia que matou milhares de aves, afetou humanos e cavalos e espalhou-se pela América do Norte em apenas alguns anos (PAUVOLID-CORRÊA, 2008; FIGUEIREDO, 2019).

A epidemia de aves causada pelo WNV também espalhou-se para o sul, atingindo o Caribe e as Américas Central e do Sul, onde cavalos também foram infectados. Em 2004 foram registrados indícios da entrada do vírus no continente americano, quando sinais da transmissão em aves e equinos foram registrados na Colômbia e na Venezuela. Na Colômbia, descobriu-se que esses animais continham anticorpos contra o WNV e o vírus foi isolado de um cavalo na Argentina em 2006 (BRASIL, 2019; FIGUEIREDO, 2019).

No Brasil, achados sorológicos (anticorpos neutralizantes contra WNV) sugerem a circulação do vírus em animais (aves e equídeos), principalmente no Centro-Oeste brasileiro, na região do Pantanal, desde 2011. Entretanto, em 2014 ocorreu o primeiro registro de caso humano de encefalite pelo WNV no estado do Piauí, região nordeste do Brasil. Desde então, entre janeiro de 2014 e dezembro de 2018, foi notificado ao Ministério da Saúde um total de 354 casos de doença neuro invasiva grave, que incluem casos suspeitos de febre do Nilo Ocidental, entre os quais, até então, dois casos foram confirmados em todo o Brasil (0,5%) (BRASIL, 2019; FIGUEIREDO, 2019).

Em abril de 2018, foram registradas epizootias de equídeos com manifestações neurológicas (meningoencefalite), notificadas ao Ministério da Saúde pela Secretaria de Saúde do Espírito Santo. Os equídeos são considerados bons sentinelas para vigilância de WNV pela facilidade de identificar os animais infectados e de coletar os espécimes biológicos nestes animais. Na ocasião, foi possível obter o isolamento do WNV pela primeira vez no Brasil, ressaltando-se a importância da vigilância de epizootias na detecção precoce da circulação viral que pode oportunizar a adoção das medidas de prevenção, controle e mitigar os efeitos da transmissão à população. A confirmação do primeiro caso humano no Piauí ampliou a sensibilidade da vigilância, que passou a notificar um maior número de casos a partir de 2014, representando 69,1% do total até então. Mais recentemente, em decorrência da epizootia no estado do Espírito Santo, a notificação de casos suspeitos voltou a aumentar (PAUVOLID-CORRÊA et al., 2008; BRASIL, 2019).

2.1.2. Ciclo de Transmissão

Os humanos, os cavalos e muitos outros vertebrados são hospedeiros acidentais e não são considerados importantes para a transmissão, já que a viremia é de curta duração e de baixo grau (Figura 1). As aves, por sua vez, são os hospedeiros amplificadores primários e o vírus é mantido em um ciclo de aves-mosquito-aves (PETERSEN, 2020).

A América do Sul recebe centenas de espécies de aves migratórias do hemisfério norte todos os anos, inclusive de áreas onde o vírus foi detectado. Esses deslocamentos migratórios permitem a possibilidade de disseminação do WNV em todo o continente americano (LUNA, 2003). Em 2011, foi relatada a primeira evidência sorológica do WNV em cavalos no Pantanal Mato-Grossense (SILVA, 2016). Notou-se que nenhum dos cavalos avaliados possuía histórico de viagens para fora do Pantanal, ou seja, foi confirmada a

infecção autóctone pelo WNV e, ainda trouxe a grande possibilidade da contaminação ser proveniente de uma destas aves (SILVA, 2016).



Figura 1. Ciclo natural do *West Nile Virus* em ciclos alternados de infecção em aves silvestres e mosquitos hematófagos e infecção ocasional de pessoas, aves e mamíferos silvestres e domésticos (hospedeiros acidentais).

Fonte: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2020.

A espécie de Argasidae *Ornithodoros moubata* Murray foi experimentalmente infectada em 1877 e, a partir disso, foi possível observar que eles mantiveram a transmissão transtadial por WNV, conseguindo veicular virions, embora em baixos níveis, em modelo roedor (PAUVOLID-CORRÊA, 2008). No ano seguinte a epizootia e epidemia de encefalite por WNV de New York e New Jersey, a análise de mais de 300.000 culicídeos divididos por espécie em aproximadamente 10.000 grupos, detectou a presença de ácido nucléico viral através da Reação em Cadeia da Polimerase utilizando-se a Transcriptase Reversa (RT-PCR) em 363 grupos identificados com os gêneros *Psorophora*, *Anopheles*, *Aedes*, *Ochlerotatus* e *Culex* (PAUVOLID-CORRÊA, 2008; WHITE, 2011). Entretanto, os vetores de maior relevância no ciclo de transmissão de WNV são culicídeos do gênero *Culex* Linnaeus (PAUVOLID-CORRÊA, 2008; PETERSEN, 2020).

De forma mais rara, o WNV também pode ser transmitido por meio de plaquetas transfundidas, glóbulos vermelhos e plasma fresco congelado, bem como por meio de

transplantes de coração, fígado, pulmão e rim (PETERSEN, 2020). Além disso, alguns casos foram ligados à inoculação acidental através de fissuras na pele, frequentemente em pessoas que manipularam tecidos infectados de vários animais (ROVID, 2013).

2.1.3. Patogênese

O ciclo de vida do *Flavivirus* no corpo do hospedeiro vertebrado consiste em 4 estágios principais: entrada, tradução, replicação e saída. O WNV entra na célula via endocitose mediada por receptores e é transportado dentro de endossomos. Em seguida, ocorre a tradução, que é quando a acidificação do compartimento endossomal causa uma mudança de conformação na proteína E, resultando em uma fusão da membrana viral com a membrana endossomal e, com isso, a liberação do nucleocapsídeo do vírus no citoplasma, fazendo com que o RNA do vírus seja traduzido e a poliproteína, processada (ROSSI, 2010).

Depois, a replicação viral é realizada em domínios específicos estabelecidos pelas proteínas virais, as quais causam expansão massiva e modificação do retículo endoplasmático. Sendo desses, dois domínios importantes na replicação e no processamento da proteína: pacotes de vesículas e membranas convolutas, respectivamente. Por fim, após a tradução e as replicações, os genomas são empacotados em vírions, que amadurecem através da via de secreção Retículo Endoplasmático-Golgi e os vírus da progênie são liberados por exocitose (ROSSI, 2010).

Já no corpo humano, a disseminação do vírus pode ser descrita em três fases: A inicial, ocorrendo a replicação em queratinócitos e células dendríticas residentes na pele, incluindo células dérmicas dendríticas e células Langerhans; a fase de disseminação de órgãos viscerais, ocorrendo a replicação viral nos linfonodos drenantes, viremia e propagação para órgãos viscerais, incluindo o baço; e a fase do sistema nervoso central. Após uma semana, os níveis de vírus no sistema nervoso central aumentam e as manifestações neurológicas aparecem (viremia primária) (PETERSEN, 2020).

Segundo estudos o período de incubação, que varia de 3 a 14 dias, em casos de pacientes com neoplasia avançada e pessoas que estão fazendo tratamento imunossupressor pode ser mais prolongado do que os demais infectados (ZEINAD, 2004).

2.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes infectados pelo WNV costumam ser, em 70% a 80% dos quadros assintomáticos e em torno de 20 a 30% apresentando manifestações (ZEINAD, 2004).

Em pacientes sintomáticos, os indícios da doença são caracterizados por sinais leves, envolvendo sintomas como cefaleia, fadiga, dor muscular e hipertermia, ocasionalmente podem surgir também manchas avermelhadas na derme e expressões gastrointestinais. Os sintomas podem estender-se de 2 a 14 dias, embora estudos relatam um prolongamento do caso em pacientes imunocomprometidos, que podem inclusive apresentar uma manifestação clínica mais severa (PETERSEN, 2020). Estudos acerca do tema relatam também expressões oculares, que incluem coriorretinite, hemorragias retinianas e vitreíte.

Pacientes que foram hospitalizados pela infecção possuem taxa de mortalidade de 4% a 14%, sendo sua maioria pessoas imunocomprometidas e idosas, e em casos de doença neuroinvasiva essa taxa está em torno de 10% (ZEINAD, 2004; PETERSEN, 2020).

Além dessas manifestações, estudos apontam que uma em cada 150 pessoas infectadas apresentam sintomas neurológicos graves, como meningite, encefalite ou poliomielite, sendo a encefalite a mais frequente delas (SOARES, 2010; BRASIL 2019). Nesses casos, é comum a presença de febre, fraqueza muscular rigorosa ou paralisia flácida. Fora isso, também foi observado ataxia, sinais extrapiramidais, alterações dos nervos cranianos, mielite, neurite óptica, polirradiculite e convulsão (BRASIL, 2019).

Apesar de a encefalite ser a manifestação neurológica mais recorrente, a meningite apresenta-se mais comumente em faixas etárias pediátricas. De forma geral, a mortalidade em pacientes com presença de doença neuroinvasiva gira em torno de 1% dos infectados (CASTRO, 2019). Em 2014, o primeiro caso de febre do Nilo Ocidental foi registrado na área rural de Aroeiras do Itaim, município do sul do estado do Piauí, nordeste do Brasil. O paciente manifestou os seguintes sintomas: febre, dor de cabeça, rigidez muscular e encefalite e a doença foi confirmada por meio de exame sorológico (VIEIRA et al., 2015).

As complicações neurológicas geralmente são expressas através de paralisia flácida difusa, que se assemelha a síndrome de Guillain-Barré, entretanto, na eletromiografia as infecções por WNV expressam pleocitose no LCR e lesões axonais e desmielinizantes (SOARES, 2010). Além disso, possuem um pródromo caracterizado por uma fase febril que dura de 1 a 7 dias, podendo ser bifásico antes da manifestação no sistema nervoso (ZEINAD, 2004). De acordo com o Ministério da Saúde, as formas mais graves são mais comuns em indivíduos maiores de 50 anos.

2.2.1. Fatores de risco

O aumento da carga viral, devido a sua maior capacidade de neurovirulência e neuroinvasividade, e o sexo feminino foram relatados como algum dos fatores que podem elevar as chances de desenvolvimento da febre do Nilo Ocidental, mas pacientes do sexo masculino evoluíram mais com complicações ao serem infectados pelo vírus em questão (PETERSEN, 2020).

A idade superior a 75 anos e a presença de diabetes mellitus também estão associadas à alta letalidade (Nash et al., 2002). Além disso, a presença de encefalite com fraqueza muscular grave, alteração do nível de consciência, doenças cardiovasculares, hepatite C e imunossupressão são fatores de risco que podem levar ao óbito em caso de infecção por *West Nile Virus* (MENDES, 2015).

2.3. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O diagnóstico da febre do Nilo Ocidental depende de fatores distintos, dentre eles, as condições ambientais e os sinais e sintomas clínicos (ROSSI, 2010). A infecção deve ser considerada em casos de exposição aos vetores em regiões endêmicas, sobretudo durante o verão. Também é importante a realização de exames físicos iniciais para confirmar os sintomas, os quais incluem febre, cefaléia, mal-estar, mialgia, calafrios, vômitos, fadiga e dor nos olhos (FLORES, 2009; PETERSEN, 2020).

Entretanto, para a confirmação do diagnóstico inicial, é necessária a solicitação de exames laboratoriais. Nos seres humanos, a sorologia é a forma de identificação do vírus mais utilizada. Dois tipos de testes sorológicos podem ser realizados para a avaliação, sendo eles o Ensaio Imunoabsorvente de Ligação de Enzimas por captura de Imunoglobulina M (IgM) (MAC-ELISA) e o Teste de Neutralização por Redução de Placas (PRNT) (ROSSI, 2010). Normalmente, o MAC-ELISA é suficiente para a realização do diagnóstico; todavia, esporadicamente, o teste PRNT pode ser utilizado para confirmar a infecção (PAULOVIC-CORRÊA, 2008).

No teste MAC-ELISA, ocorre a coleta de amostras de soro e de líquido cefalorraquidiano (LCR) para a detecção do IgM. Como esse anticorpo não atravessa a barreira hematoencefálica, sua presença no LCR é altamente sugestiva de infecção pelo WNV (COELHO, 2008; PETERSEN et al., 2013).

Na maioria dos casos, as imunoglobulinas não são detectáveis nos estágios iniciais da enfermidade, contudo, podem ser identificadas em torno do oitavo dia da doença. Além disso, geralmente permanecem detectáveis no soro por até dois meses após o término dos sintomas, mas existem casos em que permanecem por mais de doze meses. Dessa forma, indivíduos que habitam regiões endêmicas podem apresentar esses anticorpos referentes a um quadro clínico anterior do WNV, o qual não condiz com a sua situação de saúde atual (PETERSEN, 2020).

Existem casos em que o teste MAC-ELISA emite um resultado falso-positivo, visto que as imunoglobulinas de outros flavivírus disseminados por artrópodes possuem reação cruzada com o WNV, o que pode influenciar no resultado sorológico (PETERSEN, 2020). Esse tipo de resultado pode decorrer de uma recente imunização com vacinas de flavivírus, incluindo a febre amarela e a encefalite japonesa, ou de infecções com outros vírus desse gênero, como o DENV e o ZIKV (ROSSI, 2010; PETERSEN 2020). Nesses casos, o teste PRNT pode fornecer um diagnóstico definitivo. Esse exame é o mais preciso na identificação de flavivírus difundidos por artrópodes em pacientes sem exposição anterior a esse gênero. Além disso, também pode auxiliar a determinar se um teste positivo MAC-ELISA é consequência de anticorpos específicos do WNV ou de uma reação cruzada sorológica (ZEINAD, 2004; PETERSEN, 2020).

Os testes de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) também podem ser utilizados para confirmar a presença do vírus. Em geral, são utilizados para identificar a infecção em alguns grupos, dentre eles nos pacientes imunocomprometidos, em que o desenvolvimento de anticorpos pode ser atrasado ou ausente e nos indivíduos que necessitam de um diagnóstico urgente. O PCR é uma ótima forma de detectar genomas do WNV, no entanto, esse tipo de teste deve fazer parte da rotina dos indivíduos que vivem em áreas de risco, já que a viremia nos humanos só é encontrada no início da doença, constantemente antes do aparecimento dos sintomas. No caso dos pacientes que apresentam a doença em estágios avançados, com a presença da doença neuroinvasiva, esse teste apresenta sensibilidade de aproximadamente 55% para LCR e, no caso do soro ou plasma, inferior a 15%, ou seja, não apresenta uma boa eficácia (FLORES, 2009; PETERSEN, 2020).

Atualmente, o tratamento dá-se pelo suporte, com destaque para a prevenção das complicações e, ocasionalmente, cuidados intensivos e ventilação mecânica também podem ser necessários (COELHO, 2008). O uso de outros agentes terapêuticos já foi descrito como favoráveis, por exemplo: o interferon, que apresentou uma eficácia contra o WNV em estudos in vivo com modelos animais e os corticoesteróides, que inibem de mediadores pró-

inflamatórios, o que pode reduzir o comprometimento do SNC. No entanto, maiores estudos precisam ser realizados para confirmar a eficácia (ROVID, 2013).

2.3.1. Prevenção

A prevenção da febre do Nilo Ocidental inclui ações pelos programas comunitários de controle de mosquitos, os quais empregam técnicas de manejo integrado de pragas, que são importantes para identificar fontes desses vetores, eliminar criadouros e aplicar larvicidas, no intuito de reduzir a produção de mosquitos adultos. Em casos de risco elevado de infecção humana, medidas de redução dos insetos adultos devem ser colocadas em prática, geralmente é realizada a pulverização aérea ou montada em caminhões. Essas medidas apresentam uma exposição mínima a pesticidas, o que é essencial para reduzir o risco do desenvolvimento de doenças relacionadas a inseticidas associados (PETERSEN, 2020).

Ademais, as infecções também podem ser evitadas através da prevenção contra as picadas de mosquito. Para isso, é essencial educação em saúde, para que a população adote as medidas de combate ao vetor, dentre elas: a aplicação de repelentes; o uso de calças longas, camisa de manga comprida e roupas especializadas de malha fina; a redução das atividades ao ar livre durante a fase ativa dos mosquitos, especialmente ao amanhecer e ao anoitecer, que correspondem ao período máximo de picadas; diminuição de locais de proliferação de mosquitos, como a água parada (COELHO, 2008; ROVID, 2013).

A vigilância de aves doentes e mortas também constitui uma forma de indicar a presença do vírus WNV em uma determinada região. No entanto, esses animais não podem ser manuseados sem os devidos cuidados sanitários, pois emitem fluidos corporais que podem ser transmissíveis (ROVID, 2013).

É improvável a disponibilização de vacinas para humanos no contexto atual, visto que não existe o andamento de nenhum ensaio de fase três (PETERSEN, 2020). Porém, existem dados que sugerem vacinas em desenvolvimento com potencial. Alguns pesquisadores desenvolveram um imunizante quimérico, em que ocorreu uma substituição da proteína de superfície do WNV pela do vírus da febre amarela. Além disso, existe outra em progresso que utiliza a mesma ideia de vacina quimérica, entretanto, seu diferencial ocorre pela substituição por uma proteína do DENV (ZEINAD, 2004).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma, o WNV, pertencente à família *Flaviviridae* e ao gênero *Flavivirus*, é transmitido por mosquitos que podem ser subdivididos nas classes não encefálica ou hemorrágica e na classe encefálica, estando o WNV presente na última citada. Quanto ao ciclo de transmissão desse vírus, a maioria dos vertebrados, incluindo os humanos e cavalos, são considerados hospedeiros acidentais por possuírem um período curto de duração, bem como baixo grau. Porém, as aves são a exceção por serem nomeadas como hospedeiras amplificadoras primárias do vírus (PETERSEN, 2020).

Os primeiros surtos ocorreram em Israel e na África e não causavam danos graves, sendo comuns em soldados, crianças e adultos saudáveis. Na América do Norte, o vírus se tornou um grande problema de saúde pública, afetando aves, cavalos e também os humanos (FIGUEIREDO, 2019). Assim, pelo fato da América do Sul receber inúmeras espécies de aves migratórias provenientes do hemisfério norte, isso permite a disseminação do WNV no continente americano (LUNA, 2003). Além disso, o vírus também pode ser transmitido por plaquetas transfundidas, glóbulos vermelhos e plasma fresco congelado, dentre outros. (PETERSEN, 2020).

De acordo com as manifestações clínicas, os pacientes infectados pelo WNV costumam ser sintomáticos em torno de 20 a 30% dos casos, os quais podem desenvolver desde sintomas mais leves, como cefaleia e fadiga, até mais graves como meningite, encefalite ou poliomielite. No entanto, a taxa de mortalidade pela infecção varia de 4 a 14% dos indivíduos hospitalizados, sendo a maioria indivíduos imunocomprometidos e idosos. Existem manifestações clínicas indicativas de infecção por WNV, entretanto, para a confirmação da doença exames laboratoriais específicos devem ser realizados, os quais incluem o PRNT, o MAC-ELISA e o PCR (ZEINAD, 2004; PETERSEN, 2020).

Quanto ao tratamento, ainda se resume apenas ao suporte. O uso de outras terapias já foi descrito, no entanto, faltam maiores estudos para confirmar a sua eficiência. Dentre as atuais formas de prevenção estão a realização de programas comunitários, ações contra a picada do mosquito, vigilância de aves mortas e doentes. Existem vacinas em desenvolvimento, porém não existe nenhuma em fase três.

Dessa forma, é visível a importância da vigilância epidemiológica para uma melhor detecção, prevenção e conhecimento dos possíveis fatores condicionantes à febre do Nilo

Ocidental nos indivíduos, e, a partir disso, promover ações de saúde a fim de controlar a doença (PAUVOLID-CORRÊA et al., 2008).

4. REFERÊNCIAS

ALMEIDA, L. S.; COTA, A. L. S.; RODRIGUES, D. F. Saneamento, Arboviroses e Determinantes Ambientais: impactos na saúde urbana. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 10, p. 3857-3868, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília, DF, 2019. Disponível em <http://www.saude.campinas.sp.gov.br/saude/doencas/Guia_VE.pdf>. Acesso em: 21/03/2021.

CASTRO-JORGE, L. A.; et al. West Nile virus infections are here! Are we prepared to face another flavivirus epidemic?. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, p. e20190089, 2019.

COELHO, A. B. **Febre do Nilo Ocidental**. (Monografia) Graduação em Medicina Veterinária - Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo, 2008.

DIBO, M. R.; et al. Presença de culicídeos em município de porte médio do Estado de São Paulo e risco de ocorrência de febre do Nilo Ocidental e outras arboviroses. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 4, p. 496-503, 2011.

FIGUEIREDO, L. T. M. West Nile virus infection in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, p. e20190226, 2019.

FLORES, E. F.; WEIBLEN. O vírus do Nilo Ocidental: revisão bibliográfica. **Ciência Rural**, v. 2, n. 39, p. 604-612, 2009.

LUNA, E. J. A.; PEREIRA, L. E.; SOUZA, R. P. Encefalite do Nilo Ocidental, nossa próxima epidemia?. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 12, n. 1, p. 7-19, 2003.

OLIPHANT, T.; ENGLE, M.; NYBAKKEN, G.; et al. Desenvolvimento de um anticorpo monoclonal humanizado com potencial terapêutico contra o vírus do Nilo Ocidental. **Nature Medicina**, v. 11, p. 522-530, 2005.

PAUVOLID-CORRÊA, A.; VARELLA, R. B. Aspectos epidemiológicos da Febre do Oeste do Nilo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 11, n. 3, p. 463-472, 2008.

PAUVOLID-CORRÊA, A.; VARELLA, R. B. Aspectos epidemiológicos da Febre do Oeste do Nilo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 11, n. 3, p. 463-472, 2008.

PETERSEN, L. R. **Clinical manifestations and diagnosis of West Nile virus infection**. In: HIRSCH, M. S.; MITTY, J. Up To Date, Waltham - MA: UpToDate Inc, 2020.

PETERSEN, L. R. **Epidemiology and pathogenesis of West Nile virus infection**. In: HIRSCH, M. S.; MITTY, J. Up To Date, Waltham - MA: UpToDate Inc, 2020.

PETERSEN, L. R. **Treatment and prevention of West Nile virus infection**. In: HIRSCH, M. S.; MITTY, J. Up To Date, Waltham - MA: UpToDate Inc, 2020.

- PETERSEN, L. R.; BRAULT, A. C.; NASCI, R. S. West Nile Virus: review of the literature. **Jama**, v. 310, n. 3, p. 308, 2013.
- REED, K. D.; MEECE, J. K.; HENKEL, J. S.; SHUKLA, S. K. Birds, migration and emerging zoonoses: West Nile virus, Lyme disease, influenza A and enteropathogens. **Clinical Medicine and Research**, v. 1, p. 5-12, 2003.
- ROSSI, S. L.; ROSS, T. M.; EVANS, J. D. West Nile virus. **Elsevier: Clinics in Laboratory Medicine**, v. 30, n. 1, p. 47-65. 2010.
- SICONELLI, M. J. L.; et al. Evidence for current circulation of an ancient West Nile virus strain (NY99) in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, p. e0687-2020, 2021.
- SICONELLI, M. J. L.; et al.. Evidence for current circulation of an ancient West Nile virus strain (NY99) in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, p. 1-5, 2021.
- SILVA, J. W. P. Doença pelo vírus do Oeste do Nilo: um novo problema para o Brasil?. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 3, p. 671-673, 2016.
- SILVA, J. W. P. Doença pelo vírus do Oeste do Nilo: um novo problema para o Brasil?. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 3, p. 671-673, 2016.
- SOARES, C. N.; et al. O vírus do Nilo Ocidental é uma causa potencial de infecção do sistema nervoso central no Brasil?. **Arquivos Neuro-Psiquiatria**, v. 68, n. 5, p. 761-763, 2010.
- VIEIRA, M.A.; et al. West Nile Virus Encephalitis: The First Human Case Recorded in Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 93, n. 2, p. 377–379, 2015.
- VIEIRA, M. A. C. S.; ROMANO, A. P. M.; BORBA, A. S.; SILVA, E. V. P.; CHIANG, J. O.; EULÁLIO, K. D.; et al. West Nile Virus Encephalitis: The First Human Case Recorded in Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 93, n. 2, p. 377-379, 2015.
- VIEIRA, M. A. C. S.; et al. Febre Do Nilo Ocidental No Brasil: Caso Esporádico, Doença Endêmica Silenciosa Ou Epidemia Em Seus Estágios Iniciais?. **Revista Institucional de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 57, n. 3, p. 276, 2015.
- WHITE, D. J.; et al. Vigilância de mosquitos e detecção de reação em cadeia da polimerase do vírus do Nilo Ocidental, Estado de Nova York. **Doenças infecciosas emergentes**, v. 7, n. 4, p. 643-649, 2001.
- ZEINAD, A. K.; NOVARETTI, M. C. Z.; CHAMONE, D. A. F. Vírus do Nilo Ocidental: nova ameaça à segurança transfusional?. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 26, n. 2, p. 114-121, 2004.