

Febre do Nilo ocidental “West Nile”

por Sofia Cicolo da Silva e Marcos Vinicius da Silva

Palavras-chave: Nilo Ocidental; West Nile; encefalites; zoonoses; antropozoonoses.

Resumo: A Febre do Nilo Ocidental (FNO) – *West Nile* – é uma arbovirose que acomete aves e mamíferos. Esse vírus é mantido na natureza pelo ciclo mosquito-ave-mosquito do gênero *Culex*, ornitófilos, sendo as aves os reservatórios primários do vírus, o homem e outros vertebrados, como os equinos, os hospedeiros incidentais. Nos equinos, esse vírus acomete o sistema nervoso central, causando encefalite, a taxa de mortalidade varia de 22% a 44%. Em seres humanos é assintomática na maioria das vezes, em 20% dos infectados cursa como doença febril autolimitada, com febre, cefaleia, cansaço e mialgia. A doença neuroinvasiva ocorre em 1% dos indivíduos infectados, podendo causar meningite, encefalite, paralisia flácida, poliomiélites, seqüelas neurológicas, cognitivas e disfuncionais, doença renal crônica e mortalidade em 9% dos casos. Em 2018, pesquisadores do Instituto Evandro Chagas isolaram e identificaram esse vírus em amostras biológicas de equinos mortos por encefalite em uma fazenda no Estado do Espírito Santo, sudeste do Brasil.

A Febre do Nilo Ocidental (FNO) – *West Nile* – é uma das arboviroses africanas emergentes descrita inicialmente em Uganda em 1937, posteriormente causando epidemias na Ásia, Europa e Austrália. O agente etiológico dessa doença é um vírus RNA de fita simples, da família *Flaviviridae* e gênero *Flavivirus*, mesma família dos vírus Zika, dengue, Chikungunya, febre amarela e encefalite japonesa, transmitido por mosquitos. Esse vírus é mantido na natureza pelo ciclo mosquito-ave-mosquito do gênero *Culex*, ornitófilos, sendo as aves os reservatórios primários do vírus, com grande replicação viral, e o homem e outros vertebrados, como os equinos, os hospedeiros incidentais (Castillo-Olivares e Wood, 2004; Gubler, 2007; Ometto, 2013; Petersen, 2013; Ahlers e Goodman, 2018).

Durante o verão de 1999, a FNO foi detectada pela primeira vez no hemisfério ocidental na cidade de Nova Iorque, Estados Unidos, com a ocorrência de casos humanos nos três anos subsequentes. No ano de 2002 a FNO chegou ao Sul de Dakota, localizada nas Grandes Planícies Americanas, causando 2.359 casos humanos nos 15 anos subsequentes, com 745 hospitalizações e 38 mortes. Nesse período também foram descartados 206 doadores de sangue infectados com esse vírus em decorrência do risco de transmissão transfusional.

Outras formas de transmissão mais raras podem ocorrer como transplantes (Mezochow, 2015), por aleitamento materno (Kramer, 2007), e também a transmissão vertical, da mãe para o feto durante a gestação (O’Leary, 2006). Em 2006 essa doença propagou-se para outras 48 cidades americanas e quatro canadenses (Kightlinger, 2017).

O vírus entrou nas Américas no verão de 1999 quando o zoológico da cidade de Nova Iorque importou uma série de aves de Israel. Algumas aves morreram no zoológico e corvos

morreram na cidade. Nesse período ocorreu um surto de encefalite em humanos, com dois óbitos na região próxima ao zoológico. Por método laboratorial de biologia molecular (reação em cadeia da polimerase-pcr) e por isolamento viral foi elucidado que o agente etiológico era o mesmo vírus que estava acometendo as aves (Lanciotti, 1999).

No Brasil em 2011 foi identificado o vírus da FNO em amostra biológica de um cavalo no estado de Mato Grosso (Pauvolid-Corrêa, 2011; Melandri, 2012). Em 2014 o Ministério da Saúde do Brasil notificou a Organização Mundial da Saúde (OMS) o primeiro caso de FNO em humanos no país, no estado do Piauí. Esse caso foi confirmado por exames sorológicos (IH e ELISA), no entanto o vírus pode apresentar reações cruzadas com outros flavivírus nos testes sorológicos. Em 2018, pesquisadores do Instituto Evandro Chagas, isolaram e identificaram esse vírus em amostras biológicas de equinos mortos por encefalite em uma fazenda no estado do Espírito Santo (Martins, 2018).

O vírus da FNO é transmitido pelos mosquitos *Culex* principalmente *Culex pipiens* e *Aedes*, principalmente *Aedes albopictus*, *Aedes atropalpus* e *Aedes japonicus* (Turell, 2001). Existem duas variantes do vírus, a linhagem 1 e a linhagem 2, o quadro clínico causado por ambas são semelhantes. (Venter, 2009; Angenwoort et al., 2013; Toplu, 2015)

Nos equinos, esse vírus acomete o sistema nervoso central causando encefalite, cujos sintomas neurológicos mais frequentes são: ataxia, fraqueza, hiperestesia, fasciculações musculares, paresia, paralisia, fraqueza nos membros pélvicos e decúbito do animal. Alguns equinos apresentam febre, acometimento dos nervos cranianos com ptose labial, auricular ou palpebral. Pode ainda ocorrer depressão, anorexia, cólica, laminite, ranger de dentes, fotofobia, amaurose, convulsão, icterícia, hepatite e miose. Também podem ocorrer alterações comportamentais, tais como: hiperexcitabilidade, agressividade, sonolência e desorientação (Cantile, 2000; Murgue, 2001; Castillo-Olivares e Wood, 2004; Pupo, 2006; Venter, 2009; Angenwoort et al., 2013).

Histologicamente as lesões do sistema nervoso central são caracterizadas por meningoencefalite, hemorragia perivascular no trocoencefálico e na medula espinhal (Angenwoort et al., 2013). A taxa de mortalidade varia de 22% a 44%, o tempo de recuperação médio é de 2 a 7 dias podendo chegar a 20 dias (Castillo-Olivares e Wood, 2004; Angenwoort et al., 2013) O diagnóstico laboratorial é realizado por exames sorológicos com as seguintes metodologias: ELISA, imunofluorescência, hibridização *in situ*, isolamento viral, PCR e RT-PCR. Nos equinos a viremia é curta, permanecendo de quatro a seis dias, e no final dessa fase é quando aparecem os primeiros sintomas, tornando difícil o diagnóstico laboratorial virológico sendo mais frequente o diagnóstico imunohistopatológico, pela detecção de antígenos virais nos tecidos. Muitos cavalos

apresentam altas concentrações de IgG devido à vacinação; além disso, o exame de ELISA pode apresentar falso positivo, devido a reação cruzada com outros flavívirus. Nesses casos pode ser utilizado o teste de neutralização, que é oneroso e trabalhoso (Murgue, 2001; Castillo-Olivares e Wood, 2004; Angenvoort et al., 2013; Toplu, 2015).

O diagnóstico diferencial é realizado com outras encefalites como a encefalite do Leste, encefalite Venezuelana, encefalite de St. Louis, encefalite Japonesa, leucoencefalomalácea, principalmente a forma aguda, e raiva, quando o vírus determinante é o da linhagem 2 (Venter, 2009; Angenvoort et al., 2013).

Na prevenção dessa doença em equinos emprega-se os repelentes, as capas e máscaras com proteção contra insetos, orienta-se a não realizar atividades ao ar livre no período crepuscular mantendo os animais estabulados em locais telados, porém isso não pode ser aplicado para os animais à pasto. Existem vacinas licenciadas para proteger equinos da FNO (Angenvoort et al., 2013), no entanto, no Brasil ela não é autorizada, pois como não havia relatos da doença, essa atrapalharia o monitoramento sorológico (Melandri, 2012; Ometto et al., 2013).

O objetivo do tratamento nos equinos acometidos pela doença é diminuir o edema e inflamação do sistema nervoso central evitando hemorragias. A hidratação do animal é importante, assim como mantê-lo calmo e controlar possíveis convulsões. A reposição volêmica pode ser feita com soluções cristaloides de preferência ringer lactato. A reposição de eletrólitos é realizada por via oral ou por sonda, nos casos mais graves deve-se utilizar a via venosa, seguido da avaliação do equilíbrio ácido-base, da perfusão tecidual e do pH sanguíneo pela hemogasometria. Os anti-inflamatórios devem ser administrados, como a flunixinina e o dimetilsulfóxido, benzodiazepínicos, quando necessário para controlar as convulsões, hidrocortisona ou dexametasona e relaxantes musculares. É importante manter o animal sem excitação, podendo ser sedado com cloridrato de xilazina ou cloridrato de detomidina (PAPICH, 2002). Pode-se utilizar solução hipertônica (NaCl 7,5%) administrada por via venosa em 15 minutos ou manitol para reduzir o edema cerebral, desde que o animal esteja hidratado. Deve se manter o animal em lugar silencioso, com pouca luz e com pedaços de algodão nas orelhas para evitar a estimulação (Fantoni et al., 1997; Papich, 2002). Nos Estados Unidos existe apresentação comercial de anticorpos específicos, apesar de haver pouca comprovação da sua eficácia. É possível também utilizar a ribavirina (fármaco antiviral) e o interferon no tratamento, com poucos estudos a respeito (Angenvoort et al., 2013).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde Animal (OIE), para comprovar a ocorrência de encefalite em equinos no Nilo Ocidental é necessário isolar o vírus dos animais que apresentam sintomatologia ou a detecção de antígenos virais ou RNA viral específico em amostras de um ou mais animais com sinais clínicos compatíveis com a doença. Pode-se ainda identificar anticorpos virais em animais não vacinados que apresentarem sinais clínicos da doença e estejam epidemiologicamente relacionados com o surto (OIE Terrestrial Animal Health Code).

Sabe-se que outros flavívirus, como o Zikavírus, podem ser transmitidos sexualmente entre seres humanos, causando

doença, sendo encontrado vírus viáveis no sêmen e na urina meses após a infecção. No entanto, não há estudos sobre a presença do vírus da Encefalite do Nilo Ocidental no sêmen nem no embrião equino (D'ortenzio et al., 2016; Barbosa et al., 2018).

A infecção em seres humanos é assintomática na maioria das vezes, em 20% dos infectados cursa como doença febril autolimitada, com febre, cefaleia, cansaço e mialgia. A doença neuroinvasiva ocorre em 1% dos indivíduos infectados, podendo causar meningite, encefalite, paralisia flácida e poliomiélites. Essa arbovirose pode causar seqüelas neurológicas, cognitivas e disfuncionais, doença renal crônica e mortalidade em 9% dos casos. As pessoas com idade acima dos 50 anos e imunocomprometidas têm maior risco de desenvolverem doença neuroinvasiva quando comparada com outras faixas etárias, sendo a maior letalidade nos pacientes a partir dos 70 anos de idade. A FNO pode causar manifestações oculares como a coroidite multifocal, hemorragia retiniana, neurite óptica e vitrite. As sequelas neurológicas e a doença renal crônica podem se instalar entre o sexto e o 12º mês após a fase aguda da doença. As doenças pré-existentes, como diabetes, hipertensão arterial e neoplasias, são fatores de risco associados à maior letalidade. Há evidência de que esse vírus pode causar infecção crônica e persistência viral por até sete anos no ser humano (Murray, 2010).

Esse vírus causa epidemias e epizootias sazonais relacionadas com mudanças climáticas tais como: elevação da temperatura ambiente, precipitações, expansão do mosquito vetor (Yeung, 2017) e também fatores socioeconômicos, falta de infra-estrutura sanitária, condições de moradia precárias e densidade populacional. O período de incubação da doença em humanos varia de dois a catorze dias, e alguns casos podem apresentar exantema que aparece no período de declínio da febre. A doença pode ser debilitante com convalescência prolongada, de semanas a meses (PETERSEN, 2013).

Vale ressaltar que a **Febre do Nilo Ocidental** está citada na IN N050, de 24/09/2013 do MAPA, e é de notificação obrigatória, para qualquer cidadão, bem como todos os profissionais que atuem na área de diagnóstico, ensino ou pesquisa em saúde animal.

Referências

1. AHLERS, L.R.H.; GOODMAN, A.G. The Immune Responses of the Animal Hosts of West Nile Virus: A Comparison of Insects, Birds, and Mammals. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 8, 96, 2018.
2. ANGENVOORT, J.; BRAULT, A.C.; BOWEN, R.A. et al. West Nile viral infection of equids. *Veterinary microbiology*, 167(1-2), 168-180, 2013.
3. BARBOSA, C.M. et al. Yellow Fever Virus DNA in Urine and Semen of Convalescent Patient, Brazil. *Emerging infectious diseases*, 24(1), 176, 2018.
4. CANTILE, C. et al. Clinical and neuropathological features of West Nile virus equine encephalomyelitis in Italy. *Equine veterinary journal*, 32(1), 31-35, 2000.
5. CASTILLO-OLIVARES, J.; WOOD, J. West Nile virus infection of horses. *Veterinary research*, 35(4), 467-483, 2004.
6. D'ORTENZIO, E. et al. Evidence of sexual transmission of Zika virus. *New England Journal of Medicine*, 374(22), 2195-2198, 2016.

7. FANTONI, D.T. et al. Uso da solução hipertônica de cloreto de sódio a 7,5% no tratamento da hipotensão arterial decorrente da anestesia com halotano em equinos. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 34(6), 327-331, 1997.
8. GUBLER, D.J. The continuing spread of West Nile virus in the western hemisphere. *Clinical Infectious Diseases*, 45(8), 1039-46, 2007.
9. KIGHTLINGER, L. West Nile Review: 15 years of human disease in South Dakota, 2002-2016. *South Dakota Medicine*, 70(8), 346-351, 2017.
10. KRAMER, L.D.; LI, J.; SHI, P. West Nile virus. *The Lancet Neurology*, 6(2), 171-181, 2007.
11. LANCIOTTI, R.S. et al. Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States. *Science*. Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States. *Science*, 286(5448), 2333-2337, 1999.
12. MAPA. Instrução normativa nº 50, de 24 de setembro de 2013. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/saude-animal-e-vegetal/saude-animal/arquivos-sisa/Listadodoencaanimaisdenotificaoobrigatoria.pdf/view>. Acesso em: 15 set. 2018.
13. MARTINS, L.C. et al. First isolation of West Nile virus in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, FastTrack site. Disponível em: <http://memorias.ioc.fiocruz.br/article/6488/0332-first-isolation-of-west-nile-virus-in-brazil>. Acesso em: 16 jul. 2018.
14. MELANDRI, V. et al. Serological detection of West Nile virus in horses and chicken from Pantanal, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 107(8), 1073-1075, 2012.
15. MEZOCHOW, A.K.; BLUMBERG, E.A.; KOTTON, C.N. Transfusion transmitted infections in solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation*, 15(2), 547-554, 2015.
16. MORALES, M.A. et al. D. West Nile virus isolation from equines in Argentina, 2006. *Emerging infectious diseases*, 12(10), 1559, 2006.
17. MURGUE, B. et al. West Nile outbreak in horses in southern France, 2000: the return after 35 years. *Emerging infectious diseases*, 7(4), 692, 2001.
18. MURRAY, K. et al. Persistent infection with West Nile virus years after initial infection. *The Journal of infectious diseases*, 201(1), 2-4, 2010.
19. O'LEARY, D.R. et al. Birth outcomes following West Nile Virus infection of pregnant women in the United States: 2003-2004. *Pediatrics*, 117(3), 537-545, 2006.
20. OMETTO, T. et al. West Nile virus surveillance, Brazil, 2008-2010. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 107(11), 723-730, 2013.
21. OIE. *Terrestrial Animal Health Code*. Disponível em: www.oie.int/en/international-standard-setting/terrestrial-code/access-online/.
22. PAUVOLID-CORRÊA, A. et al. Neutralising antibodies for West Nile virus in horses from Brazilian Pantanal. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 106(4), 467-474, 2011.
23. PAPICH, M.G.; PAPICH, S.; PAPICH, M.G. *Saunders handbook of veterinary drugs*. Saunders, 2002.
24. PETERSEN, L.R.; BRAULT, A.C.; NASCI, R.S. *West Nile virus: review of the literature*. *Jama*, 310(3), 308-315, 2013.
25. PUPO, M. et al. West Nile virus infection in humans and horses, Cuba. *Emerging Infectious Diseases*, 12(6), 1022, 2006.
26. SILVA, J.W.P. Doença pelo vírus do Oeste do Nilo: um novo problema para o Brasil? *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 25(3), 671-673, 2016.
27. TOPLU, N. et al. West Nile Virus infection in horses: detection by immunohistochemistry, in situ hybridization, and ELISA. *Veterinary pathology*, 52(6), 1073-1076, 2015.
28. TURELL, M.J. et al. Vector competence of North American mosquitoes (diptera: culicidae) for West Nile virus. *Journal of medical entomology*, 38(2), 130-134, 2001.
29. VENTER, M. et al. Lineage 2 West Nile virus as cause of fatal neurologic disease in horses, South Africa. *Emerging infectious diseases*, 15(6), 877, 2009.
30. YEUNG, M.W. et al. Epidemiologic and clinical parameters of West Nile virus infections in humans: a scoping review. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), 609, 2017. ■

Sobre os autores

Sofia Cicolo da Silva

Médica veterinária pela FMVZ-USP, aprimoramento e residência em Clínica e Cirurgia de Equinos pela FMVZ-USP.



Marcos Vinicius da Silva

Prof. associado da Faculdade de Medicina da PUC-SP e do programa de pós-graduação em ciências da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo; médico responsável pelo Ambulatório de doenças tropicais e zoonose, do Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais; do Núcleo de Medicina do Viajante do Instituto de Infectologia Emilio Ribas da SES-SP e consultor do Ministério da Saúde na área de Zoonoses. E-mail: marcos.silva@emiliorias.sp.gov.br

CRMV-SP – Gestão 2015-2018

por Fábio Manhoso

Orgulho em participar desse grupo que, com garra, trabalha por um ideal visando ao crescimento de nossa profissão. Encerrando a gestão 2015-2018 com uma semana de muito trabalho... Podemos chamar de intensivismo veterinário. Mas dessa vez o presidente até cedeu 50 minutos para o almoço! Amigos queridos com quem aprendemos em cada encontro. Conquistas importantes abrindo um novo horizonte para a Medicina Veterinária e Zootecnia Paulista. Que venha nossa nova gestão e permaneçam as amizades conquistadas. ■

