

O vírus do Nilo Ocidental

West Nile virus

Eduardo Furtado Flores^{1*} Rudi Weiblen¹

- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA -

RESUMO

O vírus do Nilo Ocidental (WNV) é um flavivírus que se mantém na natureza em ciclos alternados de infecção, em pássaros e mosquitos hematófagos, principalmente do gênero *Culex*. A infecção natural já foi demonstrada em mais de 200 espécies de aves, sendo que a susceptibilidade à infecção e à doença varia amplamente. Os corvídeos e os passeriformes são particularmente susceptíveis, desenvolvendo altos níveis de viremia e também elevada mortalidade. Ocasionalmente, a infecção pode ser transmitida para mamíferos pela picada de mosquitos que realizaram o repasto sangüíneo em aves virêmicas. Os humanos e os equinos estão entre os mamíferos mais susceptíveis e freqüentemente desenvolvem um quadro febril, que pode ser acompanhado de infecção neurológica e meningoencefalite fatal. A infecção pelo WNV, inicialmente identificada em Uganda (1937), durante décadas ficou restrita ao Norte da África, ao Oeste da Ásia, ao Oriente Médio e à Europa Mediterrânea, com relatos de casos isolados ou pequenos surtos de doença em humanos e equinos. Em 1999, o vírus foi introduzido em Nova Iorque, nos Estados Unidos, onde causou mortalidade de milhares de aves e infectou centenas de pessoas, levando 21 a óbito. A partir de então, a infecção se disseminou por praticamente todos os Estados norte-americanos, causando infecção e/ou doença em mais de 27 mil pessoas (1100 mortes), equinos (mais de 25.000 casos) e provocando mortalidade e redução da população de algumas espécies de aves silvestres. Evidências da infecção têm sido progressivamente detectadas em várias espécies animais no México, na América Central, no Caribe e no Norte da América do Sul, indicando a sua disseminação na direção sul. O WNV foi identificado como o agente de meningoencefalite fatal em três equinos na Argentina (2006), onde parece estar presente em pássaros nativos pelo menos desde 2005. Pesquisadores e autoridades sanitárias brasileiras da área

humana e animal temem que a infecção seja introduzida no país, onde provavelmente encontraria condições ecológicas para a sua disseminação e manutenção. Este artigo apresenta uma breve revisão dos principais aspectos epidemiológicos e clínico-patológicos da infecção pelo WNV, com ênfase na infecção de humanos, aves e equinos.

Palavras-chave: WNV, arbovírus, epidemiologia, zoonose.

ABSTRACT

West Nile virus (WNV) is a flavivirus maintained in nature through alternate cycles of infection in wild birds and haematophagus mosquitoes, mainly *Culex* sp. Natural infection by WNV has been demonstrated in more than 200 bird species, which present variable susceptibility to infection and disease. Corvids and passeriformes are particularly susceptible and develop high levels of viremia and mortality. Occasionally, the virus may be transmitted to mammals by mosquitoes feeding previously on viremic birds. Human and horses are highly susceptible to WNV infection and often develop fever, which may be followed by neurological infection and fatal meningoencephalitis. Originally identified in Uganda (1937), WNV infection remained for decades restricted to North Africa, East Asia, Middle East and Mediterranean Europe. In these areas, isolated cases of human and horse disease, or small outbreaks were occasionally reported. In 1999, the virus was introduced in New York, USA, where it caused mortality in thousands of wild and captive birds and infected hundreds of people, killing 21. Thereafter, the infection rapidly spread out over the US territory, causing thousands of human infections (more than 27.000 - around 1100 deaths) and equine infections (more than 25.000 cases). WNV infection has also been detected in wild and domestic birds, horses and other mammals across Mexico, Central America and the Caribbean, and northern

¹Departamento de Medicina Veterinária Preventiva (DMVP), Setor de Virologia, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil. E-mail: flores@ccr.ufsm.br. *Autor para correspondência.

South America, indicating its dissemination southwards. In 2006, WNV was first identified as the agent of fatal neurological disease in three horses in Argentina, where it has been shown to be circulating in wild birds at least since 2005. Brazilian's human and animal health authorities are concerned with a possible introduction of the virus in the country, where it would find ideal ecological conditions for transmission and spread. This article presents a brief review on the main epidemiological and clinico-pathological aspects of WNV infection, with emphasis to human, horse and avian infections.

Key words: WNV, arbovirus, epidemiology, zoonosis.

INTRODUÇÃO

O vírus do Nilo Ocidental (WNV) é um membro da família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*. Este gênero abriga outros importantes patógenos humanos e animais, como o vírus da Dengue (DEN), da Febre Amarela (YFV), das encefalites Saint Louis (SLEV) e Japonesa (JEV) (HEINZ et al., 2000). Os flavivírus possuem uma molécula de RNA de fita simples e polaridade positiva de 9.5 kilobases, com o genoma. O genoma é envolto por um capsídeo icosaédrico (~30nm) composto por múltiplas cópias da proteína básica C e é revestido externamente por um envelope lipoprotéico que contém as glicoproteínas M e E. A glicoproteína E é o principal determinante antigênico do vírus e medeia as interações iniciais com os receptores celulares durante a penetração nas células hospedeiras (RIDPATH & FLORES, 2007). Os vírions são esféricos e possuem aproximadamente 50 nanômetros de diâmetro. Os flavivírus são sensíveis a detergentes lipídicos e desinfetantes comuns e não resistem muito tempo no ambiente (LINDEBACH & RICE, 2001).

Entre os vírus da família *Flaviviridae*, o WNV pertence ao complexo antigênico do JEV e do SLEV e apresenta reatividade sorológica cruzada com vários vírus deste grupo, o que dificulta a sua diferenciação por métodos sorológicos (BEASLEY, 2004; LANCIOTTI et al., 2002). Os isolados do WNV podem ser divididos em duas linhagens genéticas: os vírus da linhagem 1 circulam na América do Norte desde 1999, na Europa, na Ásia e na Austrália e os vírus da linhagem 2 têm sido isolados da África Subsaariana e Madagascar. Os vírus da linhagem 1 podem ser divididos em quatro grupos que possuem distribuição geográfica e virulência distintas. Os isolados norte-americanos pertencem ao grupo B (LANCIOTTI et al., 2002). O WNV introduzido nos Estados Unidos (EUA) em 1999 possui uma alta homologia de nucleotídeos (99,7%), com um vírus associado a surtos em Israel há poucos anos, o que indica a sua provável origem (LANCIOTTI et al., 2002). Este vírus apresenta alta virulência para corvos americanos (*Corvus brachyrhynchos*) e para outras espécies de pássaros

(pardais domésticos e pássaros cantores), o que o distingue de outros WNV que circulam na África e na Austrália (KOMAR et al., 2003). Isolados atenuados do WNV, provavelmente descendentes do vírus original introduzido nos EUA, têm sido identificados em aves em alguns estados dos EUA e na América Central, provavelmente refletindo uma adaptação gradativa aos novos hospedeiros (LANCIOTTI et al., 2002).

Histórico

O WNV foi inicialmente identificado em uma mulher com quadro febril na província de Uganda, África, em 1937. A província era denominada *West Nile* (Nilo Ocidental), daí a denominação da doença e do agente (HAYES et al., 2005a). Nas décadas seguintes, o WNV foi reconhecido como um dos arbovírus mais difundidos em mosquitos, pássaros e humanos, com distribuição em algumas regiões da África, no Oriente Médio, na Europa Mediterrânea, na Índia, em algumas regiões da Ásia e na Austrália. A grande maioria das infecções humanas nestas regiões, no entanto, era subclínica ou acompanhada de sinais clínicos leves. Surtos importantes em humanos ocorreram em Israel (1951-1954, 1957) e na África do Sul (1974) (HAYES et al., 2005a; van der MEULEN et al., 2005).

Evidências sorológicas da infecção em eqüinos datam de 1956 (Egito) e 1960 (Israel) e os primeiros relatos clínicos da doença nesta espécie foram realizados no Egito, em 1963. Desde então, surtos de doença febril e neurológica em eqüinos têm sido ocasionalmente descritos no Oriente Médio, no Norte da África e em países europeus mediterrâneos (HAYES et al., 2005a). A partir da década de 90, os relatos de doença humana – muitas vezes severa – aumentaram e a infecção e a doença passaram a ser relatadas em várias espécies animais e em áreas até então aparentemente livres do agente. Nas últimas décadas, epizootias associadas ao WNV têm sido descritas em eqüinos em Marrocos (1996; 2003), na Itália (1998), em Israel (2000) e na França (2000, 2003, 2004), além de evidência sorológica da circulação de vírus semelhantes em outros países europeus, asiáticos e da Oceania (ZELLER & SCHUFFENECKER, 2004; HAYES et al., 2005a;b).

O marco histórico da doença do Nilo Ocidental foi a sua introdução em Nova Iorque em 1999, quando causou mortalidade em pássaros de vida livre e de zoológicos e provocou doença em 67 pessoas, provocando a morte de 21. A partir daí o vírus se disseminou rapidamente por praticamente todos os Estados norte-americanos, provocando infecção e doença em uma variedade de pássaros silvestres, mamíferos silvestres e domésticos (especialmente eqüinos) e também em humanos (LaDEAU et al., 2007; WARD et al., 2006; HAYES et al., 2005a;b; van der MEULEN et al., 2005; KOMAR, 2003). Até junho de

2007, a infecção, com ou sem manifestações clínicas, já havia sido detectada em mais de 27.000 pessoas (1100 mortes) e havia causado doença em mais de 25.000 eqüinos. Concomitantemente com a sua difusão na direção oeste nos EUA, a infecção avançou na direção norte (Canadá) e também na direção sul (México, América Central e Caribe). Nos últimos anos, evidências sorológicas e/ou virológicas indicam a presença da infecção em várias espécies de aves e mamíferos, silvestres e domésticos nestes países (Tabela 1). O vírus foi identificado em casos de doença neurológica em eqüinos na Argentina em 2006 (MORALES et al., 2006), onde parece estar presente em aves nativas desde 2005 (DIAZ et al., 2008).

Epidemiologia

A rápida expansão da infecção na direção sul das Américas sugere que novas evidências sorológicas e virológicas serão relatadas nos próximos anos nas Américas Central e do Sul (Tabela 1). As condições ecológicas nestas regiões (clima, flora e fauna) são propícias para a introdução e manutenção do agente em ambientes silvestres, com exposição ocasional de animais domésticos e humanos, como tem ocorrido nos EUA.

O WNV é mantido na natureza por meio de ciclos alternados de infecção em aves silvestres e mosquitos hematófagos. A infecção de mamíferos silvestres e domésticos, de aves domésticas e de humanos é ocasional e aparentemente não contribui para a manutenção do vírus na natureza (KOMAR, 2003). A figura 1 ilustra esquematicamente o ciclo natural do WNV, a infecção dos hospedeiros naturais e a infecção ocasional de outras espécies animais.

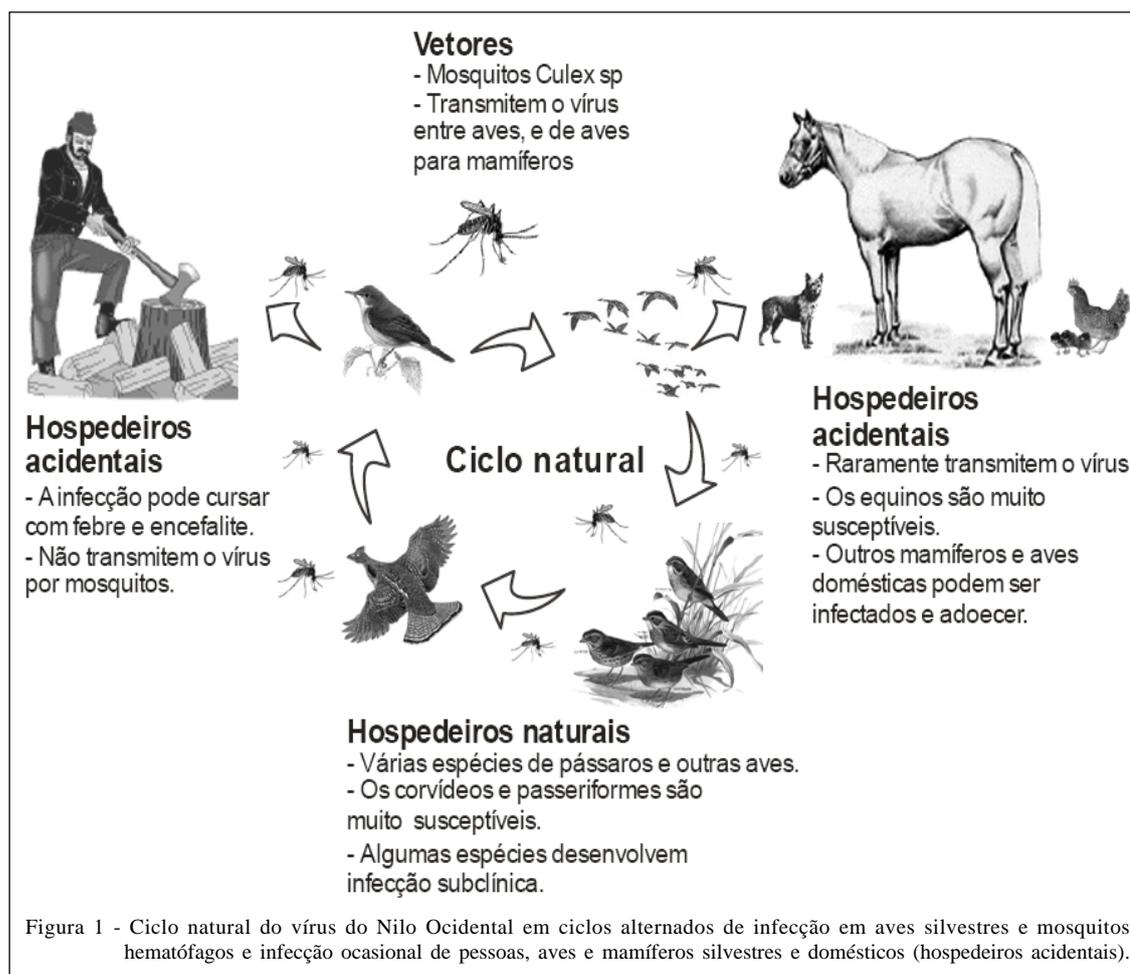
Os hospedeiros naturais do WNV são aves silvestres de diferentes espécies, que servem de

reservatórios e amplificadores do agente na natureza (KOMAR, 2003). A infecção natural já foi demonstrada em mais de 200 espécies de aves silvestres e domésticas em todo o mundo (HAYES et al., 2005a; van der MEULEN et al., 2005; KOMAR, 2003). Apenas nos EUA, a infecção natural já foi demonstrada em mais de 110 espécies de aves silvestres (LaDEAU et al., 2007). As diferentes espécies de aves apresentam grande variabilidade de susceptibilidade à infecção e também potenciais distintos de transmissão. Os corvídeos (corvos e gralhas) possuem um papel epidemiologicamente importante, pois são muito susceptíveis ao agente e desenvolvem altos níveis de viremia (LaDEAU et al., 2007; KOMAR, 2003; KOMAR et al., 2003). Estes animais também apresentam alta morbidade e mortalidade, o que os atribui um importante papel de sentinelas naturais da infecção (KOMAR, 2003). Os passeriformes (pássaros cantores, rabos-de-palha e pardais), chadriiformes (aves de pernaltas), corujas e falconiformes também desenvolvem níveis de viremia suficientes para infectar uma grande parcela dos mosquitos que realizam o repasto sanguíneo (KOMAR et al., 2003). Pombos, pica-paus, gansos, marrecos e patos não desenvolvem altos títulos de vírus no sangue e assim não infectam eficientemente os mosquitos hematófagos (KOMAR, 2003; KOMAR et al., 2003).

O exato mecanismo de introdução do WNV nos EUA, em 1999, é desconhecido, mas entre as hipóteses propostas estão: 1) introdução pela importação de aves ornamentais infectadas da África, 2) introdução por aves (gaivotas e marrecos) por meio de rotas migratórias naturais ou acidentais e 3) introdução por mosquitos infectados em navios ou aviões (REED et al., 2003). O papel de aves migratórias na disseminação do WNV ainda é desconhecido, mas

Tabela 1 - Evidências da infecção pelo vírus do Nilo Ocidental em países das Américas Central, do Sul e do Caribe.

Local	Ano	Espécie	Evidência	Referência
Ilhas Cayman	2001-2002	Humanos, pássaros	Sorologia	KOMAR & CLARK, 2006.
Jamaica	2002	Aves nativas	Sorologia	DUPUIS et al., 2003.
Guadalupe, República Dominicana	2002-2004	Eqüinos, galinhas	Sorologia	LEFRANÇOIS et al., 2006.
Cuba	2003	Humanos, eqüinos	Doença, sorologia	PUPO et al., 2006.
México	2003-2004	Eqüinos, outros mamíferos, aves, répteis	Sorologia	FARFAN-ALE et al., 2006.
Porto Rico e Cuba	2004	Aves migratórias	Sorologia	DUPUIS et al., 2005.
Colômbia, Trinidad	2004	Eqüinos, muares	Sorologia	KOMAR & CLARK, 2006.
Venezuela	2004-2006	Eqüinos, pássaros nativos	Sorologia	BOSCH et al., 2007.
Argentina	2005	Pássaros silvestres	Sorologia	DIAZ et al., 2008.
Argentina	2006	Eqüinos	Doença, isolamento	MORALES et al., 2006.
Guatemala	2006	Eqüinos	Sorologia	MORALES et al., 2006.
Porto Rico	2007	Galinhas, mosquitos	Sorologia, isolamento	BARRERA et al., 2008.



a rápida difusão do vírus nos EUA e, posteriormente, nas Américas, aponta para uma provável participação destas aves (LaDEAU et al., 2007). A disseminação inicial nos EUA, na direção sul da costa leste, coincidiu com a rota migratória de várias espécies de pássaros (LaDEAU et al., 2007; REED et al., 2003). A rápida difusão na direção oeste dos EUA foi provavelmente derivada da migração elíptica de algumas espécies, e não por contigüidade entre populações de aves (REED et al., 2003). A introdução e a disseminação do WNV nos EUA causaram uma redução significativa da população de pelo menos sete espécies de aves silvestres, de quatro famílias (LaDEAU et al., 2007). Em especial, os corvídeos apresentaram uma redução de até 45% em sua população, coincidente com a disseminação do WNV no país (LaDEAU et al., 2007).

As aves migratórias também têm sido implicadas na difusão da infecção na direção sul, para o México, América Central e Caribe, e América do Sul, e diversos estudos epidemiológicos têm monitorado a infecção nestas aves nas respectivas regiões (Tabela

1). O padrão de disseminação do WNV dos EUA para o Norte da América do Sul entre 1999 e 2004, em etapas, é compatível com a disseminação por pássaros migratórios (LaDEAU et al., 2007; KOMAR & CLARK, 2006). Sorologia positiva ao WNV foi detectada em várias espécies de aves nativas da Argentina desde 2005 (DIAZ et al., 2008). Anticorpos anti-WNV foram detectados com diferentes frequências (0,3 – 60%), em aves de 12 famílias, com índices relevantes entre os membros da família *Falconidea* (60%), *Poliopitilidae* (28,6%), *Phasianidae* (25%) e *Dendrocolaptidae* (23,5%). Embora poucas espécies de aves norte-americanas migrem para a Argentina, a introdução do vírus na América do Sul por aves da ordem *Chadriiforme* (aves costeiras e andorinhas do mar) tem sido sugerida (KOMAR & CLARK, 2006). Essas aves apresentam níveis altos e longos de viremia, infecções persistentes ocasionais em que o vírus pode ser encontrado nos folículos das penas e realizam migrações de longas distâncias (KOMAR & CLARK, 2006). No entanto, este mesmo estudo não detectou

sorologia positiva em 211 amostras coletadas de aves migratórias (DIAZ et al., 2008). Em regiões marginais e de risco, aves silvestres têm sido utilizadas como sentinelas, para monitorar a possível introdução do agente (KOMAR & CLARK, 2006).

A exemplo de outros flavivírus, o WNV é transmitido primariamente por insetos hematófagos, sobretudo mosquitos, que adquirem o vírus ao realizarem o repasto sangüíneo em aves virêmicas, consideradas os reservatórios naturais do agente (HAYES et al., 2005a; KOMAR, 2003). Os insetos são capazes de transmitir o agente após um período de incubação intrínseco, no qual o vírus replica nos seus tecidos. Os principais vetores de transmissão do WNV são as várias espécies de mosquitos do gênero *Culex sp.*, embora outros mosquitos possam também ter alguma participação na transmissão (KOMAR, 2003). Entre as dezenas de espécies de *Culex*, existem diferenças na eficiência de transmissão do agente. Nos (EUA), já foram identificadas aproximadamente 60 diferentes espécies de *Culex* capazes de transmitir o WNV, porém, menos de 10 são consideradas importantes na transmissão do vírus (HAYES et al., 2005a; KOMAR, 2003). Espécies de *Culex* exclusivamente ornitofílicas transmitem o vírus apenas entre aves. No entanto, algumas espécies realizam repasto tanto em aves como em mamíferos, podendo transmitir o vírus de aves virêmicas para mamíferos (HAYES et al., 2005a; KOMAR, 2003). Já foi demonstrada a transmissão transovariana do vírus nos insetos (GODDARD et al., 2003), assim como a sua presença em fêmeas hibernando (NASCI et al., 2001). Isso pode explicar a permanência do agente no ambiente, durante o inverno, em regiões temperadas ou frias.

O vírus pode ser ocasionalmente transmitido para humanos e animais domésticos, principalmente eqüinos, nos quais pode produzir infecção subclínica, quadro febril de severidade variável e até meningo-encefalite de curso fatal (WARD et al., 2006; van der MEULEN et al., 2005; MOSTASHARI et al., 2001). Os humanos e os mamíferos domésticos ou silvestres são considerados hospedeiros terminais ou acidentais e não participam do ciclo natural de transmissão do vírus, sobretudo pelos baixos níveis de viremia que desenvolvem (HAYES et al., 2005a; KOMAR, 2003). A transmissão para humanos e eqüinos depende da abundância e dos padrões de alimentação dos mosquitos e dos padrões ecológicos locais e de exposição destes hospedeiros a insetos hematófagos (HAYES et al., 2005a; KOMAR, 2003). Outras formas de transmissão, pouco freqüentes e de importância epidemiológica questionável, já foram descritas. Algumas espécies de rãs e répteis (crocodilos jovens), além de hamsters e esquilos, podem desenvolver níveis

de viremia que são suficientes para a transmissão por mosquitos, mas o seu papel na transmissão natural do vírus é desconhecido (HAYES et al., 2005a; van der MEULEN et al., 2005; KOMAR, 2003).

Além de aves e eqüinos, várias espécies de mamíferos, répteis e anfíbios são susceptíveis à infecção natural pelo WNV (Tabela 2). De particular interesse foi um surto ocorrido em uma criação comercial de aproximadamente 10.000 crocodilos americanos, dos quais 1.250 morreram após um curso clínico com sinais neurológicos. A infecção foi provavelmente introduzida na criação por carcaças de eqüinos utilizadas para alimentar os crocodilos (MILLER et al., 2003). Várias outras espécies foram infectadas experimentalmente com sucesso, o que estende consideravelmente o espectro de possíveis hospedeiros do WNV (van der MEULEN et al., 2005).

A disseminação rápida e explosiva do WNV nos EUA permitiu o conhecimento (ou o surgimento) de padrões epidemiológicos até então ignorados, como a notável amplitude de vetores e hospedeiros vertebrados susceptíveis ao vírus, além do reconhecimento de novas formas de transmissão (HAYES et al., 2005a). Assim, foi demonstrado que o WNV pode ser transmitido de mulheres virêmicas para os fetos por meio da placenta; e também para os recém-nascidos pelo colostro e leite (HAYES et al., 2004). O vírus pode ser transmitido por transfusão sangüínea e também por transplantes de órgãos (HAYES et al., 2004; KUMAR et al., 2004). Há também relatos de infecção acidental de técnicos de laboratório (CDC, 2002). Essas formas provavelmente não possuem importância epidemiológica em áreas endêmicas, mas devem ser consideradas em situações de epidemias.

Em animais, a transmissão do WNV sem o envolvimento de mosquitos foi demonstrada em aves que ingeriram carcaças de pássaros infectados (KOMAR, 2003); em crocodilos inadvertidamente alimentados com carcaças de cavalos infectados (MILLER et al., 2003); e entre perus criados em condições intensivas, provavelmente por meio de aerossóis (CDC, 2003). A ingestão de mosquitos infectados, por aves insetívoras, pode resultar em infecção e viremia (KOMAR, 2003). A transmissão por contato direto ou indireto com secreções e excreções de aves virêmicas foi demonstrada experimentalmente (entre aves e entre crocodilos) e pode ocorrer sob determinadas condições na natureza (HAYES et al., 2005a). Também foi demonstrado que esquilos infectados experimentalmente desenvolvem níveis de viremia suficientes para a transmissão por insetos, mas o seu papel na epidemiologia da infecção é desconhecido (PLATT et al., 2008). A ocorrência da infecção, mesmo na ausência de atividade de vetores, sugere que outras formas de transmissão podem ocorrer

Tabela 2 - Infecção pelo vírus do Nilo Ocidental em espécies de vertebrados, além de aves e equínos^a.

Espécie	-----Indicador da susceptibilidade-----			
	Anticorpos	Deteção de vírus	Doença	Infecção experimental
<i>Alligators</i> (crocodilos americanos)	nd	+	+	nd
Alpacas	nd	+	+	nd
Baboons	+	nd	nd	nd
Bovinos	+	nd	nd	nd
Cabras	+	nd	nd	nd
Cães	+	+	+	+
Camelos	+	nd	nd	nd
Camundongos	nd	nd	nd	+
Cobras	nd	nd	nd	+
Coelhos	+	nd	nd	nd
Crocodilos	+	nd	nd	nd
Esquilos	+	nd	nd	+
Gambá (skunk)	+	nd	nd	nd
Iguanas	nd	nd	nd	+
Lêmures	+	nd	nd	+
Lobos	nd	+	+	nd
Macacos rhesus	+	nd	nd	+
Morcegos	+	nd	nd	nd
Ovinos	+	+	+	+
Rãs touro	nd	nd	nd	+
Rãs silvestres	nd	+	nd	+
Raccoons (mão-pelada)	+	nd	nd	nd
Reindeer (cervos)	nd	+	+	nd
Roedores	+	nd	nd	+
Suíños	+	nd	nd	+
Tartarugas	+	nd	nd	nd
Ursos pretos	+	nd	nd	nd
Ursos pardos	+	nd	nd	nd

^a Adaptada e ampliada de van der MEULEN et al. (2005).

nd. Não-determinado.

e também já havia sido sugerida a ocorrência de infecções persistentes em marrecos e columbiformes (pombos) (MEULEN et al., 2005). Apesar destas outras formas já terem sido sugeridas, a transmissão por mosquitos hematófagos é a mais importante e a principal responsável pela circulação do vírus na natureza (HAYES et al., 2005a; KOMAR, 2003).

A infecção em equínos, aves e humanos

Os equínos são particularmente susceptíveis à infecção e freqüentemente desenvolvem um quadro febril agudo que muitas vezes culmina com morte por infecção neurológica (WARD et al., 2006; HAYES et al., 2005b). Apesar de sua alta susceptibilidade, os equínos não produzem níveis de viremia suficientes para infectar insetos e assim servir de amplificadores do vírus. Desse modo, os equínos infectados não disseminam o vírus por meio de insetos hematófagos

(HAYES et al., 2005b; BUNNING et al., 2002). Evidências sorológicas indicam que a maioria das infecções em equínos é subclínica ou leve, passando assim despercebida. Acredita-se que apenas 15-20% das infecções resulte em manifestações clínicas, após um período de incubação de três a 14 dias (BUNNING et al., 2002; PETERSEN & ROEHRIG, 2001). Após a replicação inicial nas proximidades do sítio de inoculação, o vírus alcança os linfonodos regionais e subseqüentemente o sangue, por meio do qual invade o sistema nervoso central (SNC) após atravessar a barreira hematoencefálica. No SNC, o vírus infecta e destrói neurônios e também outras células, o que contribui para os sinais neurológicos (HAYES et al., 2005b). A maioria das infecções não-fatais é seguida da erradicação do vírus do organismo pelo sistema imunológico (BUNNING et al., 2002).

Os sinais clínicos variam entre os surtos e entre os animais afetados (MORALES et al., 2006;

WARD et al., 2006; BUNNING et al., 2002). Os sinais mais comumente relatados são anorexia, fraqueza, depressão, incoordenação, ataxia e decúbito. Hipertermia nem sempre está presente. Bruxismo, andar em círculos, hiperexcitabilidade, pressionamento da cabeça contra anteparos e convulsões também têm sido relatados (WARD et al., 2006; BUNNING et al., 2002). As taxas de mortalidade em eqüinos variam entre 25 e 45%. No surto ocorrido nos EUA, em torno de 1/3 dos animais morreu ou foi sacrificado devido à sua extrema condição (PETERSEN & ROEHRIG, 2001). Animais que sobrevivem duas a três semanas após o aparecimento dos sinais geralmente se recuperam (BUNNING et al., 2002, PETERSEN & ROEHRIG, 2001). O diagnóstico da infecção aguda em eqüinos pode ser feito por sorologia pareada, detecção de IgM na fase aguda, isolamento do vírus ou detecção de antígenos ou de ácidos nucléicos virais do encéfalo de animais que vão a óbito (HAYES et al., 2005b).

A infecção pelo WNV já foi detectada em mais de 200 espécies de aves domésticas e silvestres e a susceptibilidade das aves à infecção varia amplamente de acordo com a espécie (KOMAR, 2003). Entre as espécies domésticas, os gansos são os mais susceptíveis e freqüentemente desenvolvem doença neurológica quando infectados (AUSTIN et al., 2004; KOMAR et al., 2003). Taxas de mortalidade de 25 a 40% têm sido relatadas em infecções naturais e de até 75% em infecções experimentais (AUSTIN et al., 2004). Por outro lado, galináceos e psitacídeos estão entre as espécies menos susceptíveis (KOMAR et al., 2003). Entre as espécies silvestres, os corvídeos (corvos e gralhas), passeriformes (pássaros de várias espécies, entre os quais os pardais, rabos-de-palha e pássaros cantores) e chadriiformes (aves pernaltas) são as mais susceptíveis (KOMAR et al., 2003). Estas espécies desenvolvem altos níveis de viremia e excretam grandes quantidades de vírus. Nas aves que desenvolvem a doença, os sinais característicos incluem depressão, letargia, penas arrepiadas, além de sinais neurológicos como ataxia, paralisia, movimentos de pedalagem, torcicolo, opistótono e incoordenação. As taxas de mortalidade são geralmente altas e os óbitos geralmente sobrevivem em menos de 24 horas. Em pardais e corvídeos, mais de 50% dos animais que manifestam sinais clínicos vão a óbito (KOMAR et al., 2003). Além da espécie, fatores como a idade das aves e a cepa viral possuem influência nas conseqüências clínico-patológicas da infecção. Como já mencionado, a disseminação da infecção nos EUA tem sido implicada na redução da população de várias espécies de aves, sobretudo os corvídeos (LaDEAU et al., 2007). Não obstante, acredita-se que a infecção seja subclínica ou leve em grande parte das espécies de aves infectadas naturalmente (van der MEULEN et al., 2005; KOMAR,

2003). O diagnóstico da infecção em aves pode ser feito por sorologia pareada (ELISA), detecção de IgM na fase aguda ou detecção de vírus e ácidos nucléicos virais no encéfalo.

A infecção de pessoas jovens imunocompetentes é geralmente subclínica ou acompanhada por sinais leves (>80%), mas pode ser grave e até mesmo fatal em idosos e em pessoas imunocomprometidas (HAYES et al., 2005b; MOSTASHARI et al., 2001). Entre os pacientes que desenvolvem a doença, a grande maioria apresenta uma doença aguda autolimitante caracterizada por hipertermia, cefaléia, fadiga, dores musculares e fraqueza. Algumas pessoas apresentam sinais gastro-intestinais, pequenas manchas avermelhadas na pele e prurido (MOSTASHARI et al., 2001). Rigidez e dor no pescoço e dificuldade de concentração também têm sido relatados e podem perdurar por semanas e até meses. A doença neuroinvasiva (meningite e encefalite) ocorre em menos de 1% das pessoas infectadas e é mais comum em idosos e em pessoas imunocomprometidas. A severidade da doença neurológica varia desde desorientação leve até coma e morte. No surto ocorrido nos EUA, 9% das pessoas que apresentaram doença neuroinvasiva foram a óbito (MOSTASHARI et al., 2001). Aproximadamente 10% dos pacientes que apresentam doença neurológica desenvolvem paralisia flácida, semelhante à da poliomielite (HAYES et al., 2005b, CDC, 2003). O diagnóstico em pessoas que apresentam um quadro clínico suspeito de infecção pelo WNV é geralmente realizado por testes imunoenzimáticos que detectam IgM anti-WNV no soro (HAYES et al., 2005b). Isolamento viral ou detecção de ácidos nucléicos virais em líquido cefaloraquidiano, soro ou tecidos também podem ser usados (HAYES et al., 2005b).

Profilaxia e controle

O controle da infecção pelo WNV em áreas endêmicas baseia-se no combate aos insetos e na aplicação de medidas para reduzir a exposição de pessoas e animais domésticos aos vetores, além de vacinação de eqüinos (CDC, 2002). A grande repercussão da infecção nos EUA impulsionou a pesquisa e o desenvolvimento de vacinas para uso humano e animal nos últimos anos. Até 2007, vacinas convencionais inativadas, atenuadas e recombinantes haviam sido desenvolvidas e testadas em eqüinos e quatro estavam licenciadas. Em geral, as vacinas testadas conferem boa proteção contra a doença clínica e também reduzem os níveis de viremia. Uma vacina inativada conferiu proteção contra viremia em 18 de 19 eqüinos vacinados (Ng et al., 2003), enquanto uma vacina de DNA expressando as glicoproteínas do WNV conferiu proteção contra viremia em três de quatro

animais (DAVIS et al., 2001). Uma vacina atenuada por passagens em cultivo celular conferiu proteção em camundongos e gansos, mas a sua segurança foi questionada pela presença do vírus viável (LUSTIG et al., 2000). A vacina mais promissora, já disponível no comércio dos EUA e em outros países, contém o poxvírus do canário, expressando as glicoproteínas do envelope do WNV. Esta vacina foi capaz de proteger de viremia 100% dos eqüinos desafiados 30 dias após a vacinação e 90% daqueles desafiados um ano após a imunização, sendo que nenhum animal desenvolveu sinais clínicos (MINKE et al., 2004). Dois laboratórios comerciais atualmente comercializam esse tipo de vacina nos EUA. Vacinas de DNA e também vacinas vivas recombinantes (quimeras), utilizando a cepa vacinal 17-D do vírus da febre amarela (YFV) como vetor, tem sido desenvolvidas e testadas em animais de laboratório (ARROYO et al., 2001). Vacinas para uso humano e em aves domésticas de importância econômica também estão em desenvolvimento e podem ser licenciadas nos próximos anos (van DER MEULEN et al., 2005).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infecção pelo WNV se constitui no exemplo mais recente e notável de que a geografia das doenças infecciosas é determinada, muitas vezes, por limites tênues e temporários, e que o rompimento desses limites pode resultar em conseqüências sérias para a saúde humana e animal. Durante décadas, a infecção ficou limitada a algumas regiões do Norte da África, do Oriente Médio, da Europa Mediterrânea e de algumas regiões da Ásia, onde raramente apresentava uma repercussão muito importante. A sua introdução nos EUA, por meios ainda não determinados, foi seguida de uma disseminação e uma repercussão jamais imaginada, com um enorme impacto em saúde pública e animal, tanto em eqüinos como em aves silvestres. Após os eventos epidêmicos iniciais, a infecção parece ter se tornado endêmica naquele país, ainda com repercussão desconhecida.

A disseminação da infecção na direção sul, nas Américas Central e do Sul, foi prevista desde a sua disseminação nos EUA e parece estar gradativamente ocorrendo, porém, com uma velocidade menor do que a inicialmente imaginada. O papel das aves migratórias, que aparentemente representariam um grande risco para a introdução da infecção na América do Sul, ainda é bastante controverso e tema de debates. De qualquer forma, as recentes evidências da presença da infecção na Argentina reforçam os temores iniciais de que o vírus eventualmente atingiria a metade Sul da América do Sul. Resta saber se, uma vez introduzida no Brasil, a

infecção pelo WNV atingirá uma repercussão semelhante à atingida nos EUA ou se tornará mais uma arbovirose com importância restrita em saúde pública e animal. A notável disseminação, o impacto e a perpetuação da infecção nos EUA – ocorridos a despeito de todas as previsões iniciais – constituem uma prova de que previsões epidemiológicas freqüentemente falham e que o conhecimento acerca dos fatores envolvidos na manutenção e na transmissão dessas arboviroses na natureza ainda é incipiente. Assim, resta esperar que mais essa previsão epidemiológica – a provável introdução da infecção no Brasil – também falhe ou que a eventual introdução não seja seguida de disseminação e impacto comparáveis aos alcançados nos EUA. De especial interesse também é o possível impacto, ainda desconhecido e pouco relatado nos EUA, da infecção em criações comerciais de galinhas e perus. Enquanto aguarda-se, é premente a implementação de sistemas de vigilância e monitoramento sorológico de aves silvestres e eqüinos em regiões limítrofes do país afim de prontamente detectar a eventual introdução da infecção no Brasil.

REFERÊNCIAS

- ARROYO, J. et al. Yellow fever vector live-virus vaccines: West Nile virus vaccine development. **Trends in Molecular Medicine**, v.7, p.350-354, 2001.
- AUSTIN, R.J. et al. An outbreak of West Nile virus-associated disease in domestic geese upon initial introduction to a geographic region, with evidence of bird to bird transmission. **Canadian Veterinary Journal**, v.45, p.117-123, 2004.
- BARRERA, R. et al. First isolation of West Nile virus in the Caribbean. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v.78, p.666-668, 2008.
- BEASLEY, D.W. Genome sequence and attenuating mutations in West Nile virus isolate from Mexico. **Emerging Infectious Diseases**. v.10, p.2221-2224, 2004.
- BOSCH, I. et al. West Nile virus, Venezuela. **Emerging Infectious Diseases**. v.13, p.651-653, 2007.
- BUNNING, M.L. et al. Experimental infection of horses with West Nile virus. **Emerging Infectious Diseases**, v.8, p.380-386, 2002.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Laboratory-acquired West Nile virus infections – United States, 2002. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v.51, p.1133-1135, 2002.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. West Nile virus infection among turkey breeder farm workers. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, 52:1017-1019, 2003.

- DAVIS, B.S. et al. West Nile virus recombinant DNA vaccine protects mouse and horse from virus challenge and expresses in vitro a non-infectious recombinant antigen that can be used in enzyme-linked immunosorbent assays. **Journal of Virology**, v.75, p.4040-4047, 2001.
- DIAZ, L.A. et al. West Nile virus in birds, Argentina. **Emerging Infectious Diseases**, v.14, n.4, p.689-691, 2008.
- DUPUIS, A.P. et al. Serologic evidence of West Nile virus transmission, Jamaica, West Indies. **Emerging Infectious Diseases**, v.9, p.860-863, 2003.
- DUPUIS, A.P. et al. Serologic evidence for West Nile virus transmission in Puerto Rico and Cuba. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.73, p.474-476, 2005.
- GODDARD, L.B. et al. Vertical transmission of West Nile virus by three California *Culex* mosquitoes. **Emerging Infectious Diseases**, v.40, p.743-746, 2003.
- HAYES, E.B. et al. West Nile infection: a pediatric perspective. **Pediatrics**, v.113, p.1375-1381, 2004.
- HAYES, E.B. et al. Epidemiology and transmission dynamics of West Nile virus disease. **Emerging Infectious Diseases**, v.11, p.1167-1173, 2005a.
- HAYES, E.B. et al. Virology, pathology and clinical manifestations of West Nile virus disease. **Emerging Infectious Diseases**, v.11, p.1174-1179, 2005b.
- HEINZ, F.X. et al. Family *Flaviviridae*. In: REGENMORTEL, M.H.V. et al. (Eds). **Virus taxonomy**. San Diego, CA: Academic, 2000. p.859-878.
- KOMAR, N. West Nile virus: epidemiology, and ecology in North America. **Advances in Virus Research**, v.61, p.185-234, 2003.
- KOMAR, N. et al. Experimental infection of North American birds with the New York 1999 strain of West Nile virus. **Emerging Infectious Diseases**, v.9, p.76-78, 2003.
- KOMAR, N.; CLARK, G.G. West Nile virus activity in Latin America and the Caribbean. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v.19, p.112-117, 2006.
- KUMAR, D. et al. A community acquired West Nile infection in solid-organ transplantation. **Transplantation**, v.77, p.399-402, 2004.
- LANCIOTTI, R.S. et al. Complete genome sequences and phylogenetic analysis of West Nile virus strains isolated from the United States, Europe, and Middle East. **Virology**, v.298, p.96-105, 2002.
- LaDEAU, L. S. et al. West Nile virus emergence and large-scale declines of North American bird populations. **Nature**, v.447, p.710-713, 2007.
- LEFRANÇOIS, T. et al. West Nile virus in Guadeloupe: introduction, spread, and decrease in circulation level: 2002-2005. **Ann of the New York Acad. of Sciences**, v.1081, p.206-215, 2006.
- LINDEBACH, B.D.; RICE, C.M. *Flaviviridae*: the viruses and their replication. In: KNIPE, D.M.; HOWLEY, P.M. **Fundamental virology**. 4.ed. Philadelphia: LW&W, 2001. p.589-640.
- LUSTIG, S. et al. A live attenuated West Nile virus strain as a potential veterinary vaccine. **Viral Immunology**, v.13, p.401-410, 2000.
- MILLER, D.L. et al. West Nile virus in farmed alligators. **Emerging Infectious Diseases**, v.9, p.794-799, 2003.
- MINKE, J.M. et al. Recombinant canaripox vaccine carrying the prM,E genes of West Nile virus protects horses against a West Nile virus-mosquito challenge. **Archives of Virology**, suppl.18, p.221-230, 2004.
- MORALES et al. West Nile virus in horses, Guatemala. **Emerging Infectious Diseases**, v.12, p.1038-1039, 2006.
- MOSTASHARI, F. et al. Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey. **Lancet**, v.358, p.261-264, 2001.
- NASCI, R.S. et al. West Nile virus in overwintering *Culex* mosquitoes, New York city, 2000. **Emerging Infectious Diseases**, v.7, p.742-744, 2001.
- NG, T. et al. Equine vaccine for West Nile virus. **Dev Biologicals**, v.114, p.221-227, 2003.
- PETERSEN, L.R.; ROHRIG, J.T. West Nile: a reemerging global pathogen. **Emerging Infectious Diseases**, v.7, p.611-614, 2001.
- PLATT, K.B. et al. Fox squirrels (*Sciurus niger*) develop West Nile virus viremia sufficient for infecting selected mosquito species. **Vector Borne Zoonotic Diseases**, v.1, p.34-35, 2008.
- PUPO, M. et al. West Nile virus infection in humans and horses, Cuba. **Emerging Infectious Diseases**, v.12, p.1022-1024, 2006.
- REED, K.D. et al. Birds, migration and emerging zoonoses: West Nile virus, Lyme disease, influenza A and enteropathogens. **Clinical Medicine and Research**, v.1, p.5-12, 2003.
- van DER MEULEN et al. West Nile virus in the vertebrate world. **Archives of Virology**, v.150, p.637-657, 2005.
- RIDPATH, J.; FLORES, E.F. *Flaviviridae*. In: FLORES, E.F. (Org) **Virologia veterinária**. Santa Maria: UFSM, 2007. p.563-592.
- WARD, M.P. et al. Characteristics of an outbreak of West Nile virus encephalomyelitis in a previously uninfected population of horses. **Veterinary Microbiology**, v.118, p.255-259, 2006.
- ZELLER, H.G.; SCHUFFENECKER, I. West Nile virus: an overview of its spread in Europe and the Mediterranean basin in contrast with its spread in the Americas. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v.23, p.147-156, 2004.