

Henipavírus: Paramixovírus Zoonóticos, Emergentes e Letais

Henipaviruses: Zoonotic, Emerging, and Lethal Paramyxoviruses

Gabriela Molinari Darold^a; Glaucenyra Cecília Pinheiro da Silva^a; Átila Insfran Ocampos^a; Lorraine Gabriela Trettene^b; Daniella Aparecida Godoi Kemper^b; Michele Lunardi^{*a}

^aUniversidade de Cuiabá, Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Biociência Animal. MT, Brasil.

^bUnopar, Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Saúde e Produção Animal. PR, Brasil.

*E-mail: michelelunardi@gmail.com

Resumo

Hendra henipavírus (HeV) e Nipah henipavírus (NiV) são membros do gênero *Henipavirus*, pertencente à família *Paramyxoviridae*, sendo classificados como patógenos de nível de biossegurança 4, em função de sua alta capacidade em causar doença letal em seres humanos associada à constituição genética única, carência de terapia e profilaxia específicas. O reservatório natural destes vírus são os morcegos pertencentes ao gênero *Pteropus*, encontrados em regiões que se estendem do Pacífico Ocidental à Costa Leste da África. O desmatamento é um dos responsáveis pela saída dos morcegos de seus nichos ecológicos e aproximação de fazendas e vilarejos. Novos casos de infecção pelo HeV em cavalos continuam ocorrendo na Austrália, enquanto o NiV é responsável por surtos anuais em humanos, desde 2001, na Índia e Bangladesh. O NiV, em particular, possui vários recursos que destacam seu potencial como ameaça pandêmica, incluindo sua capacidade de infectar humanos diretamente, a partir de reservatórios naturais, além de uma capacidade limitada de transmissão entre seres humanos. Apesar disso, atualmente, pouco se sabe sobre os mecanismos pelos quais os morcegos abrigam vírus capazes de causar doenças tão graves em outros mamíferos terrestres. A presente revisão traz informações relevantes para o entendimento sobre a epidemiologia destas viroses, a patogenia nas espécies suscetíveis, bem como a importância destes vírus nas espécies domésticas, principalmente, nos equídeos.

Palavras-chave: Hendra Vírus. Nipah Vírus. Morcegos. Equinos. Suínos.

Abstract

Hendra henipavirus (HeV) and Nipah henipavirus (NiV) are members of the genus Henipavirus, belonging to the family Paramyxoviridae, being classified as biosafety level 4 pathogens, due to their high capacity to cause lethal disease in humans associated with their unique genetic constitution, lack of specific therapy and prophylaxis. Bats belonging to the genus Pteropus, found in regions that extend from the Western Pacific to the East coast of Africa, are natural reservoir of such viruses. Deforestation is one of the factors responsible for the bats' leaving their ecological niches and their adaptation to farms and villages. New cases of HeV infection in horses continue to occur in Australia while NiV has been responsible for annual human outbreaks since 2001 in India and Bangladesh. NiV has several features that highlight its potential as a pandemic threat, including its ability to infect humans directly from natural reservoirs, as well as a limited capacity for transmission between humans. Despite this, little is currently known about the mechanisms by which bats harbor viruses capable of causing serious diseases in other terrestrial mammals. This review provides relevant information for understanding the epidemiology of these viruses, the pathogenesis in susceptible species, as well as the importance of these viruses in domestic species, especially in horses.

Keywords: Hendra Virus. Nipah Virus. Bats. Horses. Pigs.

1 Introdução

A família *Paramyxoviridae* agrupa diversos vírus com ampla gama de hospedeiros, desde peixes até mamíferos, com transmissão principal pela via aérea. Estruturalmente, estes vírus são compostos de um envelope lipoproteico e genoma constituído por RNA de polaridade negativa não segmentado, com seis quadros abertos de leitura (ORFs – *open reading frames*), que codificam as proteínas virais (LAMB; PARKS, 2006).

O Hendra henipavírus (HeV) e o Nipah henipavírus (NiV) estão incluídos na família *Paramyxoviridae*, subfamília *Orthoparamyxovirinae*, sendo o HeV o protótipo do gênero *Henipavirus*. Recentemente, novos vírus foram incluídos neste gênero, como o Cedar henipavírus (*Cedar virus* -

CedPV), Mojiang henipavírus (*Mòjiāng virus* - *MojV*) e Ghanaian bat henipavírus (*Kumasi virus* - *KV*) (AFONSO *et al.*, 2016; DREXLER *et al.*, 2009; MARSH *et al.*, 2012; WU *et al.*, 2014).

O risco de ascensão de novos paramixovírus enzoóticos e a suscetibilidade da população humana e de animais domésticos são definidos por ampla coleção de fatores ecológicos e moleculares, que interagem de maneira pouco compreendida. Os vírus NiV e HeV foram os primeiros paramixovírus zoonóticos altamente letais descobertos nos tempos modernos, porém outros paramixovírus classificados em outros gêneros, com potencial zoonótico, ainda desconhecido, estão presentes em morcegos e outros reservatórios. Os repetidos surtos zoonóticos do HeV e do NiV, nas últimas décadas, alertaram

a população para a ameaça da emergência de paramixovírus ainda desconhecidos em populações humanas, a partir de reservatórios da vida selvagem (THIBAUT *et al.*, 2017). Infecções por NiV e HeV em seres humanos e animais resultam em doenças respiratórias e encefalites, cuja mortalidade varia entre 40% e 100% (MARSH; WANG, 2012).

Enquanto o HeV e o NiV são patógenos zoonóticos emergentes altamente virulentos, que circulam em espécies de morcegos *Pteropus*, causando numerosos surtos de doenças respiratórias e neurológicas em humanos e mamíferos domésticos, o CedPV não é conhecido por ser zoonótico e nem demonstrou ser patogênico em qualquer animal (EATON *et al.*, 2006; HALPIN *et al.*, 2011). O HeV e o NiV são vírus altamente letais, com ressurgimento repetido e ausência de quaisquer profilaxias ou terapias aprovadas para uso em humanos, considerados patógenos de “Categoria C” pelo Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID) pertencentes aos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) dos Estados Unidos, refletindo seu impacto potencialmente devastador se utilizado como agente de bioterrorismo (NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES, 2018).

2 Desenvolvimento

2.1 Metodologia

Neste estudo foi realizada uma revisão de literatura, na qual o referencial teórico foi construído por meio da seleção de estudos através das bases eletrônicas: Periódicos CAPES, PubMed e SciELO. Essa busca foi realizada de maio a julho de 2020. Para tanto, foram utilizados os seguintes descritores: Henipavírus, Nipah vírus, Hendra vírus, paramixovírus de morcegos, zoonoses transmitidas por morcegos e zoonoses transmitidas por suínos. Os critérios de inclusão para os textos científicos foram: artigos completos publicados, escritos em idioma inglês, com acesso on-line, publicados e indexados nos referidos bancos de dados nos últimos 30 anos (1991-2020), para acompanhamento da evolução do assunto no meio acadêmico e em função da importância das doenças transmitidas por meio de morcegos para animais e seres humanos. Os critérios de exclusão foram: teses, capítulos de teses, anais de congresso ou conferências e artigos incompletos ou que apresentavam informações repetidas encontradas em outros estudos mais recentes.

2.2 Histórico

O surgimento do HeV em morcegos *Pteropus* na Austrália envolveu dois eventos separados. O primeiro evento ocorreu em setembro de 1994, quando um surto de doença respiratória culminou na morte de 13 cavalos estabulados em Brisbane, Queensland. Além disso, três homens foram infectados, sendo que dois deles apresentaram sintomas semelhantes à gripe e o terceiro veio a óbito decorrente de doença respiratória severa (MURRAY *et al.*, 1995). O segundo surto precedeu,

cronologicamente, o surto de Brisbane, mas só foi identificado em outubro de 1995, quando um homem de Mackay, Queensland, morreu de encefalite aguda atribuída à infecção por HeV. O paciente em questão chegou a ser internado com sintomas de meningoencefalite, com posterior melhora, após contato com dois cavalos que morreram em agosto de 1994, de síndrome respiratória grave e, retrospectivamente, o material de ambos os cavalos revelou a infecção por HeV (HOOPER *et al.*, 1996).

Baseado em análises preliminares e estudos *in vitro*, o vírus foi originalmente denominado morbilivírus equino e classificado provisoriamente dentro do gênero *Morbillivirus*. Posteriormente, o morbilivírus equino foi reclassificado como pertencente ao gênero *Henipavirus* e renomeado como Hendra vírus, após surto ocorrido no subúrbio Hendra, em Brisbane (MAYO, 2002; WANG *et al.*, 2000).

Nas décadas seguintes ao surgimento inicial do HeV, o vírus continuou causando surtos anuais em cavalos e humanos intimamente associados (FIELD, 2016) e, além dos surtos de Mackay e Brisbane, outras cidades no Estado de Queensland e Nova Gales do Sul também registraram casos (SMITH *et al.*, 2011). Evidências sorológicas indicaram raposas-voadoras como o reservatório natural do HeV (HALPIN *et al.*, 2000; YOUNG *et al.*, 1996).

Em 1998, na aldeia Kampung Sungai Nipah, na Malásia, um novo paramixovírus semelhante ao HeV, chamado Nipah vírus (NiV), provocou um surto de doença respiratória em suínos e trabalhadores de um matadouro de suínos, os quais apresentaram doença febril grave e letal (LEE *et al.*, 1999). O surto continuou por mais de seis meses e, em função do transporte destes animais infectados, o vírus se disseminou para regiões mais distantes da Malásia e para Cingapura, causando cumulativamente 265 casos de encefalite e 105 mortes em humanos (CHUA *et al.*, 2000). Após este surto inicial, o NiV ressurgiu em 2001 em Bangladesh e na Índia, onde diferentemente do surto inicial, a transmissão para humanos pareceu ocorrer diretamente a partir de morcegos frugívoros pertencentes ao gênero *Pteropus*, principalmente, através do consumo de seiva de tamareira contaminada com urina ou saliva de morcegos infectados (ISLAM *et al.*, 2016; LUBY *et al.*, 2006). Após o surto ocorrido em 2001, novos relatos de infecção em humanos, associada a morcegos *Pteropus*, foram notificados em vários países do Sul e Sudeste da Ásia (FIELD *et al.*, 2013; HASEBE *et al.*, 2012; SENDOW *et al.*, 2010; WACHARAPLUESADEE *et al.*, 2010) e, além disso, investigações epidemiológicas demonstram a circulação viral na África e, alguns países localizados no Pacífico Sul (SUN *et al.*, 2018).

De 1998 até 2018 foram notificados mais de 600 casos de infecção por NiV em humanos de países da Ásia, com taxa de letalidade variável entre 40 a 75% (ANG; LIM; WANG, 2018; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2018b). Em maio de 2018, o Estado de Querala, na Índia, registrou

23 casos de NiV em seres humanos, dos quais 16 vieram a óbito. Após isso, nenhum novo caso ou morte foi relatado (ARUNKUMAR *et al.*, 2019).

2.3 Hospedeiros e tropismo

Os paramixovírus apresentam uma das maiores taxas de transmissão interespecies entre os vírus RNA. A infecção por estes agentes virais, em seres humanos, pode causar uma grande variedade de doenças, frequentemente mortais, chamando atenção para o fato de que mesmo os paramixovírus conhecidos há muito tempo podem representar uma ameaça para os humanos. Dessa forma, é importante entender os determinantes na transmissão interespecies e o risco que tais eventos representam para a saúde pública (ZELTINA; BOWDEN; LEE, 2016).

Os henipavírus exibem uma gama de hospedeiros notavelmente ampla, com infecções naturais observadas em morcegos, equinos, suínos, caprinos, gatos, cães e humanos, determinando predominantemente síndrome respiratória aguda ou danos neurológicos, dependendo da espécie hospedeira. O uso dos receptores de superfície celular EphrinB2 e EphrinB3, que são altamente conservados em espécies de vertebrados, é um determinante crítico do tropismo envolvendo considerável diversidade de hospedeiros. Além disso, a expressão de EphrinB2 em células endoteliais microvasculares, neurônios e epitélio respiratório fornece uma razão molecular para a disseminação sistêmica eficiente do vírus e para a sintomatologia específica de cada órgão afetado (BENNETT *et al.*, 2013; BOSSART *et al.*, 2008; GALE *et al.*, 2001; PERNET; LEE, 2012).

O NiV pode ser mantido em populações de suínos, mas outros animais domésticos, como ovinos, caprinos, cães, gatos e cavalos, podem ser hospedeiros acidentais através da ingestão de frutos contaminados com a saliva de morcegos (CHUA, 2003; SIDDIQUE *et al.*, 2016). Um relato de surto de doença neurológica em humanos ocorrido em 2014, em duas aldeias nas Filipinas, envolvendo um vírus com semelhanças genéticas e antigênicas ao NiV, sugeriu que a via mais comum de transmissão deste agente viral para humanos foi a exposição direta a cavalos infectados, contato com fluidos corporais contaminados durante o abate de cavalos doentes e/ou o consumo de carne mal cozida de cavalos infectados (CHING *et al.*, 2015).

Até o presente momento, o HeV apareceu em mais de 50 ocasiões por toda a Austrália, causando a morte de cavalos e humanos. Existem poucos relatos de infecção pelo HeV em outras espécies animais, demonstrando a suscetibilidade de cães, de gatos e de suínos. Ainda é incerta a forma como os cães foram infectados naturalmente e se acredita que possam ter sido expostos ao sangue de um cavalo doente. Estudos experimentais demonstraram que os cães podem eliminar o vírus nas secreções respiratórias, ao passo que os suínos eliminam o vírus pelas secreções orais, nasais e fezes. Por outro lado, os gatos podem se infectar via intranasal, oral e

subcutânea, sendo capazes de transmitir o vírus para outros gatos e cavalos, porém a excreção viral foi observada somente através da urina (KIRKLAND *et al.*, 2015; LI; EMBURY-HYATT; WEINGARTL, 2010; WESTBURY *et al.*, 1996).

Dado que os surtos documentados de NiV e HeV têm sido relativamente restritos em sua distribuição geográfica (Sudeste asiático e Austrália), talvez seja surpreendente e preocupante que, nos últimos anos, estudos em animais silvestres e domésticos tenham revelado evidências da identificação de vírus semelhantes aos henipavírus circulando em populações animais na África Ocidental, com risco de expansão para América Central e do Sul (DREXLER *et al.*, 2012; HAYMAN *et al.*, 2011; PERNET *et al.*, 2014).

Um relatório recente indicou que os surtos determinados pelo NiV ainda são limitados, mas representam uma ameaça significativa por serem extremamente letais e pela clara evidência de transmissão secundária entre humanos, aumentando a preocupação de que o NiV tenha a capacidade de causar uma Pandemia devastadora (LUBY, 2013; SPIROPOULOU, 2019).

2.4 A importância do vírus em morcegos

Os morcegos estão presentes em todo o Mundo, com exceção de algumas regiões muito frias, exercendo importante papel ecológico, principalmente, na regulação da população de insetos e polinização de flores. Uma das ameaças mais significativas à diversidade de morcegos no Sudeste da Ásia é a perda do habitat, decorrente de altas taxas de desmatamento. Além disso, algumas espécies são alvos de caças esportivas, comercialização para consumo ou mortos por agricultores, que protegem seus pomares (FUJITA; TUTTLE, 1991; KINGSTON, 2010). A propósito, os morcegos são reservatórios da maioria dos vírus com potencial zoonótico, sendo mais de 200 diferentes vírus encontrados nestes animais, como os agentes da raiva, Ebola, SARS e NiV (LUIS *et al.*, 2013; MORATELLI; CALISHER, 2015).

Os morcegos frugívoros da família *Pteropodidae* têm ampla distribuição geográfica que se sobrepõe a algumas das áreas mais densamente povoadas do Mundo e, assim, não deve ser ignorado o risco dos henipavírus causarem epidemias em grande escala com potencial de se espalharem globalmente (OMS, 2020).

Diversas espécies de morcegos frugívoros (gênero *Pteropus*) e algumas espécies de morcegos insetívoros foram encontradas infectadas com henipavírus na Austrália e na Ásia (YOB *et al.*, 2001). As raposas voadoras (*Pteropus alecto*) e as grandes raposas voadoras (*Pteropus vampyrus*) são as principais espécies reservatórias de HeV e NiV, respectivamente. Além disso, morcegos de outras espécies e de famílias diferentes, tais como: *Hipposideros larvatus* e *Scotophilus kuhlii*, foram positivos em testes sorológicos e de detecção viral em amostras de urina e esfregaços oro-nasais (HALPIN *et al.*, 2011; WACHARAPLUESADEE *et al.*, 2005).

Vários paramixovírus já foram descritos em morcegos de todo Mundo, sendo então provável uma origem comum destes vírus em morcegos. No Brasil, já foram detectadas diferentes linhagens genéticas de *Morbillivirus* em espécies de morcegos hematófagos, nectarívoros-polinívoros e insetívoros, incluindo *Desmodus rotundus*, *Glossophaga soricina* e *Carollia brevicauda*, respectivamente (DREXLER *et al.*, 2012).

Na Malásia, o desmatamento e a intensificação da pecuária mudaram a dinâmica da transmissão dos henipavírus, partindo da vida selvagem para atingir os animais domésticos, sendo que o número reduzido de abrigos para morcegos se tornou um fator de risco para a transmissão do vírus (HAHN *et al.*, 2014). Outro fator de risco observado foi o contato dos animais domésticos com frutas parcialmente ingeridas pelos morcegos, contaminadas com saliva, servindo como meio de transmissão de henipavírus para suínos e equinos (CHOWDHURY *et al.*, 2014).

No entanto, a transmissão do henipavírus de morcegos para humanos não requer necessariamente um hospedeiro intermediário, dado que seres humanos podem se infectar ingerindo suco de tamareira contaminado com o vírus, pois a seiva da tamareira é um atrativo para os morcegos. Outra forma de transmissão do vírus para seres humanos pode ocorrer através do contato próximo com morcegos, seja pelo consumo da carne, de mordidas, de arranhões ou da exposição à urina (ANTI *et al.*, 2015; LUBY *et al.*, 2006; PERNET *et al.*, 2014).

Curiosamente, estudos em morcegos infectados destacaram que os *Pteropus* infectados com NiV e HeV são assintomáticos e não apresentam nenhuma alteração aparente em órgãos, enquanto na maioria dos outros mamíferos a infecção por henipavírus resulta em envolvimento sistêmico e doença clínica grave (WILLIAMSON *et al.*, 2000).

Os métodos de prevenção do surgimento de doenças emergentes são desafiadores, pois ainda existem dificuldades na identificação dos mecanismos e rotas de excreção viral em morcegos (PULLIAM *et al.*, 2012). Investigações moleculares em busca do vírus e/ou RNA viral estabeleceram a urina como principal via de excreção viral em raposas-voadoras, enquanto sangue, fezes, descarga nasal e saliva tiveram uma carga viral baixa e decrescente (EDSON *et al.*, 2015; HALPIN *et al.*, 2000).

2.5 Infecção nos equinos e suas consequências

Enquanto os henipavírus provocam doenças graves, em seus hospedeiros suscetíveis, com taxa de letalidade e mortalidade em torno de 90% e 75%, respectivamente, a infecção nos morcegos frugívoros, seus reservatórios naturais, parece ser assintomática. Os equinos atuam como hospedeiros amplificadores, permitindo assim a transmissão do vírus para outros equinos, cães e seres humanos. No entanto, a transmissão entre equinos é rara e requer contato próximo com fluidos corporais ou materiais infectados, em função da baixa

infectividade do HeV em humanos e animais (KIRKLAND *et al.*, 2015; MURRAY *et al.*, 1995).

De maneira geral, as doenças virais equinas, embora restritas a certas áreas geográficas, têm grande impacto na saúde equina e humana. Muitas dessas doenças apresentam ciclos complexos, requerendo vetores para disseminação, enquanto outras podem ser contraídas diretamente por meio de aerossóis. Em alguns casos, portadores silenciosos como morcegos, suínos e aves podem contribuir para a amplificação e disseminação de patógenos para novos territórios. O potencial de disseminação rápida e o caráter zoonótico tornaram os henipavírus uma preocupação em saúde pública (KUMAR *et al.*, 2018; OMS, 2020).

De acordo com dados epidemiológicos do Governo de Queensland, desde a primeira identificação em 1994, o HeV é conhecido por ter causado 104 óbitos em cavalos, e transmissão zoonótica resultando em sete pessoas infectadas e quatro óbitos, com uma taxa de letalidade em humanos de 57%. O óbito mais recente em humanos ocorreu em 2009, seguido por número elevado, sem precedentes, de surtos em equinos em 2011 (MIDDLETON, 2014; QUEENSLAND GOVERNMENT, 2019). As boas práticas de criação de cavalos e controle de infecções, que visam reduzir a exposição de equídeos ao risco, são promovidas desde 1995. No entanto, a eficácia dessas práticas é desconhecida, e muitos proprietários e veterinários acham as mudanças recomendadas difíceis de serem aplicadas e de elevado custo (KUNG *et al.*, 2013; MANYWEATHERS *et al.*, 2017).

O HeV tem as raposas-voadoras como reservatório, as quais podem transmitir o vírus para os cavalos pelo contato direto ou, menos provável, pelo contato indireto com fluidos corporais, principalmente, urina (EDSON *et al.*, 2015; FIELD, 2016; MARTIN *et al.*, 2015). Os equinos infectados podem transmitir o HeV para seres humanos ou outros cavalos através de fluidos corporais, tecidos ou excreções contaminadas, como: urina, fezes, sangue e secreções oro-nasais (MARSH *et al.*, 2011).

O material genético viral já foi detectado em amostras de *swabs* nasais de equinos após dois dias de infecção experimental, com aumento nas cargas virais após a replicação no trato respiratório superior, seguido por viremia durante as manifestações clínicas. Isto sugere o risco de transmissão para seres humanos durante o estágio pré-clínico da doença nos cavalos. A maior carga viral, com longo período de excreção viral, foi identificada em amostras de *swabs* nasais de equinos infectados, indicando que a rota mais provável de transmissão viral entre os equinos deva ser através do contato muito próximo durante todo o estágio da doença (MARSH *et al.*, 2011; WILLIAMSON *et al.*, 1998). Associado a isto, o manejo intensivo de equinos por humanos, sem medidas adequadas para evitar a contaminação cruzada, poderia contribuir para a disseminação do HeV entre os equinos (FIELD *et al.*, 2010).

Além disso, estudos detectaram o RNA viral em *swabs* ambientais coletados em baias nas quais os equinos infectados

estavam alojados (FIELD *et al.*, 2010). Também foi demonstrado que a eliminação viral ocorre antes do início dos sinais clínicos, sugerindo que cavalos assintomáticos podem disseminar o vírus (MARSH *et al.*, 2011).

As infecções em equinos variam de assintomáticas a síndromes respiratórias e neurológicas fatais, sendo esta última com duração de até dois dias, com período de incubação variável entre 4 a 16 dias. Os sinais clínicos em equinos não são distintos de outras doenças respiratórias e neurológicas, e os surtos em equinos, geralmente, ocorrem uma a duas semanas antes da observação da doença em seres humanos, o que poderia desencadear medidas preventivas para evitar surtos em humanos (MIDDLETON, 2014).

Os equinos infectados, naturalmente, com o HeV apresentam a doença aguda, geralmente fatal, mediada por uma vasculite endotelial (BRODER; WEIR; REID, 2016). Embora os sinais possam ser variáveis até discretos, incluindo dor abdominal, tosse, secreção nasal, perda de visão e ataxia, comumente os cavalos manifestam sinais de depressão e de febre, progredindo para doenças neurológicas e respiratórias, com presença de abundante descarga nasal espumosa no estágio final da doença (BALL *et al.*, 2014; SELVEY *et al.*, 1995).

Até o presente momento não há medicamentos específicos disponíveis para o tratamento da infecção por HeV, sendo a infecção abordada apenas com tratamento suporte em seres humanos. Atualmente, a única medida profilática licenciada e comercialmente implantada na Austrália é a vacina anti-HeV em equinos, lançada em novembro de 2012, a qual provou ser 100% eficaz, sendo que mais de 150 mil cavalos já foram vacinados (BALZER, 2011; SCHEMANN *et al.*, 2018).

Apesar de ser continuamente enfatizado que a vacinação de cavalos é a estratégia mais eficaz de mitigação do risco da infecção pelo HeV, estudos recentes mostraram que a atitude dos proprietários de cavalos em relação à vacina é polarizada e que existem barreiras limitando o seu uso, como custo elevado, temor de ocorrência de reações adversas e de desempenho esportivo comprometido, assim como restrições a viagens de cavalos vacinados para alguns países (GOYEN *et al.*, 2017; MANYWEATHERS *et al.*, 2017; WIETHOELTER *et al.*, 2017). Baixa adesão à vacinação tem sido motivo de preocupação para os veterinários, principalmente, porque são responsáveis pela segurança de seus pacientes e funcionários, além de sofrerem alto risco de serem infectados por HeV (MENDEZ; JUDD; SPEARE, 2012).

2.6 Prevenção e perspectivas

Sendo a primeira zoonose potencialmente fatal transmissível de cavalos para humanos na Austrália, o HeV enfatizou a necessidade de incorporar a biossegurança no manejo de cavalos, iniciando uma mudança cultural. Em função de seu reservatório de vida selvagem, a erradicação do HeV é improvável. Assim, algumas medidas profiláticas

podem ser implementadas, incluindo práticas de higiene, de educação e manejo de propriedades para evitar o contato de raposas voadoras com cavalos. Tais medidas incluem a vacinação de cavalos contra o HeV, o isolamento dos animais doentes, a manutenção dos cavalos em estábulos durante o período noturno, a restrição do acesso de cavalos, bem como a instalação de cochos de água e ração, debaixo de árvores frutíferas e floridas, que são atrativos para as raposas voadoras, além da realização de limpeza de todos os detritos de frutas, antes do retorno dos cavalos aos piquetes, evitando a contaminação direta dos cavalos com urina, fezes e saliva de morcegos. Essas medidas de biossegurança, quando rotineiramente implementadas, não só impedem a propagação do HeV entre cavalos, como também minimizam a possibilidade de transmissão de outras doenças infecciosas, como *Streptococcus equi* ou infecções por herpesvírus equino (SCHEMANN *et al.*, 2011; WEESE, 2014).

Dada a virulência dos henipavírus e o aumento das ocorrências de surtos, nas últimas décadas, estratégias para evitar o risco de exposição ao vírus se tornaram primordiais. O fato destes vírus circularem em grandes populações de morcegos dificulta o seu controle e, em casos extremos, o abate de morcegos foi erroneamente proposto. No entanto, a importância ecológica dos morcegos, como um todo, torna esta opção absolutamente irrealista (BRODER *et al.*, 2013).

Nos últimos anos, surtos de doenças infecciosas exóticas e emergentes destacaram a importância da biossegurança para a indústria de equinos na Austrália, a qual contribui anualmente com cerca de 1% do produto interno bruto australiano. O HeV, considerado como a primeira zoonose potencialmente fatal e transmissível de cavalos para seres humanos, enfatiza a necessidade de incorporação de boas práticas de higiene e biossegurança no manejo diário dos cavalos da localidade. As medidas preventivas recomendadas são amplamente divulgadas no local, mas a implementação destas fica a critério dos proprietários de maneira individual (GORDON, 2001; WIETHOELTER *et al.*, 2017). O impacto econômico do HeV é pouco caracterizado, embora o custo médio de suporte e resposta a um surto desta doença esteja estimado em torno de AUD \$30.660,00 por cavalo (WILSON; WARD, 2016).

Apesar da recomendação dos principais órgãos do Governo australiano de que a vacinação é a maneira mais eficaz de se reduzir o risco de infecção pelo HeV em equinos, a utilização desta ainda é limitada. Em conjunto a isto, não há registro nacional de equinos na Austrália e, portanto, o número total de equinos é desconhecido, estimando-se que a maioria dos equinos permanece sem vacinação (FIELD, 2016).

De acordo com o Plano de Ação Estratégico R&D da Organização Mundial da Saúde de 2018, o NiV e outros henipavírus estão listados como um dos oito patógenos mais importantes para monitoramento e preparação de contramedidas, visando evitar uma Pandemia (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2018a). Embora

a infecção em humanos não seja necessária para manutenção e propagação destes vírus, quando mudanças no ambiente proporcionam para agentes infecciosos novas oportunidades, a seleção natural favorece os que produzem mais variantes, como os vírus RNA (LUBY, 2013).

3 Conclusão

Diversos surtos de doenças zoonóticas, associados às alterações antrópicas no meio ambiente, ecoturismo e comércio de animais selvagens são documentados na literatura. A atual Pandemia, determinada pelo SARS-CoV-2, é um bom exemplo disso, uma vez que um ou mais destes fatores, provavelmente, proporcionou o contato de humanos com este vírus RNA, que até então estava restrito à fauna silvestre. A devastação histórica das doenças zoonóticas e a alta taxa de mortalidade em humanos por infecções por NiV e HeV sugerem que o risco destes vírus determinarem epidemias, em larga escala, com potencial de disseminação regional e, possivelmente, global, não deve ser ignorado.

Referências

- AFONSO, C.L. *et al.* Taxonomy of the order *Mononegavirales*: update 2016. *Arch. Virol.*, v.161, n.8, p.2351-2360, 2016. doi: 10.1007/s00705-016-2880-1.
- ANG, B.S.P.; LIM, T.C.C.; WANG, L. Nipah virus infection. *J. Clin. Microbiol.*, v.56, n.6, 2018. doi: 10.1128/JCM.01875-17.
- ANTI, P. *et al.* Human-bat interactions in rural West Africa. *Emerg. Infect. Dis.*, v.21, n.8, p.1418-1421, 2015. doi: 10.3201/eid2108.142015.
- ARUNKUMAR, G. *et al.* Outbreak investigation of Nipah virus disease in Kerala, India, 2018. *J. Infect. Dis.*, v.219, n.12, p.1867-1878, 2019. doi: 10.1093/infdis/jiy612.
- BALL, M.C. *et al.* Clinical review of Hendra virus infection in 11 horses in New South Wales, Australia. *Aust. Vet. J.*, v.92, n.6, p.213-218, 2014. doi: 10.1111/avj.12170.
- BALZER, M. Hendra vaccine success announced. *Aust. Vet. J.*, v.89, n.7, 2011. doi: 10.1111/j.1751-0813.2011.news_v89_i7.x.
- BENNETT, K.M. *et al.* Ephrin-B2 reverse signaling increases $\alpha 5\beta 1$ integrin-mediated fibronectin deposition and reduces distal lung compliance. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, v.49, n.4, p.680-687, 2013. doi: 10.1165/rcmb.2013-0002OC.
- BOSSART, K.N. *et al.* Functional studies of host-specific ephrin-B ligands as henipavirus receptors. *Virology*, v.372, n.2, p.357-371, 2008. doi: 10.1016/j.virol.2007.11.011.
- BRODER, C.C.; WEIR, D.L.; REID, P.A. Hendra virus and Nipah virus animal vaccines. *Vaccine*, v.34, n.30, p.3525-3534, 2016. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.075.
- BRODER, C.C. *et al.* A treatment for and vaccine against the deadly Hendra and Nipah viruses. *Antiviral Res.*, v.100, n.1, p.8-13, 2013. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.06.012.
- CHING, P.K.G. *et al.* Outbreak of henipavirus infection, Philippines, 2014. *Emerg. Infect. Dis.*, v.21, n.2, p.328-331, 2015. doi: 10.3201/eid2102.141433.
- CHOWDHURY, S. *et al.* Serological evidence of henipavirus exposure in cattle, goats and pigs in Bangladesh. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, v.8, n.11, 2014. doi: 10.1371/journal.pntd.0003302.
- CHUA, K.B. *et al.* Nipah virus: a recently emergent deadly paramyxovirus. *Science*, v.288, n.5470, p.1432-1435, 2000. doi: 10.1126/science.288.5470.1432.
- CHUA, K.B. Nipah virus outbreak in Malaysia. *J. Clin. Virol.*, v.26, n.3, p.265-275, 2003. doi: 10.1016/s1386-6532(02)00268-8.
- DREXLER, J.F. *et al.* Bats host major mammalian paramyxoviruses. *Nat. Commun.*, v.3, n.796, 2012. doi: 10.1038/ncomms1796.
- DREXLER, J.F. *et al.* Henipavirus RNA in African bats. *PLoS One*, v.4, n.7, 2009. doi: 10.1371/journal.pone.0006367.
- EATON, B.T. *et al.* Hendra and Nipah viruses: different and dangerous. *Nat. Rev. Microbiol.*, v.4, n.1, p.23-35, 2006. doi: 10.1038/nrmicro1323.
- EDSON, D. *et al.* Routes of Hendra virus excretion in naturally-infected flying-foxes: implications for viral transmission and spillover risk. *PLoS One*, v.10, n.10, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0140670.
- FIELD, H. *et al.* Hendra virus outbreak with novel clinical features, Australia. *Emerg. Infect. Dis.*, v.16, n.2, p.338-340, 2010. doi: 10.3201/eid1602.090780.
- FIELD, H. *et al.* Henipaviruses and fruit bats, Papua New Guinea. *Emerg. Infect. Dis.*, v.19, n.4, p.670-671, 2013. doi: 10.3201/eid1904.111912.
- FIELD, H.E. Hendra virus ecology and transmission. *Curr. Opin. Virol.*, v.16, p.120-125, 2016. doi: 10.1016/j.coviro.2016.02.004.
- FUJITA, M.S.; TUTTLE, M.D. Flying foxes (*Chiroptera: Pteropodidae*): threatened animals of key ecological and economic importance. *Conserv. Biol.*, v.5, n.4, p.455-463, 1991. doi: 10.1111/j.1523-1739.1991.tb00352.x.
- GALE, N.W. *et al.* Ephrin-B2 selectively marks arterial vessels and neovascularization sites in the adult, with expression in both endothelial and smooth-muscle cells. *Dev. Biol.*, v.230, n.2, p.151-160, 2001. doi: 10.1006/dbio.2000.0112.
- GORDON, J. *The horse industry - contributing to the Australian economy: a report for the Rural Industries Research and Development Corporation*. 1.ed. Barton: RIRDC, 2001. 66p.
- GOYEN, K.A. *et al.* Playing with fire - What is influencing horse owners' decisions to not vaccinate their horses against deadly Hendra virus infection? *PLoS One*, v.12, n.6, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0180062.
- HAHN, M.B. *et al.* Roosting behavior and habitat selection of *Pteropus giganteus* reveals potential links to Nipah virus epidemiology. *J. Appl. Ecol.*, v.51, n.2, p.376-387, 2014. doi: 10.1111/1365-2664.12212.
- HALPIN, K. *et al.* Isolation of Hendra virus from pteropid bats: a natural reservoir of Hendra virus. *J. Gen. Virol.*, v.81, p.1927-1932, 2000. doi: 10.1099/0022-1317-81-8-1927.
- HALPIN, K. *et al.* Pteropid bats are confirmed as the reservoir hosts of henipaviruses: a comprehensive experimental study of virus transmission. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v.85, n.5, p.946-951, 2011. doi: 10.4269/ajtmh.2011.10-0567.
- HASEBE, F. *et al.* Serologic evidence of Nipah virus infection in bats, Vietnam. *Emerg. Infect. Dis.*, v.18, n.3, p.536-537, 2012. doi: 10.3201/eid1803.111121.
- HAYMAN, D.T.S. *et al.* Antibodies to henipavirus or henipa-like viruses in domestic pigs in Ghana, West Africa. *PLoS One*, v.6, n.9, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0025256.
- HOOPER, P.T. *et al.* The retrospective diagnosis of a second

- outbreak of equine morbillivirus infection. *Aust. Vet. J.*, v.74, n.3, p.244-245, 1996. doi: 10.1111/j.1751-0813.1996.tb15414.x.
- ISLAM, M.S. *et al.* Nipah virus transmission from bats to humans associated with drinking traditional liquor made from date palm sap, Bangladesh, 2011-2014. *Emerg. Infect. Dis.*, v.22, n.4, p.664-670, 2016. doi: 10.3201/eid2204.151747.
- KINGSTON, T. Research priorities for bat conservation in Southeast Asia: a consensus approach. *Biodiver. Conserv.*, v.19, p.471-484, 2010. doi: 10.1007/s10531-008-9458-5.
- KIRKLAND, P.D. *et al.* Hendra virus infection in dog, Australia, 2013. *Emerg. Infect. Dis.*, v.21, n.12, p.2182-2185, 2015. doi: 10.3201/eid2112.151324.
- KUMAR, B. *et al.* Zoonotic viral diseases of equines and their impact on human and animal health. *Open Virol. J.*, v.12, p.80-98, 2018. doi: 10.2174/1874357901812010080.
- KUNG, N. *et al.* Hendra virus and horse owners – Risk perception and management. *PLoS One*, v.8, n.11, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0080897.
- LAMB, R.A.; PARKS, G.D. *Paramyxoviridae: the viruses and their replication*. In: KNIPE, D.M.; HOWLEY, P.M. (Ed.). *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2006. p.1449-1496.
- LEE, K.E. *et al.* The neurological manifestations of Nipah virus encephalitis, a novel paramyxovirus. *Ann. Neurol.*, v.46, n.3, p.428-432, 1999.
- LI, M.; EMBURY-HYATT, C.; WEINGARTL, H.M. Experimental inoculation study indicates swine as a potential host for Hendra virus. *Vet. Res.*, v.41, n.3, p.33, 2010. doi: 10.1051/vetres/2010005.
- LUBY, S.P. *et al.* Foodborne transmission of Nipah virus, Bangladesh. *Emerg. Infect. Dis.*, v.12, n.12, p.1888-1894, 2006. doi: 10.3201/eid1212.060732.
- LUBY, S.P. The pandemic potential of Nipah virus. *Antiviral Res.*, v.100, n.1, p.38-43, 2013. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.07.011.
- LUIS, A.D. *et al.* A comparison of bats and rodents as reservoirs of zoonotic viruses: are bats special? *Proc. Biol. Sci.*, v.280, n.1756, 2013. doi: 10.1098/rspb.2012.2753.
- MANYWEATHERS, J. *et al.* Risk mitigation of emerging zoonoses: Hendra virus and non-vaccinating horse owners. *Transbound. Emerg. Dis.*, v.64, n.6, p.1898-1911, 2017. doi: 10.1111/tbed.12588.
- MARSH, G.A.; WANG, L.F. Hendra and Nipah viruses: why are they so deadly? *Curr. Opin. Virol.*, v.2, n.3, p.242-247, 2012. doi: 10.1016/j.coviro.2012.03.006.
- MARSH, G.A. *et al.* Cedar virus: a novel henipavirus isolated from Australian bats. *PLoS Pathog.*, v.8, n.8, 2012. doi: 10.1371/journal.ppat.1002836.
- MARSH, G.A. *et al.* Experimental infection of horses with Hendra virus/Australia/Horse/2008/Redlands. *Emerg. Infect. Dis.*, v.17, n.12, p.2232-2238, 2011. doi: 10.3201/eid1712.111162.
- MARTIN, G. *et al.* Hendra virus survival does not explain spillover patterns and implicates relatively direct transmission routes from flying foxes to horses. *J. Gen. Virol.*, v.96, p.1229-1237, 2015. doi: 10.1099/vir.0.000073.
- MAYO, M.A. A summary of taxonomic changes recently approved by ICTV. *Arch. Virol.*, v.147, p.1655-1656, 2002. doi: 10.1007/s007050200039.
- MENDEZ, D.H.; JUDD, J.; SPEARE, R. Unexpected result of Hendra virus outbreaks for veterinarians, Queensland, Australia. *Emerg. Infect. Dis.*, v.18, n.1, p.83-85, 2012. doi: 10.3201/eid1801.111006.
- MIDDLETON, D. Hendra virus. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, v.30, n.3, p.579-589, 2014. doi: 10.1016/j.cveq.2014.08.004.
- MORATELLI, R.; CALISHER, C.H. Bats and zoonotic viruses: can we confidently link bats with emerging deadly viruses? *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, v.110, n.1, p.1-22, 2015. doi: 10.1590/0074-02760150048.
- MURRAY, K. *et al.* A novel morbillivirus pneumonia of horses and its transmission to humans. *Emerg. Infect. Dis.*, v.1, n.1, p.31-33, 1995. doi: 10.3201/eid0101.950107.
- NIAID - National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *NIAID Emerging Infectious Diseases / Pathogens*. 2018. Disponível em: <<https://www.niaid.nih.gov/research/emerging-infectious-diseases-pathogens>>. Acesso em: 14 jun. 2020.
- OMS - Organização Mundial da Saúde. *2018 Annual review of diseases prioritized under the Research and Development Blueprint*. Geneva: WHO; 2018a
- OMS, Organização Mundial da Saúde. *Emergencies preparedness, response: Nipah virus*. Geneva: WHO; 2018b.
- OMS - Organização Mundial da Saúde. *Hendra virus infection*. Geneva: WHO; 2020.
- PERNET, O.; LEE, B. Henipavirus receptor usage and tropism. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, v.359, p.59-78, 2012. doi: 10.1007/82_2012_222.
- PERNET, O. *et al.* Evidence for henipavirus spillover into human populations in Africa. *Nat. Commun.*, v.18, n.5, p.5342, 2014. doi: 10.1038/ncomms6342.
- PULLIAM, J.R.C. *et al.* Agricultural intensification, priming for persistence and the emergence of Nipah virus: a lethal bat-borne zoonosis. *J. R. Soc. Interface*, v.9, n.66, p.89-101, 2012. doi: 10.1098/rsif.2011.0223.
- QUEENSLAND GOVERNMENT. *Summary of Hendra virus incidents in horses*. 2019. Disponível em: <<https://www.business.qld.gov.au/industries/service-industries-professionals/service-industries/veterinary-surgeons/guidelines-hendra/incident-summary>>. Acesso em: 16 jun. 2020.
- SCHEMANN, K. *et al.* Horse owners' biosecurity practices following the first equine influenza outbreak in Australia. *Prev. Vet. Med.*, v.102, n.4, p.304-314, 2011. doi: 10.1016/j.prevetmed.2011.08.002.
- SCHEMANN, K. *et al.* Investigation of the effect of Equivac® HeV Hendra virus vaccination on thoroughbred racing performance. *Aust. Vet. J.*, v.96, n.4, p.132-141, 2018. doi: 10.1111/avj.12679.
- SELVEY, L.A. *et al.* Infection of humans and horses by a newly described morbillivirus. *Med. J. Aust.*, v.162, n.12, p.642-645, 1995.
- SENDOW, I. *et al.* Screening for Nipah virus infection in West Kalimantan province, Indonesia. *Zoonoses Public Health*, v.57, p.499-503, 2010. doi: 10.1111/j.1863-2378.2009.01252.x.
- SIDDIQUE, A.B. *et al.* Nipah virus: a public health concern. *J. Enam Med. Col.*, v.6, n.2, p.101-105, 2016. doi: 10.3329/jemc.v6i2.27766.
- SMITH, I. *et al.* Identifying Hendra virus diversity in pteropid bats. *PLoS One*, v.6, n.9, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0025275.
- SPIROPOULOU, C.F. Nipah virus outbreaks: still small but extremely lethal. *J. Infect. Dis.*, v.219, n.12, p.1855-1857, 2019.

doi: 10.1093/infdis/jiy611.

SUN, B. *et al.* Phylogeography, transmission, and viral proteins of Nipah virus. *Viol. Sin.*, v.33, n.5, p.385-393, 2018. doi: 10.1007/s12250-018-0050-1.

THIBAUT, P.A. *et al.* Zoonotic potential of emerging paramyxoviruses: knowns and unknowns. *Adv. Virus Res.*, v.98, p.1-55, 2017. doi: 10.1016/bs.aivir.2016.12.001.

WACHARAPLUESADEE, S. *et al.* A longitudinal study of the prevalence of Nipah virus in *Pteropus lylei* bats in Thailand: evidence for seasonal preference in disease transmission. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, v.10, n.2, p.183-190, 2010. doi: 10.1089/vbz.2008.0105.

WACHARAPLUESADEE, S. *et al.* Bat Nipah virus, Thailand. *Emerg. Infect. Dis.*, v.11, n.12, p.1949-1951, 2005. doi: 10.3201/eid1112.050613.

WANG, L.F. *et al.* The exceptionally large genome of Hendra virus: support for creation of a new genus within the family *Paramyxoviridae*. *J. Virol.*, v.74, n.21, p.9972-9979, 2000. doi: 10.1128/JVI.74.21.9972-9979.2000.

WEESE, J.S. Infection control and biosecurity in equine disease control. *Equine Vet. J.*, v.46, n.6, p.654-660, 2014. doi: 10.1111/evj.12295.

WESTBURY, H.A. *et al.* Susceptibility of cats to equine morbillivirus. *Aust. Vet. J.*, v.74, n.2, p.132-134, 1996. doi: 10.1111/j.1751-0813.1996.tb14813.x.

WIETHOELTER, A.K. *et al.* Australian horse owners and their

biosecurity practices in the context of Hendra virus. *Prev. Vet. Med.*, v.148, p.28-36, 2017. doi: 10.1016/j.prevetmed.2017.09.013.

WILLIAMSON, M.M. *et al.* Experimental Hendra virus infection in pregnant guinea-pigs and fruit bats (*Pteropus poliocephalus*). *J. Comp. Pathol.*, v.122, p.201-207, 2000. doi: 10.1053/jcpa.1999.0364.

WILLIAMSON, M.M. *et al.* Transmission studies of Hendra virus (equine morbillivirus) in fruit bats, horses and cats. *Aust. Vet. J.*, v.76, n.12, p.813-818, 1998. doi: 10.1111/j.1751-0813.1998.tb12335.x.

WILSON, S.J.; WARD, M.P. Intangible and economic impacts of Hendra virus prevention strategies. *Zoonoses Public Health*, v.63, n.5, p.374-385, 2016. doi: 10.1111/zph.12238.

WU, Z. *et al.* Novel henipa-like virus, mojiang paramyxovirus, in rats, China, 2012. *Emerg. Infect. Dis.*, v.20, n.6, p.1064-1066, 2014. doi: 10.3201/eid2006.131022.

YOB, J.M. *et al.* Nipah virus infection in bats (order *Chiroptera*) in peninsular Malaysia. *Emerg. Infect. Dis.*, v.7, n.3, p.439-441, 2001. doi: 10.3201/eid0703.010312.

YOUNG, P.L. *et al.* Serological evidence for the presence in *Pteropus* bats of a paramyxovirus related to equine morbillivirus. *Emerg. Infect. Dis.*, v.2, n.3, p.239-240, 1996. doi: 10.3201/eid0203.960315.

ZELTINA, A.; BOWDEN, T.A.; LEE, B. Emerging paramyxoviruses: receptor tropism and zoonotic potential. *PLoS Pathog.*, v.12, n.2, 2016. doi: 10.1371/journal.ppat.1005390.