



## ***Vírus Nipah: Uma Análise Abrangente do Perfil Epidemiológico e Clínico***

*Francisco Wallace Bezerra Salviano<sup>1</sup>, João Emanuel Braga Amaro Vieira<sup>1</sup>, Bianka Nascimento Lima<sup>1</sup>, Argemiro Érick Landim Grangeiro<sup>1</sup>, Andressa de Melo Dias<sup>1</sup>, Isis Filgueira Sampaio<sup>1</sup>, Hannah Shelly Maciel Duarte<sup>1</sup>, Máisa Gomes de Lima<sup>1</sup>, Ítalo Santana Vieira<sup>2</sup>, Metton Ribeiro Lopes e Silva<sup>3</sup>, Cláudio Gleidiston Lima da Silva<sup>4</sup>, Maria do Socorro Vieira dos Santos<sup>5</sup>.*

### **REVISÃO DA LITERATURA**

#### **RESUMO**

**Introdução:** Entre as enfermidades que constituem uma séria ameaça à saúde pública, destacam-se aquelas originadas por agentes virais, as quais assumem uma significativa importância. O vírus Nipah (NiV), pertencente à família *Paramyxoviridae*, foi documentado na Malásia durante o período de 1998-1999. Em virtude de sua notável letalidade em seres humanos, de sua característica zoonótica, da capacidade potencial de transmissão interpessoal, e da ausência de uma vacina prontamente disponível, a Organização Mundial da Saúde (OMS) identificou-o como uma questão de saúde global. **Objetivo:** O propósito deste estudo consiste em apresentar uma perspectiva abrangente do estado atual do entendimento acerca da infecção pelo Vírus Nipah, fornecendo uma fundamentação teórica para investigações e intervenções clínicas subsequentes. **Metodologia:** A metodologia consistiu em uma pesquisa descritiva de artigos de quatro bases de dados eletrônicas (PubMed, BVS, SCIELO e Scopus), na qual os artigos selecionados foram sintetizados, oferecendo uma revisão completa da literatura. **Resultados e Discussão:** Dependendo da especificidade da cepa, a infecção pelo Vírus Nipah (NiV) manifesta-se por sintomas neurológicos e distúrbios respiratórios graves. Nos casos confirmados de epidemias de NiV, a presença do vírus em seres humanos frequentemente está correlacionada com diversas espécies animais, sendo os morcegos da espécie *Pteropus* comumente considerados os principais reservatórios e vetores naturais do NiV. O contágio humano ocorre por meio do consumo de alimentos contaminados, do contato com animais e da interação direta entre indivíduos. Além disso, devido à ausência de vacinas e de medicamentos com eficácia estabelecida contra o NiV, a abordagem terapêutica para os pacientes é restrita a medidas de suporte e intervenção profilática. **Considerações finais:** O Vírus Nipah (NiV) constitui uma ameaça potencial para a disseminação entre populações humanas e animais de criação em determinada região geográfica. Logo, os fundamentos para a gestão dessa enfermidade residem na implementação de práticas de biossegurança, que incluem uma administração apropriada do reservatório e dos hospedeiros intermediários/amplificadores e no desenvolvimento de potenciais medidas terapêuticas.

**Palavras-chave:** Vírus Nipah, Infecções por Henipavirus, Zoonoses Virais, Saúde Única.

# Nipah Virus: A Comprehensive Analysis of the Epidemiological and Clinical Profile

## ABSTRACT

**Introduction:** Among the diseases posing a serious threat to public health, those originating from viral agents assume significant importance. The Nipah virus (NiV), belonging to the *Paramyxoviridae* family, was documented in Malaysia during the period of 1998-1999. Due to its notable lethality in humans, its zoonotic nature, potential for interpersonal transmission, and the absence of a readily available vaccine, the World Health Organization (WHO) has identified it as a global health issue. **Objective:** The purpose of this study is to provide a comprehensive overview of the current state of understanding regarding Nipah Virus infection, offering a theoretical foundation for subsequent clinical investigations and interventions. **Methodology:** The methodology involved a descriptive search of articles from four electronic databases (PubMed, BVS, SCIELO, and Scopus), where selected articles were synthesized, providing a thorough literature review. **Results and Discussion:** Depending on the strain's specificity, Nipah Virus (NiV) infection manifests with neurological symptoms and severe respiratory disturbances. In confirmed cases of NiV epidemics, the presence of the virus in humans is often correlated with various animal species, with bats of the *Pteropus* species commonly considered primary reservoirs and natural vectors of NiV. Human transmission occurs through the consumption of contaminated food, contact with animals, and direct interpersonal interaction. Additionally, due to the lack of vaccines and drugs with established efficacy against NiV, the therapeutic approach for patients is limited to supportive measures and prophylactic intervention. **Conclusion:** The Nipah Virus (NiV) poses a potential threat for spread among human populations and livestock in a specific geographic region. Therefore, the foundations for managing this disease lie in implementing biosafety practices, including proper management of reservoirs and intermediate/amplifying hosts, and in the development of potential therapeutic measures.

**Keywords:** Nipah Virus, Henipavirus Infections, Viral Zoonoses, One Health.

**Instituição afiliada** – <sup>1</sup> Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Cariri (UFCA). <sup>2</sup> Acadêmico de Medicina da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte. <sup>3</sup> Bioquímico do Laboratório Vicente Lemos. Acadêmico de Medicina da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte. <sup>4</sup> Médico Patologista. Pós-Doutorado pela Faculdade de Medicina do ABC-SP na área de concentração Saúde Coletiva. Doutor em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará. Mestrado em Patologia pela Universidade Federal do Ceará. Diretor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Cariri. <sup>5</sup> Médica Veterinária. Pós-Doutorado junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina do ABC na área de concentração em Saúde Coletiva. Doutorado e Mestrado em Produção e Nutrição Animal pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Vice-Diretora da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Cariri.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 09 de Outubro e publicado em 19 de Novembro de 2023.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p3347-3365>

**Autor correspondente:** Francisco Wallace Bezerra Salviano [wallace.bezerra@aluno.ufca.edu.br](mailto:wallace.bezerra@aluno.ufca.edu.br)



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

## INTRODUÇÃO

O primeiro surto pelo Vírus Nipah foi relatado na aldeia de Sungai Nipah, no estado de Negeri Sembilan, na Malásia entre setembro de 1998 e abril de 1999 e desde então causou vários surtos no Sul e Sudeste Asiático. O Vírus Nipah (NiV) é classificado como pertencente à família *Paramyxoviridae*, à subfamília *Orthoparamyxovirinae* e ao gênero *Henipavirus* (Aditi; Shariff, 2019). A hipótese de transmissão mais aceita para os primeiros casos indicou que os morcegos frugívoros do gênero *Pteropus* são os hospedeiros naturais (Alam, 2022).

Nas últimas décadas, outros surtos ocorridos em Bangladesh, Filipinas e Índia, têm fomentado a ideia da transmissão por morcegos, além do consumo da carne contaminada de suínos e contágio inter-humanos, o que favorece a preocupação das autoridades sanitárias acerca do potencial pandêmico do Vírus Nipah. Ademais, a infecção por NiV é uma doença emergente e potencialmente fatal, com índices que se aproximam de 70% de mortalidade, especialmente pelo acometimento encefálico dos pacientes. Surtos esporádicos de NiV, com transmissão de pessoa para pessoa e seus aspectos zoonóticos foram implicados em centenas de mortes humanas durante as últimas duas décadas, representando uma ameaça para animais domésticos e humanos. Os surtos de NiV ainda são pequenos, mas representam uma ameaça significativa e são extremamente letais (Singh *et al.*, 2019).

O NiV é um dos patógenos presentes na lista prioritária da Organização Mundial da Saúde (OMS) de agentes com alto potencial para desencadear surtos. Desse modo, o presente estudo teve por objetivo promover um levantamento da literatura disponível acerca dos aspectos epidemiológicos, clínicos, biológicos e terapêuticos da infecção pelo vírus Nipah. Além disso, buscou-se fornecer uma visão abrangente a fim de contribuir para a disseminação do conhecimento e aprimorar as medidas de resposta a essa ameaça à saúde global, possibilitando a reconstrução de redes de pensamentos e de conceitos relacionados à temática.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura realizada a partir de artigos recuperados nas bases de dados do Public Medline (PubMed), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Scopus Service Manager, publicados em período atemporal. Os descritores adotados foram “Nipah Virus” e “Henipavirus Infections”, presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Esses termos-chave

foram usados individualmente ou em combinação usando o operador booleano “AND” e “OR”. Os critérios de inclusão selecionados foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol que abordavam as temáticas propostas para esta revisão e estavam disponíveis gratuitamente na íntegra. Foram excluídos os artigos duplicados, relatos de casos, comment e aqueles que não abrangiam a temática principal.

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases. Na fase 1, os revisores empregaram um método de síntese narrativa para analisar a literatura, por meio da leitura exploratória dos títulos/resumos de forma independente. Os estudos cujos títulos/resumos atenderam os critérios de elegibilidade foram inicialmente incluídos. Na fase 2, os mesmos autores avaliaram os estudos que possuíam informações insuficientes ou destoantes para o relatório final, os quais foram excluídos. Os estudos cujos textos completos atenderam o questionamento norteador deste estudo foram incluídos. Em ambas as fases, as divergências que surgiram entre os autores foram sanadas por discussão até um consenso. Essa abordagem foi selecionada com o fito de sintetizar de forma categórica as informações quantitativas e qualitativas, fornecendo uma revisão abrangente da literatura sobre a denervação simpática renal.

O trabalho de pesquisa não precisou ser submetido à aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa, por se tratar de estudo realizado em plataforma aberta para domínio público. A isenção do apuramento ético está respaldada na Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011, e na Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016, do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

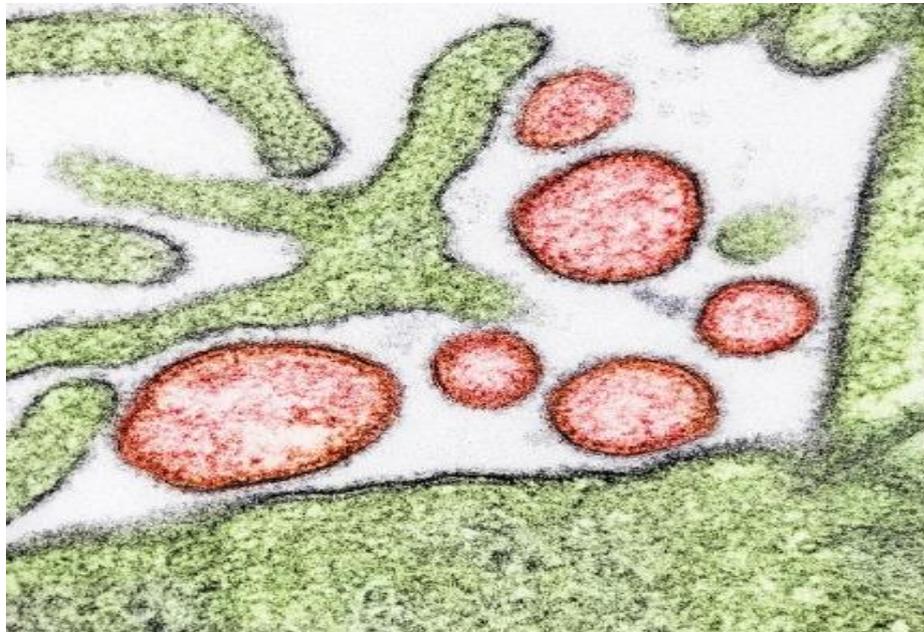
As infecções por NiV em seres humanos foram inicialmente caracterizadas como uma síndrome que envolve febre e rápido declínio neurológico após contato com suínos. Casos mais recentes descrevem uma síndrome com ênfase em sintomas respiratórios e a transmissão entre humanos. Desde 1998, ocorrem surtos praticamente anuais, com taxas de letalidade superiores a 90%. A presença generalizada do reservatório hospedeiro, o aumento do desmatamento, os diversos modos de transmissão, a alta taxa de mortalidade dos casos e a ausência de terapias ou vacinas eficazes destacam o crescente significado do potencial pandêmico do NiV (Hassan *et al.*, 2018).

## **ETIOLOGIA**

O vírus Nipah (NiV) é um paramixovírus pertencente ao gênero *Henipavirus* e à ordem *Mononegavirales*, um agente infeccioso que pode causar encefalite mortal e

doenças respiratórias graves em humanos. É um vírus de RNA envelopado, pleomórfico, de sentido negativo, fita simples, não segmentado e possui simetria helicoidal. O genoma do RNA, de 3'-5', contém arranjos consecutivos de seis genes, viz., nucleocapsídeo (N), fosfoproteína (P), matriz (M), glicoproteína de fusão (F), glicoproteína de ligação (G) e polimerase longa (L). O N, P e L ligaram-se ao RNA viral formando a ribonucleoproteína do vírus (vRNP) (Singh *et al.*, 2019).

**Figura 1** - Fotomicrografia eletrônica de transmissão de partículas extracelulares maduras do vírus Nipah



Fonte: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-launches-clinical-trial-mrna-nipah-virus-vaccine>

As proteínas F e G desempenham um papel crucial na ligação do vírion às células e subsequente entrada na célula hospedeira. A presença de anticorpos direcionados à proteína G é essencial para neutralizar a infectividade do NiV. A proteína F precursora (F<sub>0</sub>) sofre clivagem em duas subunidades, F<sub>1</sub> e F<sub>2</sub>, pela protease do hospedeiro. A subunidade F<sub>1</sub> contém o peptídeo responsável por induzir a fusão das membranas celulares do vírus e do hospedeiro, facilitando a entrada do vírus. É notável que as interações entre os receptores virais nas células hospedeiras e a glicoproteína NiV (G) desencadeiam mudanças conformacionais nela, resultando na ativação da glicoproteína F e na fusão das membranas. Além disso, estudos indicam que proteínas dos mononegavirais têm a capacidade de se localizar no nucléolo e se ligar a proteínas nucleolares específicas, sugerindo que o vírus poderia causar danos ao DNA nucleolar,

inibindo a proteína Treacle nucleolar e, conseqüentemente, aumentando a produção do patógeno (Rawlinson *et al.*, 2018).

A característica biológica importante dos henipavírus é o amplo espectro do hospedeiro, tanto *in vivo* quanto *in vitro*. Assim, alguns henipavírus, podem causar doenças espontâneas em humanos, porcos, cavalos, cães e gato (Bruno *et al.*, 2022). O vírus Nipah exibe uma notável estabilidade no ambiente, conservando sua viabilidade mesmo em condições térmicas adversas, como a manutenção de sua capacidade infecciosa a 70 °C por um período de 1 hora, resultando apenas na redução da concentração viral. Este patógeno demonstra uma capacidade de sobrevivência prolongada, permanecendo viável por até 3 dias em determinados sucos de frutas, por pelo menos 7 dias em seiva artificial de tamareira (com 13% de sacarose e 0,21% de BSA em água, pH 7,0) a uma temperatura de 22 °C, e por aproximadamente 18 horas na urina de morcegos frugívoros (Rathish; Vaishnani, 2023). Vale ressaltar, que a capacidade de sobrevivência do NiV pode ser influenciada por diversas condições, sendo prontamente inativado por sabões, detergentes, hipoclorito de sódio e exposição a uma temperatura de 100 °C por mais de 15 minutos (Hassan *et al.*, 2018).

## **EPIDEMIOLOGIA**

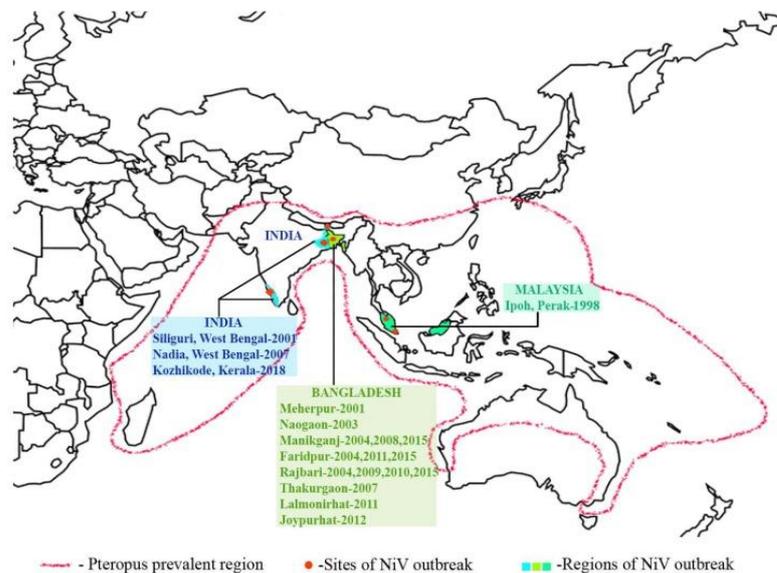
O reservatório natural do NiV são os morcegos do gênero *Pteropus*. Estes alimentam-se de frutas e mel e são encontrados principalmente em áreas próximas a fazendas e a pomares, limitando a barreira para a propagação do vírus. Os morcegos são endêmicos em regiões tropicais e subtropicais da Ásia, África Oriental, continente australiano e algumas ilhas oceânicas, estando associados a surtos de NiV em várias partes do mundo (Pillai; Krishna; Veettil, 2020).

Em 1998, a doença NiV foi identificada pela primeira vez na Malásia em indivíduos que tiveram contato com a população suína. Em março de 1999, ocorreu um surto de infecção aguda pelo vírus Nipah em 11 trabalhadores masculinos de matadouros (com idade média de 44 anos) em Singapura, onde a carne de porco foi importada da Malásia, resultando em um homem morto. De setembro de 1998 a junho de 1999, foram investigados 94 pacientes (homens e mulheres), com idade média de 37 anos, que relataram contato próximo com a população suína e foram diagnosticados com encefalite viral grave. Houve registros de encefalite febril devido ao NiV em 246 indivíduos em Singapura e Malásia, bem como em suínos de criação durante o mesmo período, como uma epidemia com sintomas neurológicos e respiratórios. Mais recentemente, no ano de

2018, o surto da doença viral Nipah foi relatado no distrito de Kozhikode, no norte de Kerala, na Índia, e os morcegos frugívoros foram identificados como a fonte do surto (Figura 3). Durante este surto, ocorreram mortes em indivíduos infectados, bem como em profissionais de saúde envolvidos no tratamento de pacientes. Em 19 de maio de 2018, 4 pessoas infectadas morreram e, em 23 de maio de 2018, morreram mais 13 indivíduos (3 de Malappuram e 10 do distrito de Kozhikode) (Singh *et al.*, 2019; Pillai; Krishna; Veettil, 2020).

Fatores ecológicos, ambientais e antropogênicos podem contribuir intensamente para os recentes surtos zoonóticos de NiV. Os fatores antropogênicos levaram ao surgimento de doenças virais, criando um desequilíbrio drástico no ecossistema e no meio ambiente. As alterações climáticas, o esgotamento dos recursos, a desflorestação, as alterações nos terrenos naturais, a agricultura e a industrialização são também fatores significativos que resultam em surtos de doenças virais. Os agricultores associados à suinocultura e aos trabalhadores dos matadouros estavam no grupo de alto risco. Todos os surtos registraram altas taxas de mortalidade, incluindo a taxa de mortalidade de 91% durante o recente surto de Kerala (Singh *et al.*, 2019; Pillai; Krishna; Veettil, 2020).

**Figura 3** - Mapa de surtos de NiV e distribuição de morcegos Pteropus.



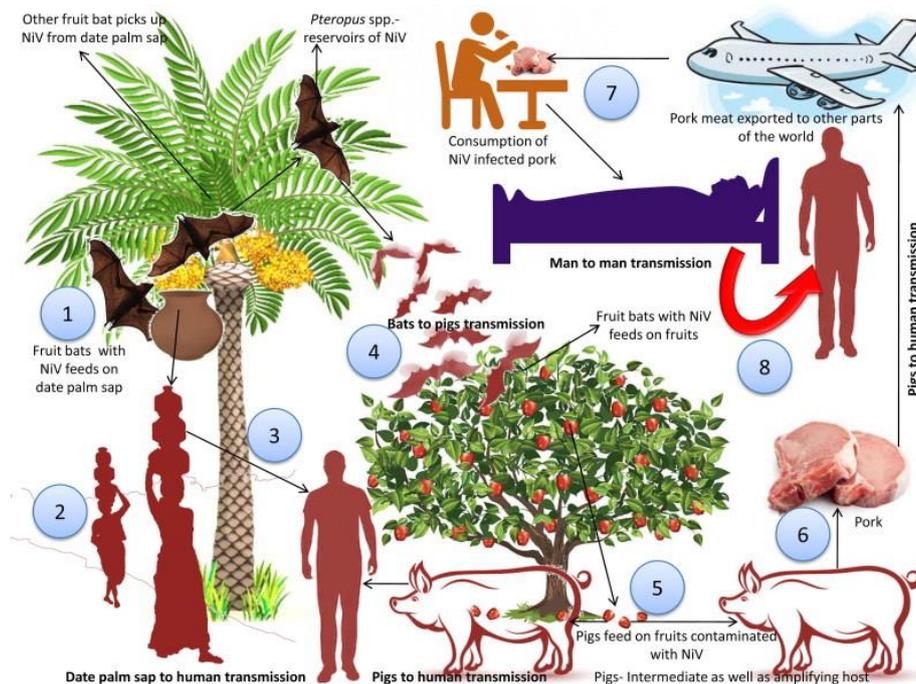
Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7232522/>

## TRANSMISSÃO

Os principais reservatórios do vírus Nipah são os morcegos, que o liberam em sua urina, excrementos e saliva. Durante esse processo, a transmissão viral ocorre principalmente pela contaminação de frutas, parcialmente consumidas por morcegos.

Consequentemente, esses alimentos contaminados são ingeridos por outros animais, como porcos, que atuam como hospedeiros intermediários e fontes de contaminação para os seres humanos por meio de contato direto (Figura 2). Isso ocorre especialmente em matadouros, onde os trabalhadores frequentemente entram em contato com excreções e secreções, como urina, saliva, secreções faríngeas e respiratórias de porcos infectados, bem como carne de porco crua e outros produtos contaminados com o NiV. Outrossim, a disseminação em aerossol do NiV, originada de porcos, para humanos é considerada uma relevante via de transmissão respiratória, especialmente devido ao desenvolvimento de grave desconforto respiratório em porcos. No entanto, a infecção de humano para humano ocorre por meio de fômites, aerossóis e contato direto (Singh *et al.*, 2019).

**Figura 2 - Rotas de transmissão do Vírus Nipah.**



Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6830995/>

Legenda: 1. Morcegos frugívoros com NiV se alimentam de seiva de tamareira. 2. Vírus transmitido ao homem através do consumo de seiva de tamareira. 3. Morcegos frugívoros de *Pteropus spp.* que são reservatórios de NiV visitam essas árvores frutíferas e tiveram a oportunidade de derramar naturalmente uma gota contendo o vírus na fazenda para contaminar o solo e os frutos da fazenda. 4. Frutas contaminadas são consumidas por porcos e outros animais 5. A carne suína infectada com NiV é exportada para outras partes. 6. O consumo de carne suína infectada pode atuar como fonte de infecção em humanos. 7. O próximo contato com humanos afetados pelo NiV pode levar à disseminação do NiV para outras pessoas.

## **PATOGENIA**

A transmissão natural do NiV ocorre por inalação ou ingestão de material

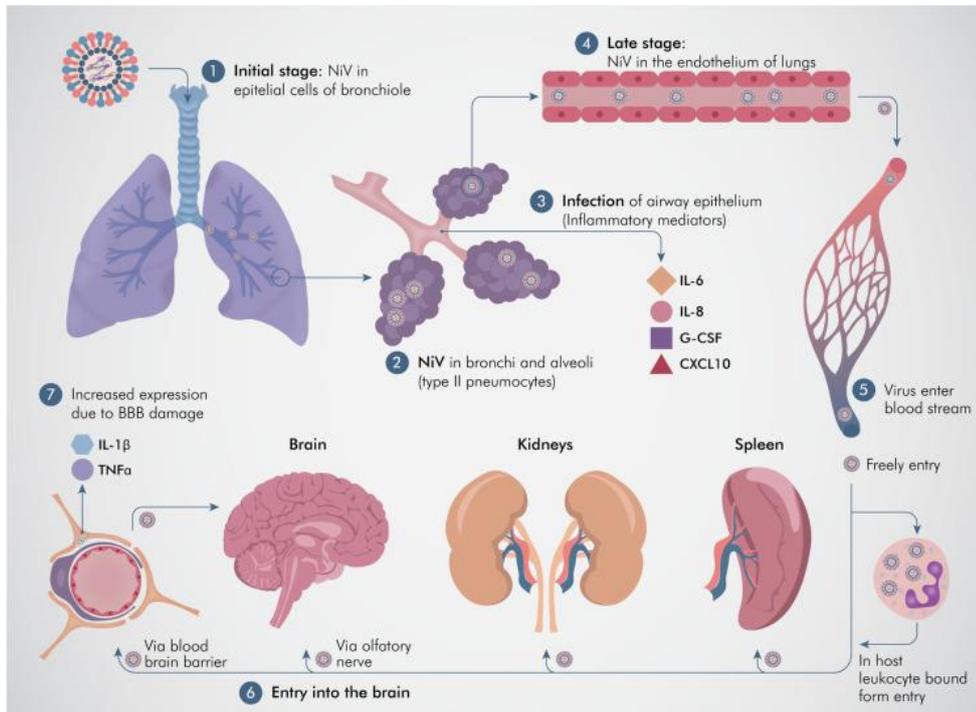


infectado. A replicação do vírus ocorre em diferentes órgãos. Inicialmente, começa através do epitélio do trato respiratório (Devnath *et al.*, 2022). Posteriormente a viremia leva à propagação do vírus e é seguida pela replicação secundária no endotélio (Aditi; Shariff, 2019).

As células epiteliais do trato respiratório e urinário possuem papel fundamental na fase primária e tardia da infecção, principalmente na disseminação e transmissão do vírus através de secreções respiratórias e urinárias. Apesar da propagação do vírus Nipah no organismo do hospedeiro não ser totalmente compreendida é um processo de suma relevância para a infecção de diferentes células e que depende da distribuição dos seus receptores celulares, principalmente efrina-B2 e efrina-B3. Esses receptores se encontram em leucócitos, os quais auxiliam o NiV a se mover através do endotélio dos vasos sanguíneos por meio da migração transendotelial (Devnath *et al.*, 2022). As interações entre efrina de classe B (receptor viral) e a glicoproteína NiV (G) nas células hospedeiras resultam em ativação e fusão de membrana da glicoproteína F, abrindo caminho para a entrada do vírus ativado (Talukdar *et al.*, 2023). Esses receptores são expressos, principalmente, no endotélio, nas células musculares lisas, em altos níveis no cérebro, seguido pelos pulmões, placenta e próstata, juntamente com vasos sanguíneos em vários outros tecidos, levando à falha de múltiplos órgãos (Devnath *et al.*, 2022).

O NiV apresenta várias estratégias de evasão como proteínas que bloqueiam as respostas imunes inatas do hospedeiro, estabelecendo suas potencialidades patogênicas dentro do hospedeiro. As proteínas P, V, C e W bloqueiam a produção e a capacidade de sinalização de IFNs. A expressão do MHC-I pode, também, ser suprimida nas células imunes, levando a uma repressão na apresentação de antígeno e na estimulação de respostas adaptativas, resultando em disseminação e persistência viral em outros órgãos-alvo. Essa evasão imunológica é responsável pela persistência do vírus nos tecidos cerebrais e pela subsequente encefalite fatal (Singh *et al.*, 2019).

**Figura 4** - Eventos durante a patogênese orgânica e celular do vírus Nipah (NiV)



Fonte: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11357-022-00670-9>

O vírus Nipah possui a capacidade de suprimir efetivamente a produção de citocinas antivirais na fase inicial da infecção, entretanto pode ocorrer a liberação de alguma quantidade de citocinas inflamatórias, possivelmente ocasionando à elevação da permeabilidade vascular e a disseminação viral (Singh *et al.*, 2019). Ao entrar na corrente sanguínea segue-se a disseminação do vírus, livremente ou na forma ligada aos leucócitos do hospedeiro. O sistema nervoso central (SNC) é invadido principalmente pela via hematogênica, embora evidências de invasão direta através dos nervos olfativos tenham sido apontadas (Aditi; Shariff, 2019). A barreira hematoencefálica é interrompida e o IL-1 $\beta$  e o TNF- $\alpha$  são expressos devido à infecção do SNC pelo vírus, o que leva ao desenvolvimento de sinais neurológicos (Singh *et al.*, 2019). À medida que o vírus avança na barreira hematoencefálica, danos endoteliais são visualizados no SNC, incluindo infecções em neurônios e células gliais. Estudos reportam que a infecção por NiV manifesta-se patologicamente por meio de dano endotelial, com posterior formação de sincícios multinucleados e trombose instigada por vasculite, isquemia e necrose parenquimatosa em múltiplos órgãos (Devnath *et al.*, 2022).

Uma pesquisa realizada com animais primatas não humanos (NHPs) promoveu o contato de macacos verdes africanos com a cepa NiV de Bangladesh, através da exposição

da via intranasal ao dispositivo de atomização mucosa da máscara laríngea. Esse trabalho visou simular adequadamente a exposição natural da mucosa humana ao NiV, refletindo nos macacos a condição patológica letal observada nos humanos. O estudo concluiu que a infecção possui um curso rápido desde a manifestação clínica primária da doença até óbito, convergindo com a infecção humana por NiV. Ademais, foi analisado que a maior parte das modificações de parâmetros, como manifestações clínicas ou níveis de citocinas e quimiocinas circulantes, não foram detectadas até o estágio final da doença (Geisbert *et al.*, 2019). A maior carga viral encontrada por RT-qPCR localizou-se em tecidos altamente vascularizados, como pulmões e gânglios linfáticos, situação que não é surpreendente, pois confirma a informação sobre o NiV apresentar tropismo claro pelo endotélio (Geisbert *et al.*, 2019; Devnath *et al.*, 2022).

### **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

O período de incubação do vírus em humanos varia de 4 dias a 2 meses, em cerca de 90% dos indivíduos, os quais começam a desenvolver sintomas até 2 semanas após a contaminação pelo vírus Nipah (NiV). A incidência de infecções subclínicas apresentou variação de 1% a 45% em diversos estudos (Bruno *et al.*, 2022).

Dentre as principais manifestações clínicas iniciais, destacam-se febre, cefaleia, tontura, diarreia e êmese, que podem evoluir para encefalite grave. Ademais, infecções assintomáticas em humanos são bem documentadas, todavia carecem dados a respeito da porcentagem de pacientes que não apresentam sintomas. Durante a fase inicial, os problemas respiratórios podem evidenciar-se, com relatos de tosse associada a desconforto respiratório agudo, bem como desenvolvimento de pneumonia atípica. Com o avanço da infecção, pode ocorrer o desenvolvimento de septicemia, unido ao comprometimento do sistema renal e sangramento do sistema digestório. Foram relatados também, casos de odinofagia e mialgia em pacientes contaminados pelo vírus (Tabela 1). A infecção respiratória pode levar ao desenvolvimento de uma doença semelhante à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (Singh *et al.*, 2019).

A encefalite, principal complicação grave, se apresenta, de maneira geral, como uma doença febril associada a alterações neurológicas, a exemplo de convulsões, fraqueza, confusão mental e sintomas neuropsiquiátricos. A maioria dos pacientes acometidos por esse quadro manifestam um nível reduzido de consciência, sinais de disfunção do tronco encefálico (pupilas anormais, hipertensão e taquicardia), distúrbios comportamentais, mioclonia e convulsões. Uma vez dentro do Sistema Nervoso Central

(SNC), a patologia ocasiona danos decorrentes de um duplo mecanismo de trombose disseminada induzida por vasculite e infecção neuronal direta. Alam (2022) relatou um caso clínico de um paciente em Kerala que evidenciou, através de um exame de ressonância magnética, discretas hiperintensidades inespecíficas da substância branca cerebral, sugerindo a importância desse procedimento em novos pacientes.

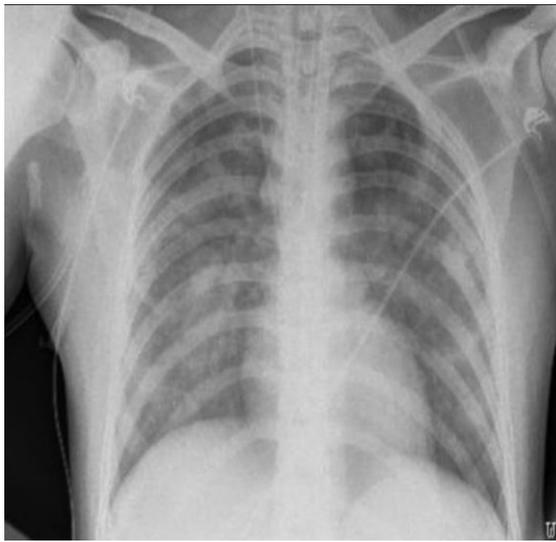
Tabela 1 - Manifestações clínicas da infecção por NiV

<b>Sintomas primários</b>	<b>Frequência</b>
Febre	95% - 100%
Cefaleia	73% - 75%
Êmese	32% - 58%
<b>Sintomas característicos graves</b>	
Nível de consciência reduzido	72% - 90%
Hiporeflexia	60% - 65%
Mioclonia segmentar de encefalite	32% - 54%
Fraqueza grave	72%
<b>Disfunção do tronco cerebral</b>	
1- Pupilas anormais	52%
2- Hipertensão	43%
3- Taquicardia	42%
<b>Sintomas respiratórios</b>	
1- Tosse	62%
2- Dispneia	69%
3- SDRA	63%

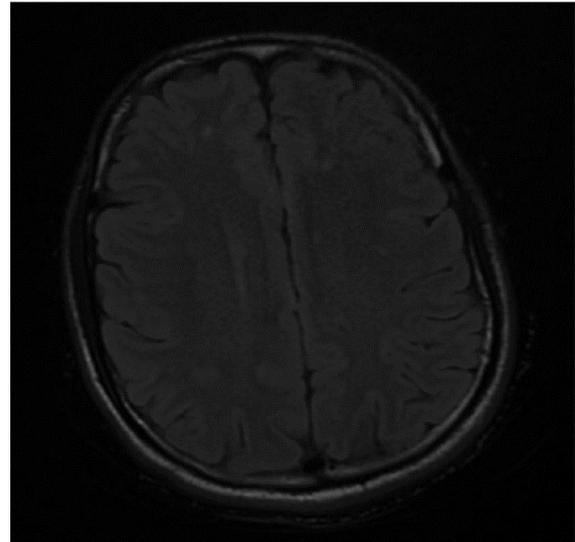
Fonte: Modificado de Skowron *et al.* (2022)

Pallivalappil *et al.* (2020), em um estudo retrospectivo conduzido por uma equipe de médicos e epidemiologistas da Célula de Pesquisa da Associação Médica Indiana (IMA) e do BMH e do Medical College Hospital (MCH) Kozhikode, observou radiografia de tórax anormal em 5 dos 18 pacientes (27,7%) com infecção pelo vírus Nipah e hiperintensidades inespecíficas da substância branca na ressonância magnética cerebral de 1 paciente (Figura 5).

**Figura 5** - Achados clínicas decorrentes da infecção pelo vírus Nipah



Radiografia de tórax (visão anteroposterior) sugestiva de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo



Ressonância Magnética em corte axial discretas hiperintensidades inespecíficas na substância branca

Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7045760/>

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da infecção pelo vírus Nipah (NiV) compreende uma variedade de técnicas aplicadas em pacientes sintomáticos ou em exames post-mortem, incluindo a reação em cadeia da polimerase (qPCR), ELISA e testes de neutralização (Tabela 2). A vigilância ativa e uma resposta rápida a suspeitas de casos são fundamentais para o controle efetivo de surtos. É crucial destacar que, devido à gravidade da doença e à necessidade de manipulação segura do vírus, é imperativo seguir protocolos rigorosos de segurança em todas as fases do processo diagnóstico (Singh *et al.*, 2019).

Para a detecção do vírus Nipah, amostras podem ser coletadas através de esfregaços de garganta (em meio de transporte viral), urina, sangue e/ou líquido cefalorraquidiano. Espécimes para análise de soro devem ser coletadas após 10 a 14 dias da infecção. Essas coletas devem ser feitas com segurança e transportadas em embalagens triplicadas a 2–8 °C. Após a coleta, o isolamento do vírus a partir de secreções respiratórias, urina, líquido cefalorraquidiano ou outros tecidos é realizado em laboratórios de nível de biossegurança 4 (BSL-4), utilizando células Vero ou linhas celulares de morcegos. Já laboratório BSL-3 podem ser utilizados para isolamento inicial do vírus (Singh *et al.*, 2019). Para garantir a integridade do material, é recomendado o armazenamento a -20 °C por 48 horas após a coleta. Essas precauções são necessárias para manter a validade das amostras e obter resultados precisos nos testes subsequentes (Aditi; Shariff, 2019).



O vírus tem sua replicação focada no tecido endotelial vascular, a técnica de imuno-histoquímica pode ser aplicada em tecidos como cérebro, pulmão, baço, rim, gânglios linfáticos, útero e placenta, previamente fixados em formalina. Nesse contexto, são atualmente empregados anticorpos de coelho contra o NiV, substituindo o uso anterior de soro humano convalescente. No que diz respeito aos métodos de detecção de anticorpos, o teste de ELISA é extensivamente utilizado para procurar o anticorpo IgM em soro ou líquido cefalorraquidiano, devido à sua praticidade. Adicionalmente, a detecção do anticorpo IgG representa uma maneira eficaz de realizar a vigilância em humanos e animais durante investigações epidemiológicas, podendo inclusive ser empregada como método diagnóstico durante períodos de surto. Anticorpos IgM são identificados em 50% dos pacientes no primeiro dia de doença, enquanto os anticorpos IgG estão presentes em 100% dos pacientes após 18 dias de enfermidade (Aditi; Shariff, 2019; Singh *et al.*, 2019).

O teste de neutralização é considerado padrão ouro, mas requer o uso de um laboratório BSL-4. Neste teste, o soro de teste é incubado com o vírus e depois infecta as células Vero. Os soros positivos previnem os efeitos citopáticos e os resultados podem ser lidos em 3 dias. Existe também um teste de neutralização modificado que pode ser lido em 24 horas, onde após um período de adsorção o vírus e a mistura de soro são removidos e uma técnica de imunocoloração é utilizada para detectar o vírus (Aditi; Shariff, 2019).

Vírus pseudo-tipados podem ser utilizados para realizar um teste de neutralização substituto, pois têm a capacidade de expressar luciferase, indicando a ocorrência de infecção sem, de fato, produzir o NiV de maneira ativamente infecciosa (Arita; Iwai-Itamochi, 2022). Este tipo de vírus modificado possui um envoltório adulterado que incorpora uma ou mais proteínas de envoltório estrangeiras (Wang *et al.*, 2023). É possível manipular esses vírus com segurança em um laboratório de biossegurança nível 2 (BSL-2), no entanto, eles apresentam proteínas de envoltório do NiV que podem ser neutralizadas por soros positivos (Aditi; Shariff, 2019).

É válido salientar que em áreas onde não houve surtos de NiV, a suspeita clínica é crucial. Testes sorológicos e de amplificação de ácidos nucleicos virais são essenciais para confirmação. O Centro Nacional de Controle de Doenças (NCDC) da Índia emitiu diretrizes sobre as definições de casos Suspeitos, Prováveis e Confirmados de infecção por NiV as quais têm sido eficazes para controlar surtos conhecidos na Índia (Aditi;

Shariff, 2019).

Tabela 2 - Diferentes métodos para o diagnóstico etiológico da infecção por NiV

<b>Método</b>	<b>Características</b>
Ensaio imunoenzimático (ELISA)	<ol style="list-style-type: none"><li>1 - Utilizado para detectar o antígeno NiV e também para avaliar a resposta de anticorpos;</li><li>2 - Método simples e barato para triagem de amostras suspeitas;</li><li>3 - O ELISA utiliza anticorpos monoclonais para a detecção do NiV e para diferenciá-lo das formas de HeV ou daquela que utiliza a proteína N recombinante do NiV.</li></ol>
Teste de neutralização de vírus (VNT)	<ol style="list-style-type: none"><li>1 - Desenvolvido após o surto na Malásia e foi considerado o teste sorológico de referência;</li><li>2 - Utiliza células Vero em que a prevenção do efeito citopático através do soro a ser testado é considerada uma neutralização positiva.</li></ol>
Métodos de biologia molecular	<ol style="list-style-type: none"><li>1 - O sistema mais sensível e específico é o PCR;</li><li>2 - As sequências virais N, M e P são frequentemente os alvos de RT-PCR e nested-PCR;</li><li>3 - O RT-PCR (e suas variantes) representa o padrão ouro para a detecção do NiV em diversas amostras biológicas.</li><li>4 - Outras técnicas de RT-PCR relatadas incluem o PCR quantitativo em tempo real SYBR Green (qRT-PCR) usando primers específicos de N e um novo qRT-PCR de uma etapa que tem como alvo a região intergênica entre F e G.</li></ol>
Isolamento viral	<ol style="list-style-type: none"><li>1 - Útil em casos iniciais e em novos surtos onde há suspeita de NiV;</li><li>2 - As amostras são cérebro, pulmão, rim e/ou baço.</li><li>3 - O efeito citopático é geralmente observado após 3 dias de cultura na forma de sincícios característicos e placas na monocamada celular;</li><li>4 - O próximo passo na identificação do vírus inclui imunocoloração, seroneutralização (SN) e PCR do sobrenadante da cultura.</li></ol>
Imunohistoquímica (IHC)	<ol style="list-style-type: none"><li>1- Anticorpos anti-NiV têm sido usados para corar tecidos fixados em formalina do SNC, pulmão, baço, gânglios linfáticos, rim e coração para detecção de antígenos virais.</li></ol>

Fonte: Modificado de Skowron *et al.* (2022)

## **TRATAMENTO**

O tratamento da doença por NiV é amplamente limitado aos cuidados de suporte e ao manejo da síndrome de encefalite aguda. Na situação atual, opções farmacológicas específicas não devem ser consideradas como alternativa às medidas de controle de infecções. São necessárias mais evidências para considerar a profilaxia pós-exposição

em pessoas que estiveram em contato próximo com casos confirmados de Nipah. No entanto, três opções farmacológicas foram investigadas para potencial tratamento e profilaxia pós-exposição da infecção por NiV (Tabela 3). Esses fármacos são a Ribavirina, o Anticorpo monoclonal m102.4 e o Favipiravir (Banerjee *et al.*, 2019).

A ribavirina é um análogo da guanosina com atividade antiviral de amplo espectro contra vírus RNA e DNA e atividade *in vitro* contra HeV e NiV por inibição da replicação do RNA. Foi o primeiro medicamento antiviral usado para tratar a infecção por NiV. Atualmente, o anticorpo monoclonal humano de reação cruzada (mAb) m102.4 é o anticorpo monoclonal mais promissor para o tratamento terapêutico da infecção por NiV. Este anticorpo foi amadurecido por afinidade para neutralizar fortemente a glicoproteína G de ligação ao NiV e ao HeV, bloqueando a interação de G com os receptores de entrada na célula hospedeira efrina B2 e B3 (Hauser *et al.*, 2021).

Tabela 3 - Fármacos para o tratamento da infecção por NiV

<b>Fármaco</b>	<b>Características</b>
Ribavirina	1- Dose de 30 mg/kg para crianças e 2.000 mg/kg para adultos, seguida de 10 dias de terapia (4 g em doses divididas nos primeiros quatro dias e 2 g em doses divididas nos seis dias seguintes); 2- Biodisponibilidade oral é relatada entre 32,6% e 52%, com evidência de metabolismo de primeira passagem; 3- Atravessa a barreira hematoencefálica após administração oral com uma relação LCR/plasma média de 0,7; 4- Considerada teratogênica em estudos animais em roedores e coelhos, mas não há estudos teratogênicos em humanos disponíveis; 5- As reações adversas graves com ribavirina são: Neutropenia (8% a 40%), anemia (11% a 35%), linfocitopenia (12% a 14%) e ideações suicidas (36%).
Anticorpo Monoclonal m102.4	1- Tem como alvo o domínio de ligação ao receptor de efrina-B2 e efrina-B3 da glicoproteína do envelope G do Henipavírus.
Favipiravir	1- Inibidor da RNA polimerase dependente de RNA viral.

Fonte: Modificado de Banerjee *et al.* (2019)

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Diante da complexidade e gravidade associada ao Vírus Nipah (NiV), é evidente que sua presença representa uma ameaça significativa para a saúde global, exigindo abordagens integradas e proativas. Ao explorar os padrões de intercorrência, sintomas



clínicos e os mecanismos de transmissão, este estudo destaca a complexidade da interação entre os vírus, intermediários e seres humanos.

O estudo indicou avanços importantes na compreensão da fisiopatologia do Vírus Nipah e das maneiras de transmissão. No entanto, constatou-se que há lacunas na biossegurança e no desenvolvimento de medidas terapêuticas, visto que o tratamento específico e uma profilaxia eficaz ainda não foram totalmente desenvolvidos devido aos ainda poucos estudos direcionados em humanos. Dessa forma, a ausência de vacinas e tratamentos específicos realça a urgência de desenvolver estratégias de gestão eficazes para prevenir e controlar possíveis surtos.

## **REFERÊNCIAS**

- ADITI; SHARIFF, M. Nipah virus infection: a review. **Epidemiology And Infection**, [S.L.], v. 147, p. 1-6, 2019. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s0950268819000086>.
- ALAM, Ali M. Nipah virus, an emerging zoonotic disease-causing fatal encephalitis. **Clinical Medicine**, [S.L.], v. 22, n. 4, p. 348-352, 27 jun. 2022. Royal College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7861/clinmed.2022-0166>.
- ARITA, Minetaro; IWAI-ITAMOCHI, Masae. High-throughput analysis of anti-poliovirus neutralization antibody titre in human serum by the pseudovirus neutralization test. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 1-9, 27 set. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-20544-6>.
- BANERJEE, S. *et al.* Nipah virus disease: a rare and intractable disease. **Intractable & Rare Diseases Research**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 1-8, 28 fev. 2019. International Research and Cooperation Association for Bio & Socio-Sciences Advancement (IRCA-BSSA). <http://dx.doi.org/10.5582/irdr.2018.01130>.
- BRUNO, L. *et al.* Nipah Virus Disease: epidemiological, clinical, diagnostic and legislative aspects of this unpredictable emerging zoonosis. **Animals**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 159, 31 dez. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ani13010159>.
- DEVNATH, P. *et al.* The pathogenesis of Nipah virus: a review. **Microbial Pathogenesis**, [S.L.], v. 170, p. 105693, set. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105693>.
- GEISBERT, J.B. *et al.* An Intranasal Exposure Model of Lethal Nipah Virus Infection in African Green Monkeys. **The Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 221, n. 4, p. 414-418, 30 out. 2019. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiz391>.
- HASSAN, M.Z. *et al.* Nipah Virus Contamination of Hospital Surfaces during Outbreaks, Bangladesh, 2013–2014. **Emerging Infectious Diseases**, [S.L.], v. 24, n. 1,



p. 15-21, jan. 2018. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).  
<http://dx.doi.org/10.3201/eid2401.161758>.

HAUSER, N. *et al.* Evolution of Nipah Virus Infection: past, present, and future considerations. **Tropical Medicine And Infectious Disease**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 24, 14 fev. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/tropicalmed6010024>.

PALLIVALAPPIL, B. *et al.* Dissecting an outbreak: a clinico-epidemiological study of nipah virus infection in kerala, india, 2018. **Journal Of Global Infectious Diseases**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 21, 2020. Medknow. [http://dx.doi.org/10.4103/jgid.jgid\\_4\\_19](http://dx.doi.org/10.4103/jgid.jgid_4_19).

PILLAI, Vinod Soman; KRISHNA, Gayathri; VEETTIL, Mohanan Valiya. Nipah Virus: past outbreaks and future containment. **Viruses**, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 465, 20 abr. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v12040465>.

Rathish B, Vaishnani K. Vírus Nipah. [Atualizado em 24 de abril de 2023]. In: StatPearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): Publicação StatPearls; 2023 janeiro-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570576/>

RAWLINSON, S.M. *et al.* Viral regulation of host cell biology by hijacking of the nucleolar DNA-damage response. **Nature Communications**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 1-13, 3 ago. 2018. Springer Science and Business Media LLC.  
<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-05354-7>.

SINGH, R.K. *et al.* Nipah virus: epidemiology, pathology, immunobiology and advances in diagnosis, vaccine designing and control strategies : a comprehensive review. **Veterinary Quarterly**, [S.L.], v. 39, n. 1, p. 26-55, 1 jan. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/01652176.2019.1580827>.

SKOWRON, K. *et al.* Nipah Virus—Another Threat From the World of Zoonotic Viruses. **Frontiers In Microbiology**, [S.L.], v. 12, p. 1-13, 25 jan. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2021.811157>.

TALUKDAR, P. *et al.* Molecular Pathogenesis of Nipah Virus. **Applied Biochemistry And Biotechnology**, [S.L.], v. 195, n. 4, p. 2451-2462, 19 jan. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12010-022-04300-0>.

WANG, Y. *et al.* Pseudotyped Viruses. **Advances In Experimental Medicine And Biology**, [S.L.], p. 1-27, 2023. Springer Nature Singapore.  
[http://dx.doi.org/10.1007/978-981-99-0113-5\\_1](http://dx.doi.org/10.1007/978-981-99-0113-5_1).