



Viroses emergentes em suínos: como surgem e possível importância?

Emerging viral diseases in pigs: how they arise and how important they are?

Rudi Weiblen

INTRODUÇÃO

As constantes alterações e interações entre hospedeiro – agente – meio ambiente nas criações de suínos favorecem o aparecimento de enfermidades emergentes produzidas por vírus. No século passado eram aproximadamente 40 agentes patogênicos conhecidos. Na época que esta revisão foi escrita eram mais de 300. Já no dia da palestra ainda não se pode afirmar com segurança quantas serão. O grau de confinamento e a melhoria dos métodos de diagnóstico também favorecem a emergência de novas enfermidades. No entanto, praticamente já existe um consenso que a maioria é “Doença Nova”. Existem várias maneiras para a emergência de um agente. Por exemplo, a transmissão para uma nova espécie. Outras formas para o aparecimento de agentes são ou podem ser: difusão geográfica do vetor biológico, contatos novos ou aumento entre espécies, mutação genética e uso de alimentos ou material biológico contaminado. As enfermidades emergentes tomam uma importância ainda maior, pois 60-70% são zoonoses.

A suinocultura acompanhou a emergência de alguns novos vírus e a mutação de outros nos últimos anos: o da síndrome reprodutiva e respiratória dos suínos (PRRSV e o da circovirose PCV-2). Em 2008 foi descrita a presença do vírus Ebola-Reston em suínos. Qual será o próximo? Outros vírus conhecidos mutaram, produzindo os vírus influenza suína A H3N2 e o coronavírus respiratório. Todos com certeza causaram prejuízos e preocupações de ordem pública. Assim, é necessário que todos fiquem atentos para tentar diagnosticar as viroses emergentes o mais cedo possível, mas principalmente tentar descobrir a origem, a sua forma de transmissão, a profilaxia e o controle das mesmas.

Embora a PRRS, Influenza suína e a Circovirose sejam provavelmente as enfermidades emergentes mais importantes economicamente para a suinocultura mundial a origem das mesmas ainda é desconhecida. Existem várias hipóteses para o surgimento, das etiologias das mesmas, no entanto, nenhuma com comprovação definitiva. Como as enfermidades mencionadas já foram amplamente discutidas no presente fórum em oportunidades anteriores não serão objetos da presente revisão.

EBOLA-RESTON

O vírus Ebola-Reston foi descrito em suínos das Filipinas em 2008. O vírus foi identificado durante testes realizados em amostras de suínos enviados para o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA) para a identificação de possíveis causas de mortalidade de suínos na região. As amostras eram provenientes de quatro propriedades do Norte de Manila nas Filipinas. Os animais apresentavam também outras etiologias tais como: PRRS e PCV-2 agentes reconhecidos como imunossupressores e, portanto, tornando os animais ainda mais suscetíveis a enfermidades. O vírus Ebola é pouco conhecido quanto aos seus reservatórios, formas de transmissão, e quando e como produz surto. Sobre o vírus Ebola-Reston se conhece ainda menos. Sabe-se, no entanto, que foi levado aos USA por macacos que tinham propósitos de pesquisa. O vírus foi identificado em Reston, Virgínia, mas isolado dos

macacos trazidos das Filipinas. Existem também suspeitas da enfermidade na China, no entanto, nunca confirmadas pelas autoridades chinesas. Aparentemente o vírus Ebola-Reston difere do subtipo tradicional por causar baixa letalidade para macacos e ser quase assintomático para humanos. Exportações foram suspensas até se conhecer mais sobre a nova enfermidade e haver certeza que não existe risco para humanos. O vírus Ebola foi originalmente descrito no Congo, trata-se de um filovírus altamente patogênico para humanos e primatas caracterizando-se basicamente por apresentar um quadro hemorrágico. Aparentemente o vírus persiste na natureza e quando ocorre um desequilíbrio ecológico o mesmo reaparece. Talvez o mesmo possa ter acontecido nas propriedades de suínos das Filipinas. Os animais infectados foram sacrificados. As carnes de animais testados apresentaram resultados negativos. Foram recomendadas medidas de biossegurança para evitar a disseminação da enfermidade para outras propriedades nas Filipinas.

VÍRUS TORQUE TENO

Torque Teno Virus (TTV) é um agente que apresenta uma grande diversidade genética. O TTV é classificado como um Anellovirus. Trata-se de um vírus DNA circular de cadeia simples. Infecta vários vertebrados, no entanto, até o momento ainda não foi definitivamente relacionado a uma enfermidade específica. Existem evidências epidemiológicas do mesmo produzir enfermidade em humanos. A infecção foi descrita em suínos e também em outras espécies de animais domésticos [7]. Em suínos, os TTV's parecem estar amplamente distribuídos com prevalências entre 24–100%, em várias regiões do mundo. O mesmo hospedeiro pode abrigar mais de um subtipo do vírus.

Em humanos a enfermidade parece ter uma distribuição multi-sistêmica, com o vírus sendo identificado no sangue, fígado, medula, pulmões, baço, pâncreas, rim, linfonodos, músculo esquelético e tireóide [9]. Ainda não existe um bom sistema para propagação dos TTV's em cultivo celular. Assim como o PCV-2, o TTV replica preferencialmente em células em constante atividade mitótica, pois os vírus requerem polimerases presentes no DNA da célula. Falta também ainda esclarecer se os TTV's encontrados nos tecidos representam infecções verdadeiras das células constituídas ou vírus presentes na vasculatura circulante.

Os TTV's que infectam suínos domésticos e selvagens, assim como nos humanos, apresentam uma grande diversidade genética. Aparentemente pode existir co-infecção com os dois genogrupos. Trabalhos usando *nested* PCR descrevem infecções mistas de 55% para suínos domésticos e 40% para os selvagens. Não existem estudos de transmissão da enfermidade publicados. Kekarainen *et al.* [8], descrevem a detecção do TTV por PCR no sêmen sugerindo assim possível transmissão venérea. O mesmo grupo de pesquisadores espanhóis relata a presença do TTV em fetos suínos sugerindo assim também transmissão transplacentária do vírus. No entanto, até o momento não existe uma associação definitiva entre a presença de enfermidade em animais e humanos. Uma maior prevalência de anticorpos anti TTV foi encontrada em animais com 97% de PMWS – do que em suínos com 78% de ocorrência. Assim sendo as enfermidades multifatoriais assumem aqui um papel importante. Suínos têm sido utilizados na tentativa de elucidar a importância da enfermidade para humanos bem como estabelecer as formas de patogenia e principalmente as formas de transmissão. Em uma busca rápida no Pubmed foram encontrados 683 trabalhos, 713 no ISI e 869 no Scopus, respectivamente, sendo que do Scopus, 10 foram publicados em 2009 até a data da revisão –25 de fevereiro do corrente ano. Isso demonstra nitidamente a importância da enfermidade. Os TTV's podem ser encontrados nas fezes e no plasma de animais infectados empregando-se métodos moleculares. O cultivo dos TTV's em cultivo celular é muito difícil. Medidas de biossegurança são fundamentais para o controle da enfermidade. Ainda não existem vacinas e desinfetantes testados para o controle da infecção.

VÍRUS NIPAH E HENDRA VÍRUS

O vírus Nipah (NiV) e o Hendra virus (HeV) são viroses emergentes com características zoonóticas. As enfermidades têm sido registradas em países asiáticos. Pertencem a um gênero novo, agrupado na família *Paramyxoviridae* os *Henipavirus*. Os *paramixovirus* são vírus grandes envelopados, com cadeia simples de RNA. Vários morcegos do gênero *Pteropus* parecem ser reservatórios naturais dos *henipavirus*. Os morcegos soroconvertem, mas aparentemente não desenvolvem sinais clínicos da enfermidade. Levantamentos sorológicos realizados evi-

denciam a presença da infecção do HeV somente em morcegos do gênero *Pteropus* em humanos e equinos [13]. O NiV por sua vez parece ter um tropismo muito mais amplo sendo citado em humanos, suínos, caninos, equinos e cabras [12].

O vírus Nipah foi primeiramente isolado na Malásia durante surtos de encefalite em 1998-1999 [11]. Posteriormente, já em 1999, a enfermidade apareceu em Singapura aparentemente devido ao comércio de suínos entre os dois países. De um total de 265 casos de encefalite em ambos os países, 105 foram fatais [12]. A principal origem dos casos foi atribuída ao contato dos humanos com animais infectados durante o parto e manipulação de carcaças contaminadas. A maioria dos casos ocorreu com suinocultores. Após a identificação da ligação de suínos com os casos humanos mais de um milhão de suínos foram abatidos no sentido de minimizar a transmissão entre espécies. O vírus Nipah foi também identificado em humanos na Índia e no Bangladesh. Aparentemente não houve envolvimento de suínos nestes casos e sim transmissão direta de morcegos *Pteropus* [12].

O vírus Nipah não é facilmente reconhecido em suínos, pois a maioria dos casos são subclínicos. Os sinais podem variar desde uma doença respiratória leve, casos de encefalite podem ser registrados, no entanto, tudo parece estar muito dependente da idade dos animais. Durante os surtos na Malásia o sinal mais comum foi febre. Animais jovens apresentavam também dispnéia, tosse forte semelhante a latido de cães e às vezes sinais neurológicos, tremores e paralisia do trem posterior. Animais adultos, marrãs, matrizes e machos podem apresentar hipertermia, dispnéia, descarga nasal purulenta, sinais nervosos, agitação, pressão da cabeça contra objetos, dificuldade de deglutir, ranger de dentes e movimento de pedalagem. Abortos foram também observados e mortalidade de até 40% dos leitões, muito provavelmente por falta de aleitamento do que uma ação direta do NiV. As taxas de infecção foram consideradas altas, próximas a 100%, no entanto, a mortalidade foi baixa [11,12]. As lesões foram principalmente consolidação pulmonar, enfisema, hemorragias petequiais e equimoses, presença de líquido espumoso e sanguinolento, congestão e edema cerebral. As lesões histológicas apresentavam pneumonia intersticial com hemorragias e vasculite generalizada com necrose, hemorragias, infiltração de células mononucleares e trombose no cérebro e nos rins [11]. O material para o diagnóstico do vírus Nipah deve ser fragmentos de pulmão, baço, rins, linfonodos e soro. Os métodos a serem empregados são isolamento do vírus em cultivo de células, técnicas moleculares e anticorpos podem ser identificados por ELISA ou soroneutralização. O controle da enfermidade é realizado pelo sacrifício dos infectados e pela vigilância sanitária.

INFECÇÃO PELO VÍRUS MENANGLE

Zoonose emergente que se caracteriza principalmente por queda na taxa de parição e aumento do número de natimortos, fetos mumificados, leitões malformados, leitegadas reduzidas e infertilidade. O primeiro e único diagnóstico da enfermidade foi realizada na Austrália em uma granja com 2600 matrizes. O Menangle vírus (MenV) está classificado no gênero *Rubulavirus* da família *Paramyxoviridae*.

Morcegos frugívoros podem ser os hospedeiros naturais da enfermidade [10]. Nos suínos a infecção é pouco contagiosa, talvez seja o motivo da enfermidade não ter se disseminado para outras regiões da Austrália [2]. Indivíduos que tem um contato grande com suínos podem se infectar ocasionalmente. Principalmente tratadores, veterinários, funcionários de laboratórios e pessoal que trabalham em matadouros estão sujeitos a infecção. O vírus parece estar presente na carne de animais infectados, mas não existe comprovação da disseminação do agente para o homem ou suínos. A transmissão parece ocorrer via respiratória, suspeita-se também que haja disseminação via fecal-oral ou pela urina, entre suínos como de morcegos para suínos.

O vírus está presente em vários órgãos o que indica existência de viremia e inclusive passagem do mesmo pela placenta. O vírus pode ser encontrado nas secreções, excreções e na carne. As principais manifestações estão relacionadas à infecção intra-uterina, podendo ocorrer no início da gestação, sendo seguida por disseminação progressiva do vírus de feto para feto, no útero. As malformações são resultado da multiplicação viral em tecidos que estão em constante atividade mitótica. O vírus induz degeneração cerebral e da medula espinhal. Os fetos ou leitões podem apresentar artrogrifose e braquignatia. Deposição de fibrina e exsudato nas cavidades torácicas e hipoplasia pulmonar também podem ser observados [6]. O MenV pode ser identificado pelo isolamento do vírus do cérebro, pulmão e do coração de natimortos. A técnica de soroneutralização pode ser empregada para identificação de anticorpos.

INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE E DOS SUÍNOS

O vírus da hepatite E (HEV) é o agente causador da hepatite E em humanos. Assim sendo é uma importante zoonose em muitos países principalmente aqueles em desenvolvimento. Os índices de mortalidade normalmente são baixos, (<1%), podendo, no entanto, em alguns casos chegar até 25%. A enfermidade não é tão comum em países desenvolvidos. O primeiro relato da enfermidade em suínos foi feita por Balayan *et al.* [1]. Os autores infectaram suínos com um isolado asiático. A descoberta posterior de (HEV) em suínos trouxe grande preocupação para a comunidade científica. Existe a possibilidade de contaminação de alimentos, água da limpeza de baias. Assim arrozais podem estar contaminados, peixes que são criados com material proveniente de pocilgas, preocupação de ordem da saúde pública e principalmente uma grande dúvida em relação aos xenotransplantes empregando órgãos de suínos, células ou mesmo subprodutos da espécie animal.

O vírus está classificado na família *Hepeviridae*, gênero *Hepevirus*. Um vírus sem envelope, RNA, com 32-34nm de diâmetro. Animais infectados apresentam uma viremia transitória que pode durar até duas semanas. O vírus é eliminado pelas fezes durante 3-7 semanas. A infecção normalmente acontece em animais com 2-3 meses de idade, logo após os animais perderem a imunidade passiva. Também é com esta idade que os animais são intensamente manejados e colocados em diferentes baias e sofrem intensa exposição aos agentes presentes em animais provenientes de outras baias [3].

A entrada do vírus acontece provavelmente pela via fecal-oral. O vírus multiplica-se no fígado e posteriormente é eliminado pelas fezes. Vários sítios extra-hepáticos já foram identificados como infectados. Não se sabe ainda a importância destes locais para a multiplicação do vírus, mas acredita-se que a replicação primária deva ser no trato gastrointestinal para depois haver uma migração para o fígado. O período de incubação é variável, podendo ser de quatro semanas. A viremia ocorre 4-6 semanas pós-infecção. O vírus pode ser encontrado até oito semanas após a infecção. Em mulheres a gestação parece ser um fator que agrava a infecção, no entanto, até o momento o mesmo não foi verificado em suínos. Até o momento também não houve a descrição da transmissão horizontal em porcas. O problema da enfermidade é mais de saúde pública do que animal. O HEV não se adapta para crescimento em cultivo celular. Assim sendo os métodos de diagnóstico são basicamente o uso de ELISA e PCR. Medidas de biossegurança devem ser adotadas e com provável recomendação de eliminação dos animais infectados, caso haja confirmação de que a enfermidade está se disseminando devido ao consumo de carne suína mal cozida.

ENCEFALITE JAPONESA E O VÍRUS DO NILO OCIDENTAL

A encefalite japonesa (JEV) e o vírus do Nilo Ocidental ou mais conhecido como West Nile (WNV) são arboviroses sendo importantes zoonoses e também patógenos de animais. A encefalite japonesa é considerada a mais importante causa de encefalites em humanos transmitida por mosquitos. A enfermidade causa problemas reprodutivos e abortos em suínos. A enfermidade foi inicialmente diagnosticada no Japão. Existem também registros da doença na Austrália e em outros países asiáticos, são registrados anualmente 50.000 casos em humanos, a maioria em crianças com menos de 10 anos [4].

O JEV e o WNV são membros da família *Flaviridae* e do gênero *Flavivirus*. Na família existem dois outros importantes vírus de animais domésticos no caso a peste suína clássica e a diarreia viral dos bovinos pertencentes, no entanto, ao gênero *pestivirus*. As partículas virais são esféricas envelopadas com 40-50nm de diâmetro. O genoma é constituído de RNA de fita simples. O vírus do Nilo Ocidental (WNV) é um *flavivirus* 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 [5]. Os suínos são suscetíveis e normalmente a enfermidade é transmitida por mosquitos, mas já existem relatos da passagem por carrapatos. Não existem até hoje relatos da transmissão de ambas as enfermidades entre suínos. Ambos JEV e WNV são mantidos em um ciclo de mosquito-ave-mosquito. Os surtos ocorrem normalmente no verão ou logo após o aparecimento da temporada de mosquitos. O JEV tem sido mais frequentemente registrado em suínos quando comparado com o WNV. O JEV aparece logo após a presença de mosquitos na região e os suínos podem e são considerados importantes reservatórios da infecção. Os mosquitos transmitem a infecção para humanos e equinos os quais são hospedeiros finais.

As manifestações primárias do JEV em suínos são problemas reprodutivos tais como: abortos, perdas reprodutivas, fetos mumificados e leitões fracos. Os problemas ocorrem normalmente em primíparas que entram em contato com o vírus até os 70 dias de gestação a semelhança do que ocorre na parvovirose suína e outras enfermidades reprodutivas a vírus em suínos. Não existem relatos de problemas reprodutivos na WNV. O JEV já foi descrito em casos de infertilidade de cachaços. A JEV não foi descrita ainda como causa de enfermidade em leitões embora o vírus já tenha sido isolado. No entanto, existem relatos de casos de meningoencefalite em animais inoculados com esses isolados. Não existem relatos de enfermidade quando suínos foram inoculados com isolados de WNV, no entanto, a viremia persistiu por até quatro dias. Posteriormente foi observada encefalite não purulenta e alteração na medula espinhal sugerindo possível quadro neurológico.

Não existem trabalhos descrevendo a patogenia do JEV e WNV em suínos. Trabalhos usando ratos e cobaias sugerem que o vírus replica primeiramente na pele e linfonodos regionais após a inoculação do vírus pela picada de mosquitos. Posteriormente o vírus, por viremia secundária, atinge os fetos. O JEV pode chegar aos fetos sete dias após a infecção. A presença de leitões normais, fracos, mumificados sugere infecção sequencial aos moldes do que ocorre na parvovirose suína. Lesões macroscópicas não são evidentes na JEV. Os testículos de animais infectados pelo JEV apresentam grande quantidade de líquido. As lesões mais evidentes são registradas nas perdas fetais sendo mencionadas hidrocefalias, edema subcutâneo, hidrotórax, ascite e petéquias nas serosas de vários órgãos. O diagnóstico de JEV pode ser realizado pelo isolamento do vírus de fetos, neonatos e fetos mumificados. A realização de imuno-histoquímica de placentas também permite a identificação do antígeno viral. Métodos moleculares foram desenvolvidos para o diagnóstico do WNV. O controle do JEV pode ser realizado evitando-se o contato de mosquitos infectados com suínos. Como a medida não é prática recomenda-se o emprego de vacinas tanto inativadas como vivas. A prática de imunização de suínos antes da temporada de mosquitos na Ásia é altamente recomendada. Uma vacina recombinante efetiva para o WNV para equinos existe no mercado americano e asiático.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As enfermidades acima descritas ainda não foram identificadas no Brasil, no entanto, a importância das mesmas como zoonoses não pode ser negligenciada. O registro de possíveis casos das enfermidades pode também embargar o comércio internacional de carne de suínos e subprodutos caso venham a ser notificado no Brasil. Assim torna-se necessário que os técnicos em sanidade animal estejam preparados para diagnosticar e principalmente controlar possíveis casos das doenças mencionadas imediatamente. Assim sendo, enfermidades emergentes devem ser cada vez mais objetos de estudo em seminários, congressos, e principalmente temas de aula para alunos da Medicina Veterinária. Assim sendo todos estarão minimamente preparados para enfrentar problemas inerentes ao possível registro de casos das enfermidades mencionadas no território brasileiro. Investimentos devem ser realizados pelas autoridades sanitárias brasileiras, mas devem ter também a colaboração de toda a cadeia do agronegócio brasileiro no sentido de treinar técnicos no reconhecimento destas enfermidades para causar o menor impacto econômico diante do registro de possíveis casos. No entanto, maiores esforços devem ser concentrados, no sentido de evitar a chegada destas enfermidades no Brasil. Barreiras sanitárias devem ser permanentes para evitar a chegada das doenças no continente brasileiro. Isso passa invariavelmente também pelo treinamento dos técnicos no reconhecimento, diagnóstico e controle das mencionadas enfermidades.

REFERÊNCIAS

- 1 **Balayan M.S., Usmanov R.K., Zmyatina N.A., Djumalieva D.I. & Karas F.R. 1990.** Brief report: experimental hepatitis infection E in domestic pigs. *Journal Medical Virology*. 32: 58-59.
- 2 **Brito W.D. & Roehe P. 2007.** Infecção pelo vírus Menangle. In: Sobestiansky J. & Barcellos D.E.S.N. (Eds). *Doenças de Suínos*. Goiânia: Cãnone Editorial, pp.276-277.
- 3 **Brito W.D. & Roehe P. 2007.** Infecção pelo vírus da hepatite "E". In: Sobestiansky J. & Barcellos D.E.S.N. (Eds). *Doenças de Suínos*. Goiânia: Cãnone Editorial, pp.271-272.
- 4 **Brito W.D., Roehe P. & Sobestiansky J. 2007.** Encefalite Japonesa. In: Sobestiansky J. & Barcellos D.E.S.N. (Eds). *Doenças de Suínos*. Goiânia: Cãnone Editorial, pp.248-249.
- 5 **Flores E.F. & Weiblen R. 2009.** O vírus do Nilo Ocidental. *Ciência Rural*. 39: 604-612.

- 6 Givens M.D. & Marley M.S.D. 2008. Infectious causes of embryonic and fetal mortality. *Theriogenology*. 70: 270-285.
- 7 Kekarainen T. & Segalés J. 2008. Torque teno virus infection in the pig and potential role as model of human infection. *Veterinary Journal*. [in press].
- 8 Kekarainen T., López-Soria S. & Segalés J. 2007. Detection of swine Torque teno virus genogroups 1 and 2 in boar sera and semen. *Theriogenology*. 68: 966-971.
- 9 Okamoto H., Takahashi M., Nishizawa T., Tawara A., Sugai Y., Sai T., Tanaka T. & Tsuda F. 2000. Replicative forms of TT virus DNA in bone marrow cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 270: 657-662.
- 10 Philbey A.W., Kirkland P.D., Ross A.D., Field H.E., Srivastava M., Davis R.J. & Love R.J. 2008. Infection with Menangle virus in flying foxes (*Pteropus* spp) in Austrália. *Australian Veterinary Journal*. 86: 449-454.
- 11 Sobestiansky J., Brito W.D. & Roehe P. 2007. Infecção pelo vírus Nipah. In: Sobestiansky J. & Barcellos D.E.S.N. (Eds). *Doenças de Suínos*. Goiânia: Cãnone Editorial, pp.274 -276.
- 12 Weingartl H.M., Berhane Y. & Czub M. 2008. Animal models of henipavirus infection: A review. *Veterinary Journal*. [in press].
- 13 Young P.L., Halpin K., Selleck P.W., Hield H., Gravel J.L., Kelly M.A. & Mackenzie J.S. 1996. Serologic evidence for the presence in *Pteropus bats* of a paramyxovirus related to equine morbillivirus. *Emerging Infectious Diseases*. 2: 239–240.