

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
METODOLOGIA APLICADA À CONCLUSÃO DE CURSO**

**PESTIVÍRUS EM ANIMAIS SILVESTRES**

Elaborado por Patricia Giordani Testa  
Acadêmica em Medicina Veterinária

**Porto Alegre**

**2014**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
METODOLOGIA APLICADA À CONCLUSÃO DE CURSO**

**PESTIVÍRUS EM ANIMAIS SILVESTRES**

**Autora: Patricia Giordani Testa**

**Monografia apresentada à Faculdade  
de Veterinária como requisito parcial  
para obtenção da Graduação em  
Medicina Veterinária**

**Orientador: Cláudio Wageck Canal**

**Co-Orientador: Matheus Nunes Weber**

**Porto Alegre**

**2014/1**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente, aos meus pais Ben-Hur e Adriana pelo apoio, compreensão e por todo suporte oferecido durante toda minha vida.

Aos meus irmãos, Carla e Diego pela ajuda e força ao longo da graduação. À minha família, por sempre acreditar em mim e torcer pelo meu sucesso.

Aos amigos que se mantiveram ao meu lado, nas horas de alegrias e nos momentos difíceis.

Ao meu amigo, colega e co-orientador Matheus Nunes Weber, pela ajuda e disposição sempre com carinho e dedicação.

E ao meu orientador, professor Cláudio Wageck Canal pelas oportunidades oferecidas na graduação, pela atenção e paciência.

## RESUMO

Os vírus pertencentes ao gênero *Pestivirus* da família *Flaviviridae*, estão comumente associados a doenças de importância econômica em animais de produção. Entre os principais vírus deste gênero estão o vírus da diarréia viral bovina tipo 1 (BVDV-1) e 2 (BVDV-2), o vírus da peste suína clássica (CSFV) e o vírus da doença da fronteira (BDV). Embora estes agentes tenham sido nomeados com base na espécie animal na qual o agente foi detectado inicialmente, os pestivírus não são espécie-específicos e podem infectar uma grande gama de hospedeiros selvagens, principalmente ruminantes silvestres e javalis. Frequentemente, trabalhos utilizando amostras de animais silvestres tem detectado contato e o próprio agente em animais silvestres de vida livre e de cativeiro. Outro fator importante relatado nos estudos é a relação existente entre animais silvestres infectados em contato com animais domésticos, sugerindo que a transmissão interespecies é possível.

Palavras chave: pestivírus; BVDV; BDV; CSFV; animais silvestres.

## **ABSTRACT**

*Viruses belonging to the genus Pestivirus of the family Flaviviridae are commonly associated with diseases of economic importance in animal production. Among the major viruses of this genus are the bovine viral diarrhoea virus type 1 (BVDV-1) and 2 (BVDV-2), classical swine fever virus (CSFV) and border disease virus (BDV). Although these agents have been appointed on the basis of the animal species in which the agent was initially detected, the pestiviruses are not species-specific and can infect a wide range of wild hosts, especially ruminants and wild boars. Commonly, studies using samples of wild animals detected contact and the agent itself in free-living wild animals and captive. Another important factor in the studies is the relationship between wild animals in contact with infected domestic animals, suggesting that interspecies transmission is possible.*

*Key words: pestivirus; BVDV; BDV; CSFV; wild animals.*

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>%:</b>	Porcentagem
<b>5'UTR:</b>	Região 5' não traduzida
<b>3'UTR:</b>	Região 3' não traduzida
<b>BDV:</b>	Vírus da doença da fronteira
<b>BDV-2:</b>	Vírus da doença da fronteira tipo 2
<b>BVDV:</b>	Vírus da diarreia viral bovina
<b>BVDV-1:</b>	Vírus da diarreia viral bovina tipo 1
<b>BVDV-1a:</b>	Vírus da diarreia viral bovina tipo 1 subtipo a
<b>BVDV-1b:</b>	Vírus da diarreia viral bovina tipo 1 subtipo b
<b>BVDV-2:</b>	Vírus da diarreia viral bovina tipo 2
<b>C:</b>	Proteína do capsídeo
<b>cp:</b>	Citopático
<b>CSFV:</b>	Vírus da peste suína clássica
<b>E<sub>1</sub>:</b>	Glicoproteína do envelope 1
<b>E<sub>2</sub>:</b>	Glicoproteína do envelope 2
<b>E<sub>rns</sub>:</b>	Glicoproteína do envelope RNase
<b>Kb:</b>	Kilobases
<b>nep:</b>	Não-citopático
<b>N<sup>pro</sup>:</b>	Autoprotease N terminal
<b>NS:</b>	Proteína não estrutural
<b>NS2:</b>	Proteína não estrutural2
<b>NS3:</b>	Proteína não estrutural3
<b>NS4B:</b>	Proteína não estrutural 4B
<b>NS5A:</b>	Proteína não estrutural 5A
<b>NS5B:</b>	Proteína não estrutural 5B
<b>ORF:</b>	Fase aberta de leitura
<b>PCR:</b>	Reação em cadeia da polimerase
<b>PIs:</b>	Persistentemente infectados
<b>PSC:</b>	Peste suína clássica
<b>RNA:</b>	Ácido ribonucléico

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	7
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	8
<b>2.1</b>	<b>Caracterização e classificação do agente</b> .....	8
<b>2.2</b>	<b>Epidemiologia</b> .....	9
<b>2.3</b>	<b>Patogenia e sinais clínicos</b> .....	13
2.3.1	Vírus da peste suína clássica.....	13
2.3.2	Vírus da diarreia viral bovina.....	15
2.3.3	Vírus da doença da fronteira.....	17
<b>3</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	19
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	20

## 1 INTRODUÇÃO

O gênero *Pestivirus* pertencente à família *Flaviviridae*, é composto por quatro espécies virais reconhecidas: vírus da diarreia viral bovina tipo 1 (BVDV-1), vírus da diarreia viral bovina tipo 2 (BVDV-2), vírus da doença da fronteira (BDV) e o vírus da peste suína clássica (CSFV) (SIMMONDS et al., 2011). Além destes, existem ainda pestivírus que estão em processo de reconhecimento: vírus *Giraffe* (AVALOS-RAMIREZ et al., 2001), vírus Bungowannah (KIRKLAND et al., 2007), vírus Pronghorn (VILCEK et al., 2005) e o vírus ‘HoBi’ (SCHIRRMEIER et al., 2004).

Embora os vírus pertencentes a esta espécie tenham sido nomeados de acordo com hospedeiro em que foram inicialmente detectados, eles podem infectar outras espécies animais. O BVDV, que infecta principalmente bovinos, já foi isolado de suínos, ovinos, cabras, búfalos e alguns ruminantes silvestres (VILCEK et al., 2000). O CSFV infecta suínos e javalis (SEDLAK et al., 2008) e o BDV, que é mais comum em ovinos, já foi encontrado em suínos e outros ruminantes domésticos e silvestres (RIDPATH et al., 2012).

A transmissão do vírus ocorre através do contato direto entre os animais, por fômites e ambientes contaminados. Também ocorre transmissão transplacentária e congênita. A transmissão entre espécies domésticas e selvagens pode ocorrer desde que haja convívio entre esses animais num mesmo ambiente (RIDPATH et al., 2012).

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica acerca da detecção de pestivírus em animais silvestres, ressaltando a importância que estes podem vir a ter como carreadores de vírus para espécies domésticas.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Caracterização e classificação do agente

Os vírus do gênero *Pestivirus*, pertencentes à família *Flaviviridae*, são vírus esféricos e pequenos de aproximadamente 40 a 60 nanômetros de diâmetro. Apresentam nucleocapsídeo icosaédrico revestido por um envelope derivado de membranas da célula hospedeira (SIMMONDS et al., 2011). O genoma consiste de uma fita simples de RNA de cadeia positiva com comprimento de aproximadamente 12,5 Kb. A molécula apresenta uma região não traduzida na extremidade 5' e outra na extremidade 3'. Também possui apenas uma fase aberta de leitura (ORF) contendo aproximadamente quatro mil códons, de onde é traduzida uma poliproteína que é clivada em quatro proteínas estruturais: a proteína do capsídeo (C) e as glicoproteínas do envelope (Erns, E1 e E2); e oito proteínas não-estruturais (NS): proteína N (Npro), proteína 7 (P7), NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B (SIMMONDS et al., 2011).

São utilizados três critérios para a classificação das espécies pertencentes ao gênero pestivírus (SIMMONDS et al., 2011):

- Hospedeiro de origem: foi o primeiro critério utilizado, embora seja difícil de ser estabelecido uma vez que alguns pestivírus não são restritos a um único hospedeiro e, sendo assim, não se constitui um indicador definitivo para a diferenciação;
- Características antigênicas e reatividade sorológica cruzada: todos os pestivírus são antigenicamente relacionados. A reatividade sorológica cruzada entre as espécies de pestivírus é baixa e pode ser muito variável na mesma espécie. Anticorpos monoclonais podem ser utilizados para a diferenciação;
- Homologia entre as sequências de nucleotídeos: este é o critério mais seguro para diferenciar as espécies de pestivírus. Uma vez que a região 5'UTR apresenta segmentos altamente conservados, facilitando a amplificação por PCR, esta região é mais comumente utilizada para detecção e caracterização das variações do genoma. Por outro lado, como a proteína não estrutural N<sup>pro</sup> é exclusiva dos pestivírus, ela se torna a região de eleição para comparação e caracterização inicial de isolados.

Apesar dos biótipos não serem utilizados para a diferenciação das espécies, os pestivírus possuem dois biótipos diferentes: o citopático (cp) e o não-citopático (ncp). Esses biótipos são definidos com base no efeito do vírus *in vitro*, ou seja, no cultivo celular. O biótipo ncp não apresenta alterações no cultivo celular, enquanto o cp causa destruição das

células. Além disso, a proteína NS2/3, expressa sob a forma de uma única proteína no biótipo ncp, é expressa sob a forma de duas proteínas no biótipo cp: a NS2 e a NS3 (POCOCK et al., 1987). O biótipo ncp é o mais encontrado na natureza, enquanto o biótipo cp é detectado quase que exclusivamente em animais persistentemente infectados (PIs) e com doença das mucosas (RIDPATH et al., 2012).

## 2.2 Epidemiologia

O gênero *Pestivirus* da família *Flaviviridae* possui quatro espécies reconhecidas: vírus da diarréia viral bovina tipo 1 (BVDV-1) e tipo 2 (BVDV-2), vírus da doença da fronteira (BDV) e vírus da peste suína clássica (CSFV) (SIMMONDS et al., 2011). Além das espécies estabelecidas, ainda existem tentativas de novas espécies como o vírus *Giraffe* que foi originalmente identificado a partir do soro de uma girafa do Quênia e de um cultivo celular contaminado, o vírus Bungowannah foi isolado a partir de um surto de miocardite em suínos na Austrália (KIRKLAND et al., 2007), o vírus Pronghorn foi isolado de antílopes (*Antilocopra americana*) com cegueira na América do Norte (VILCEK et al., 2005) e o vírus ‘HoBi’ foi detectado inicialmente em soro fetal bovino e, posteriormente, em bovinos e bubalinos (SCHIRRMEIER et al., 2004; STALDER et al., 2005; DECARO et al., 2011).

O BVDV-1 e 2 foram primeiramente identificados em bovinos, porém há constantes relatos de infecções em suínos e outros ruminantes domésticos e silvestres (FERNANDEZ-SIRERA et al., 2012; GAO et al., 2013). O BDV, que afeta principalmente ovinos, já foi relatado também em suínos e outros ruminantes domésticos e silvestres (RIDPATH et al., 2012). O CSFV que infecta suínos, é comumente relatado em javalis (SEDLAK et al., 2008).

No trabalho de Vilcek et al. (2000), no Zimbábue, foi relatado a primeira caracterização de pestivírus de antílopes revelando isolados intimamente relacionados com o vírus BVDV. Os animais eram da espécie *Taurotragus oryx* (Elande) e a presença de um animal persistentemente infectado e dois infectados com um isolado indistinguível sugeriram que o vírus era mantido na população através de um Elande e se disseminava entre animais da mesma espécie.

No Egito, foram descritos dois isolados de pestivírus (*Giza 4* e *Giza 7*) a partir de camelos dromedários adultos e bezerras. A genotipagem dos dois pestivírus de camelo revelou que *Giza 4* e *Giza 7* pertenciam a BVDV-1 e BVDV-2, respectivamente (YOUSIF et al., 2004). Este estudo representa a primeira infecção de BVDV-2 em camelos dromedários africanos e o primeiro relato de uma infecção por BVDV-2 na África. *Giza 7* está

intimamente relacionada com o vírus BVDV-2, a adaptação para camelos poderia ter sido devido a transmissão interespecies já que no Egito, bovinos, camelos e ovinos de pequenos agricultores e pastores compartilham os mesmos campos e instalações (YOUSIF et al., 2004). Essa transmissão interespecies poderia ser comprovada com a genotipagem e análise filogenética de isolados dos animais que estavam em contato com os camelos analisados. Isso explicaria o papel dos camelos na manutenção do ciclo dos pestivírus no ambiente egípcio (YOUSIF et al., 2004). Outra possibilidade de origem é a evolução de um pestivírus africano desconhecido. Essa hipótese surgiu a partir da alta homologia da sequência de nucleotídeos com o isolado Girafa-1 (YOUSIF et al., 2004). Algumas raças de camelos egípcios são importadas do Sudão e outros países africanos e durante o transporte de animais pode ocorrer o contato com espécies de ruminantes (YOUSIF et al., 2004).

Em 2013, foi identificado pela primeira vez a presença de anticorpos contra pestivírus em camelos bactrianos no oeste da China. Todas as amostras eram de animais clinicamente saudáveis e os camelos bactrianos e bovinos conviviam na mesma região, o que facilitaria o contato direto ou indireto entre eles, resultando na transmissão do vírus (GAO et al., 2013). Antes disso, foi relatado BVDV em bovinos e iaques (*Bos grunniens*) na mesma região (GAO et al., 1999 apud GAO et al., 2013; ZHONG et al., 2011 apud GAO et al., 2013). Inquéritos sorológicos em camelos dromedários foram realizados em vários países, incluindo Omã, Sudão, Tunísia, Egito, Emirados Árabes Unidos e Irã, constatando a susceptibilidade de dromedários à infecção pelo BVDV (WERNERY; KAADEN, 2002 apud GAO et al., 2013).

Vilcek et al. (2006) relata que a presença de anticorpos específicos de CSFV foram encontrados em suínos domésticos e javalis. Os estudos sorológicos e antigênicos realizados entre 1989 e 1998 sugeriram que javalis selvagens infectados por CSFV foram identificados na Alemanha, Itália, Áustria, Rússia, República Tcheca e Eslováquia (LADDOMADA, 2000 apud VILCEK; NETTLETON, 2006). Na temporada de caça entre os anos 1999 e 2005, na República Tcheca, foram coletadas amostras de sangue de javalis (*Sus scrofa*) abatidos. Os soros foram testados para a detecção de anticorpos contra o CSFV, o BVDV e outros quatro vírus também importantes na epidemiologia para a saúde das populações de suínos domésticos e javalis selvagens (SEDLAK et al., 2008). Através de resultados de testes sorológicos, confirmou-se que este vírus não circula nas populações de javalis nas regiões do meio nem na parte ocidental da República Tcheca. Porém, há a possibilidade de CSFV persistir nas populações de javalis na França (ALBINA et al., 2000 apud SEDLAK et al., 2008), na Croácia (ZUPANCIC et al., 2002 apud SEDLAK et al., 2008) e também na Holanda, Alemanha e Itália (LADDOMADA, 2000 apud SEDLAK et al., 2008). Outro estudo

foi realizado na República Tcheca com soros de diversos cervídeos para detecção de anticorpos contra BVDV e BDV; e também para detecção de BVDV (SEDLAK et al., 2009). Entre todos os animais testados, apenas dois apresentaram-se positivos para presença de anticorpos contra BVDV e BDV. Esses dois animais eram da espécie *Cervus elaphus* (veado-vermelho) e ambos pertenciam a uma propriedade com criação de bovinos, porém em pastos separados, evitando o contato direto ou indireto entre cervos e bovinos. O *status* de BVDV no gado era desconhecido. O BVDV não foi detectado nos soros dos cervídeos analisados neste trabalho (SEDLAK et al., 2009). Em outros estudos, BVDV ou antígenos relacionados aos pestivírus, foram isolados ou confirmados por métodos genéticos em veado-vermelho escocês (NETTLETON et al., 1980 apud VILCEK; NETTLETON, 2006), corça (*Capreolus capreolus*) (FRÖLICH; HOFMANN, 1995 apud VILCEK; NETTLETON, 2006), rena (*Rangifer tarandus*) e bisão europeu (*Bison bonasus*) (BECHER et al., 1999 apud VILCEK; NETTLETON, 2006), bisão canadense (*Bison bison*) (DEREGT et al., 2005 apud VILCEK; NETTLETON, 2006), camelídeos (BELKNAPET al., 2000 apud VILCEK; NETTLETON, 2006), veado-mula (*Odocoileus hemionus*) (VAN CAMPEN et al., 2001 apud VILCEK; NETTLETON, 2006), trágulo (*Tragulus javanicus*) (GRONDAHL et al., 2003 apud VILCEK; NETTLETON, 2006), pudú (*Mapudungun püdu*) (PIZARRO; LUCERO et al., 2005 apud VILCEK; NETTLETON, 2006) e outros animais exóticos mantidos em cativeiro (DOYLE; HEUSCHELE, 1983 apud VILCEK; NETTLETON, 2006).

A partir de um animal mantido num zoológico na Alemanha se isolou uma cepa única de pestivírus, a V60-Krefeld Reindeer-1 (BECHER et al., 1999) e no mesmo local uma cepa quase idêntica (V65-Krefeld Bison-1) foi isolada a partir de um bisão europeu (BECHER et al., 1999). Essas cepas estão relacionadas com as cepas do vírus da doença da fronteira tipo 2 (BDV-2) isoladas de ovelhas alemãs (BECHER et al., 1999, 2003 apud KAUTTO et al., 2012). Testes para detectar anticorpos contra o BVDV em veados selvagens e de cativeiro (corça, veado-vermelho, gamo e outras espécies de cervídeos) concluíram que na Alemanha, a porcentagem de corças soropositivas era maior que a de gamos (*Dama dama*), apesar de animais de vida livre possuírem uma soroprevalência superior a animais de cativeiro (FRÖLICH, 1995 apud VILCEK; NETTLETON, 2006).

Em países como a Áustria e localidades da Bavária, onde há uma alta prevalência de infecção por BVDV em bovinos, veados foram positivos para presença de anticorpos contra BVDV, embora o percentual tenha sido baixo (KRAMETTER et al., 2004 apud VILCEK; NETTLETON, 2006; SCHMITT; WITTKOWSKI, 1999 apud VILCEK; NETTLETON, 2006).

A pesquisa de Pioz et al. (2007) indicou que um pestivírus esteve presente na população de camurça-dos-pirenéus (*Rupicapra pyrenaica pyrenaica*) desde 1995 em Orлу, na França. A cepa Orлу BDV foi intimamente relacionada a outros pestivírus isolados de camurças-dos-pirenéus da Espanha e Andorra (ARNAL et al., 2004 apud PIOZ et al., 2007; FRÖLICH et al., 2005 apud PIOZ et al., 2007; HURTADO et al., 2004 apud PIOZ et al., 2007). Esse estudo também mostrou que indivíduos de qualquer idade poderiam se infectar, mas a maioria dos animais positivos tinha idade inferior a dois anos e poderiam ser PIs. Relatou ainda que a soroprevalência aumenta com a idade e esta afirmação está de acordo com o curso clínico da doença em animais domésticos. Apesar disso, dois infectados tinham 16 e 17 anos, porém estes animais podem ter perdido a proteção de anticorpos com a idade avançada (PIOZ et al., 2007). Em 2001 e 2002 reduções significativas em camurças-dos-pirenéus foram observadas nas regiões da França e Espanha (MARCO et al., 2003 apud VILCEK et al., 2010) o que levou a estudos que comprovaram através da análise epidemiológica, dados moleculares (comprimento e composição do genoma viral, ordem e tamanho de proteínas estruturais e não-estruturais, caráter de 5' UTR e 3' UTR) e resultados da análise filogenética que os animais foram infectados por um pestivírus camurça típico e que este pertence à espécie BDV (VILCEK et al., 2010). Através da sorologia e detecção viral, um estudo indicou a infecção de BDV em camurça-dos-pirenéus nos Pireneus em 1990 (MARCO et al., 2011). Já o surgimento da doença em 2001, na mesma região, pode ser devido a uma mutação viral de uma cepa mais patogênica para camurças (MARCO et al., 2011). Estudos sorológicos realizados com animais do *Varaita Valley*, na Itália, indicaram alta exposição de camurças alpinas (*Rupicapra rupicapra*) para pestivírus. A alta soroprevalência foi associada à transmissão da infecção de ruminantes domésticos para camurças nas áreas de pastejo comum (FERNANDEZ-SIRERA et al., 2012).

Os pestivírus já foram descritos em várias espécies de cervídeos de vida livre e de cativeiro (BECHER et al., 1997; VILCEK; NETTLETON, 2006) e a prevalência de anticorpos sempre varia dependendo de fatores como espécie, região geográfica e proximidade com animais domésticos, principalmente bovinos (KAUTTO et al., 2012). Normalmente essa prevalência é baixa como relatado em trabalhos anteriores na Áustria e Itália com veado-vermelho (KRAMETTER et al., 2004 apud KAUTTO et al., 2012; RIEKERINK et al., 2005 apud KAUTTO et al., 2012), na Dinamarca com veados de vida livre (NIELSEN et al., 2000 apud KAUTTO et al., 2012) e na Polônia com bisão europeu (BORCHERS et al., 2002 apud KAUTTO et al., 2012). Entretanto, altas soroprevalências de BVDV foram relatadas em estudos em Idaho, nos Estados Unidos, com veado-mula e em

Alberta, no Canadá, com uapiti (*Cervus canadensis*) (VAN CAMPEN; RHYAN, 2010 apud KAUTTO et al., 2012). Os poucos estudos relacionados com infecções por pestivírus em renas relataram animais soropositivos em renas canadenses (ELAZHARY et al., 1981 apud KAUTTO et al., 2012; VAN CAMPEN; RHYAN, 2010 apud KAUTTO et al., 2012) e em renas norueguesas (LILLEHAUG et al., 2003 apud KAUTTO et al., 2012; TRYLAND et al., 2005 apud KAUTTO et al., 2012).

O pestivírus Pronghorn foi isolado e relatado a partir de um antílope antilocapra doente, jovem e cego (VILCEK et al., 2005). A análise filogenética das regiões codificantes 5'UTR, N<sup>pro</sup> e E2 indicaram que este isolado era um pestivírus distinto e único, podendo representar o primeiro genótipo de pestivírus identificado em um animal nativo do Novo Mundo (VILCEK et al., 2005).

Na América do Sul, um estudo revelou que alpacas peruanas (*Vicugna pacos*) foram positivas para presença de anticorpos contra BVDV (RIVERA et al., 1987 apud VILCEK; NETTLETON, 2006) e, na Argentina, outro estudo indicou presença de anticorpos contra BVDV em algumas lhamas (*Lama glama*) (PUNTEL et al., 1999 apud VILCEK; NETTLETON, 2006). No Chile, alpacas e lhamas que conviviam com outros ruminantes foram positivas, mas nenhum anticorpo foi encontrado no soro de guanacos (*Lama guanicoe*) e vicunhas (*Vicugna vicugna*) (CELEDÓN et al., 2001 apud VILCEK; NETTLETON, 2006).

## **2.3 Patogenia e sinais clínicos**

### **2.3.1 Vírus da peste suína clássica**

O vírus da peste suína clássica (CSFV) causa uma doença hemorrágica contagiosa dos suínos de importância mundial devido as suas perdas econômicas e os javalis podem atuar como reservatórios para o vírus (BIAGETTI et al., 2001 apud VILCEK; NETTLETON, 2006; FRITZEMEIER et al., 2000 apud VILCEK; NETTLETON, 2006; JEMERSIC et al., 2003 apud VILCEK; NETTLETON, 2006; LADDOMADA, 2000 apud VILCEK; NETTLETON, 2006; LOWINGS et al., 1999 apud VILCEK; NETTLETON, 2006; MOENNIG, 2000 apud VILCEK; NETTLETON, 2006; STADEJEK et al., 1997 apud VILCEK; NETTLETON, 2006). Na peste suína clássica (PSC) a exposição viral se dá através da via oronasal. O período de incubação é em torno de dois a quatorze dias. Entrando em contato com o organismo, o órgão de predileção serão as tonsilas, depois é drenado para os linfonodos regionais e se espalha para os tecidos linfóides. O CSFV se replica nos tecidos linfóides e

atinge a corrente sanguínea. Posteriormente o vírus atinge o fígado, pâncreas e rins. Tanto em infecções subclínicas quanto em infecções clínicas podemos observar vários pontos hemorrágicos frequentes em linfonodos e rins podendo ser detectados também na bexiga, pele, coração, laringe e mucosa intestinal (RIDPATH et al., 2012). Inquéritos epidemiológicos referentes a este vírus são importantes, visto que quando detectado em suínos é de notificação obrigatório ao Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA) no Brasil, que deve comunicar a Organização Mundial de Epizootias (OIE) (BRASIL, 2013).

O primeiro sinal clínico observado é conjuntivite com secreção ocular difusa e depois manchas avermelhadas no abdômen e orelhas com coloração púrpura. Porém o grau de severidade e as características da doença dependem da cepa e da dose viral, além da idade do animal e seu *status* reprodutivo, ou seja, quando a cepa for de baixa virulência, índices reprodutivos podem ser o único sinal observado; já nos casos de cepas mais virulentas, podem causar altas taxas de mortalidade, febre elevada, fraqueza, anorexia, constipação seguida de diarreia. A recuperação nesses casos é bastante difícil podendo levar o animal a óbito em uma a duas semanas após a infecção. Cepas de baixa virulência podem determinar infecções leves com perda de apetite, sonolência, fraqueza, diarreia e febre ou subclínicas. Leucopenia é muito observado nesses casos (RIDPATH et al., 2012).

Infecções crônicas são raras, porém muito importantes devido à excreção do vírus de forma contínua. Os sinais observados neste caso seriam retardo de crescimento, perda de pelos, febre, diarreia, perda de peso e imunodepressão tornando os animais infectados mais susceptíveis à infecções secundárias (RIDPATH et al., 2012).

Em casos de infecção de fêmeas prenhes, haverá perdas reprodutivas causadas por abortos, natimortos, nascimento de leitões fracos e inviáveis, malformações congênitas. O feto infectado no útero poderá nascer leitão saudável, livre do vírus ou ainda persistentemente infectado. Os PIs possuem viremia persistente e geralmente morrem em alguns meses (RIDPATH et al., 2012).

A infecção experimental de suínos domésticos e javalis selvagens com um isolado de baixa virulência originado de um javali em estudos anteriores confirmou em suínos domésticos uma viremia transitória, excreção do vírus CSFV nas secreções nasais, leucopenia leve e soroconversão, mas nenhum dos javalis se tornou virêmico, excretou vírus nas secreções nasais ou desenvolveu anticorpos (KADEN et al., 2000 apud VILCEK; NETTLETON, 2006). A transmissão transplacentária de CSFV foi reproduzida experimentalmente em fêmeas javalis prenhes (BRUGH et al., 1964 apud VILCEK; NETTLETON, 2006; DEPNER et al., 1995 apud VILCEK; NETTLETON, 2006). A clínica,

patologia e resultados hematológicos observados no jovem selvagem javali foram semelhantes ao descrito em suínos domésticos inoculado com o mesmo isolado de vírus. Entretanto, fêmeas javalis selvagens não mostram quaisquer sinais de doença mas adquiriram anticorpos específicos (DEPNER et al., 1995 apud VILCEK; NETTLETON, 2006).

A imunização oral de javalis contra a PSC na Alemanha resultou numa taxa de soropositividade de 72 % após um terceiro período de vacinação, mostrando que a imunização de javalis selvagens pode ser uma ferramenta importante para o controle da doença no país (KADEN et al., 2002, 2003 apud VILCEK; NETTLETON, 2006).

### 2.3.2 Vírus da diarreia viral bovina

Também transmitido através da via oronasal, o vírus BVDV tem predileção pelo epitélio do trato respiratório superior, orofaringe e tecido linfóide regional, sendo este último um importante sítio de replicação viral. O período de incubação nos bovinos é de três a sete dias e doença inicia geralmente com hipertermia transitória e leucopenia. Os fatores que influenciam a patogenicidade do vírus são os mesmos que em CSFV já citados anteriormente (RIDPATH et al., 2012).

A infecção por BVDV nos animais imunocompetentes geralmente é assintomática, mas pode apresentar febre branda, acompanhada ou não de sialorréia, descarga nasal, tosse e diarreia. Problemas respiratórios e úlceras na mucosa oral também podem estar presentes (RIDPATH et al., 2012).

A doença geralmente é autolimitante, podendo estar associada à morbidade alta e mortalidade baixa ou nula, porém nos casos de infecção de animais jovens por BVDV-2, principalmente, a mortalidade se torna considerável (RIDPATH et al., 2012).

A forma distinta de BVDV é caracterizada por febre, diarreia sanguinolenta, hemorragia e tempo de coagulação aumentado. A infecção de fêmeas prenhes geralmente leva a uma transmissão transplacentária do vírus ao embrião/feto, exceto se a infecção ocorrer no terço final da gestação que vai originar bezerros normais, soropositivos ou livres do vírus. Em qualquer outra fase da gestação, dependendo do biótipo (cp ou ncp) e da cepa, teremos perdas gestacionais devido a reabsorção embrionária, abortos, mumificação fetal, natimortos, nascimento de bezerros fracos e inviáveis ou nascimento de animais PIs (RIDPATH et al., 2012).

Os bezerros PIs desenvolvem imunotolerância ao BVDV se tornando portadores permanentes. Estes animais excretam o vírus continuamente em secreções e excreções, sendo

uma ameaça ao rebanho. Geralmente são soronegativos, o que dificulta sua identificação, mas podem apresentar malformações congênitas e crescimento retardado. A maioria dos PIs morrem nos primeiros meses de vida (RIDPATH et al., 2012).

Foram relatados em lhamas e alpacas soropositivas para BVDV sinais clínicos como insuficiência respiratória, diarreia, abortos e crias com defeitos congênitos (BELKNAP et al., 2000 apud EVERMANN, 2006; EVERMANN et al., 1993 apud EVERMANN, 2006; GOYAL et al., 2002 apud EVERMANN, 2006; MOTHA; THAM, 1992 apud EVERMANN, 2006).

Em um relato de inoculação experimental de um BVDV isolado de lhama em quatro lhamas prenhes nenhuma apresentou sinais clínicos, abortos e não houve re-isolamento a partir dos tecidos fetais, porém houve uma soroconversão bastante variável (EVERMANN, 2006). A infecção de lhamas com o isolado da lhama BVDV-1b demonstrou que os animais podem ser infectados, mas também não foram observados sinais clínicos significativos (WENTZ et al., 2003 apud VILCEK; NETTLETON, 2006). Já em estudos onde houve inoculação de pestivírus de camelo em bovinos e caprinos estes animais apresentaram infecção (HEGAZY et al., 1996 apud EVERMANN, 2006). No entanto, não se sabe se a infecção foi originada do bovino infectando o camelo ou o contrário (EVERMANN, 2006). Na infecção experimental de três bezerros bovinos sem sinais clínicos de doença com uma cepa de BVDV-1a isolado de um bisão canadense coxo com um mês de idade foi observada febre branda e leucopenia (DEREGT et al., 2005 apud VILCEK; NETTLETON, 2006). A infecção experimental de veado-mula e veado-de-cauda-branca (*Odocoileus virginianus*) com uma cepa bovina de BVDV-1 confirmou que os animais são susceptíveis a infecção BVDV-1, mas nenhum dos animais desenvolveu sinais clínicos da doença (VAN CAMPEN et al., 1997 apud VILCEK; NETTLETON, 2006). Os sinais observados em renas, infectadas experimentalmente com BVDV-1, foram laminite e diarreia contendo sangue e muco (MORTON et al., 1990 apud KAUTTO et al., 2012). Em alce (*Alces alces*), a infecção com cepas bovinas BVDV-1 ou BVDV-2 demonstrou viremia, secreção nasal, soroconversão, mas sem sinais clínicos de doença desenvolvida (TESSARO et al., 1999 apud VILCEK; NETTLETON, 2006).

A sorologia realizada com animais do *Varaita Valley* indicou alta exposição de camurças alpinas para o pestivírus. A alta soroprevalência foi associada à transmissão da infecção de ruminantes domésticos para camurças nas áreas de pastejo comum (FERNANDEZ-SIRERA et al., 2012). Contudo, não houve relatos de abortos ou mortes de adultos, apenas variação não significativa na taxa de reprodução. Já em relação ao sexo dos

animais, foram relatadas diferenças significativas na soroprevalência (maior em fêmeas do que em machos). Acredita-se que isso tenha relação com o comportamento social, onde machos são mais solitários enquanto fêmeas formam grupos. Mais interação social representa maior probabilidade de transmissão de pestivírus. Ainda no grupo de animais com menos de dois anos de idade não apresentaram diferenças significativas entre os sexos, provavelmente devido à criação e convívio com fêmeas adultas tendo a mesma chance de infecção. Além destes resultados, também se descreveu a relação da velhice com maior soroconversão, indicando que quanto mais idoso o animal é, mais oportunidades de contato com o vírus ele teve ao longo da vida (FERNANDEZ-SIRERA et al., 2012).

Nos camelos soropositivos para BVDV, no Sudão, foram encontrados pequenas patologias no trato respiratório e alta soroconversão (INTISAR et al., 2010) confirmando relatos anteriores que ainda acrescentam que a infecção de BVDV é bastante comum nas populações animais porém poucos apresentam sinais clínicos, ou seja, muitos animais apresentam a doença subclínica (SIEGMUND et al., 1979 apud INTISAR et al., 2010). Neste país, camelos e bovinos normalmente compartilham a mesma pastagem e fontes de água, levando à disseminação da infecção (INTISAR et al., 2010).

Três elandes com BVDV não-citopático estavam clinicamente normais no momento da amostragem. Uma fêmea jovem foi persistentemente infectada. Posteriormente, desenvolveu uma doença febril e morreu. Entretanto, não se tem certeza se a morte foi causada devido à infecção persistente com BVDV. Outros dois animais foram positivos para a presença do antígeno na primeira amostragem, na sequência os resultados foram negativos, sendo que em um deles foi confirmada a soroconversão (VILCEK et al., 2000).

No estudo em que foi relatada a primeira infecção de BVDV-2 em camelos dromedários africanos, os animais adultos apresentavam diarreia e os camelos bezerros nasceram com defeitos congênitos (HEGAZY et al., 1995 apud YOUSIF et al., 2004). As cepas Giza 4 e Giza 7 foram isoladas de camelos com problemas de reprodução e doença congênita.

### 2.3.3 Vírus da doença da fronteira

A infecção por BDV em ovinos geralmente se apresenta da forma subclínica podendo apresentar febre e leucopenia transitória. Durante a prenhez, o vírus pode ser transmitido via transplacentária infectando o feto e causando abortos, nascimento de cordeiros fracos e inviáveis ou ainda malformações congênitas. Se a infecção ocorrer após o 80º dia de gestação

o cordeiro poderá nascer pequeno, fraco, com graus variáveis de tremor e com cobertura escassa e anormal de lã (RIDPATH et al., 2012).

O vírus BDV também gera animais persistentemente infectados, no entanto a viabilidade destes PIs é reduzida quando comparados aos PIs de BVDV (RIDPATH et al., 2012).

Camurças-dos-pirenéus doentes infectadas por BDV apresentavam sinais incluindo depressão, fraqueza, comportamento anormal, alopecia e hiper-pigmentação da pele (MARCO et al., 2011). As camurças-dos-pirenéus infectadas de Orlu mostraram sinais de perda de peso, alopecia e hiper-pigmentação de pele, dificuldade de movimentação e perda de medo dos seres humanos (ALZIEU et al., 2004 apud PIOZ et al., 2007; HURTADO et al., 2004 apud PIOZ et al., 2007).

### 3 CONCLUSÕES

Os pestivírus são de grande importância na cadeia produtiva, principalmente de suínos, bovinos e ovinos, pois estão relacionados a perdas econômicas significativas devido a problemas reprodutivos, imunodepressão e morte dos animais. Até o momento, o gênero *Pestivirus* possui quatro espécies reconhecidas (CSFV, BVDV-1, BVDV-2 e BDV) e espécies em processo de reconhecimento (*Giraffe*, *Bungowannah*, *Pronghorn* e ‘*HoBi*’).

Vários estudos demonstraram a infecção de pestivírus em animais silvestres. Enquanto o vírus CSFV se restringe a infectar apenas suínos e javalis, os vírus BVDV e BDV são capazes de infectar suínos e uma ampla gama de espécies ruminantes domésticas e silvestres. Embora ainda não se saiba ao certo a epidemiologia e transmissão do vírus entre animais domésticos e animais de vida livre ou de cativeiro, muitos relatos indicam que é possível a transmissão interespecies quando os animais entram em contato direto ou indireto, dividindo o mesmo pasto por exemplo. Esta situação pode levar a dificuldades na implementação de programas de controle e erradicação.

É importante que se investigue sobre essa relação de transmissão, bem como o surgimento de novas cepas, uma vez que estes vírus parecem ser de fácil adaptação, visando ao controle de infecções para evitar prejuízos econômicos nas espécies domésticas e desequilíbrios populacionais nas espécies silvestres.

## REFERÊNCIAS

- AVALOS-RAMIREZ, R.; ORLICH, M.; THIEL, H.J.; BECHER, P. Evidence for the presence of two novel pestivirus species. **Virology**, v. 286, p. 456-465, 2001.
- BECHER, P.; ORLICH, M.; KOSMIDOU, A.; KO, M.; BAROTH, M. Genetic diversity of pestiviruses: identification of novel groups and implications for classification. **Virology**, v. 262, p. 64-71, 1999.
- BRASIL – Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa número 50**. Disponível em: <<http://www.in.gov.br/autenticidade.html>>. Acesso em: 15 dez. 2013.
- DECARO, N.; LUCENTE, M.S.; MARI, V.; CIRONE, F.; CORDIOLI, P.; CAMERO, M.; SCIARRETTA, R.; LOSURDO, M.; LORUSSO, E.; BUONAVOGLIA, C. Atypical pestivirus and severe respiratory disease in calves, Europe. **Emerging Infectious Diseases**, v. 17, p. 1549-1552, 2011.
- EVERMANN, J.F. Pestiviral infection of llamas and alpacas. **Small Ruminant Research**, v. 61, p. 201-206, 2006.
- FERNANDEZ-SIRERA L.; CABEZÓN O.; DEMATTEIS A.; ROSSI L.; MENEGUZZ P.G.; GENNERO M.S.; ALLEPUZ A.; ROSELL R.; LAVÍN S.; MARCO I. Survey of Pestivirus infection in wild and domestic ungulates from south-western Italian Alps. **European Journal of Wildlife Research**, v. 58, p. 425-431, 2012.
- GAO S.; LUO J.; DU J.; LANG Y.; CONG G.; SHAO J.; LIN T.; ZHAO F.; BELÁK S.; LIU L.; CHANG H.; YIN H. Serological and molecular evidence for natural infection of Bactrian camels with multiple subgenotypes of bovine viral diarrhoea virus in Western China. **Veterinary Microbiology**, v.163, p. 172-176, 2013.
- INTISAR K.S.; ALI Y.H.; KHLAFALLA A.I.; MAHASIN E.A.R.; AMIN A.S.; TAHA A.S. The first report on the prevalence of pestivirus infection in camels in Sudan. **Tropical Animal Health and Production**, v. 42, p. 1203-1207, 2010.
- KAUTTO A.H.; ALENIUS S.; MOSSING T.; BECHER P.; BELÁK S.; LARSKA M. Pestivirus and alphaherpesvirus infections in Swedish reindeer (*Rangifer tarandus tarandus* L.). **Veterinary Microbiology**, v. 156, p. 64-71, 2012.
- KIRKLAND, P.D.; FROST, M.J.; FINLAISON, D.S.; KING, K.R.; RIDPATH, J.F.; GU, X. Identification of a novel virus in pigs - Bungowannah virus: a possible new species of pestivirus. **Virus Research**, v. 129, p. 26-34, 2007.
- MARCO, I.; CABEZÓN, O.; ROSELL, R.; FERNÁNDEZ-SIRERA, L.; ALLEPUZ, A.; LAVÍN, S. Retrospective study of pestivirus infection in Pyrenean chamois (*Rupicapra pyrenaica*) and other ungulates in the Pyrenees (NE Spain). **Veterinary Microbiology**, v. 149, p. 17-22, 2011.
- MURPHY, F. A. *Flaviviridae*. In: \_\_\_\_\_. **Veterinary virology**. 3. ed. San Diego: Academic Press, 1999. p. 555-570.
- NETTLETON, P. F.; ENTRICAN, G. Ruminant pestiviruses. **British Veterinary Journal**, v. 151, p. 615-642, 1995.

- PIOZ M.; LOISON A.; GIBERT P.; DUBRAY D.; MENAUT P.; LE TALLEC B.; ARTOIS M.; GILOT-FROMONT E. Transmission of a pestivirus infection in a population of Pyrenean chamois. **Veterinary Microbiology**, v. 119, p. 19-30, 2007.
- POCOCK, D.H.; HOWARD, C.J.; CLARKE, M.C.; BROWNLIE, J. Variation in the intracellular polypeptide profiles from different isolates of bovine virus diarrhoea virus. **Archives of Virology**, v. 94, p. 43-53, 1987.
- RIDPATH, J.F.; BAUERMAN, F.V.; FLORES, E.F. *Flaviviridae*. FLORES, E.F. (Eds.), **Virologia Veterinária**. 2. ed. Santa Maria: Editora UFSM, 2012. p. 659-689.
- SCHIRMEIER, H.; STREBELOW, G.; DEPNER, K.; HOFFMANN, B.; BEER, M. Genetic and antigenic characterization of an atypical pestivirus isolate, a putative member of a novel pestivirus species. **Journal of General Virology**, v. 85, p. 3647-3652, 2004.
- SEDLAK K.; BARTOVA E.; MACHOVA J. Antibodies to Selected Viral Disease Agents in Wild Boars from the Czech Republic. **Journal of Wildlife Diseases**, v. 44, p. 777-780, 2008.
- SEDLAK, K.; GIRMA, T.; HOLEJSOVSKY, J. Pestivirus infections in cervids from the Czech Republic. **Veterinární Medicína**, v. 54, p. 191-193, 2009.
- SIMMONDS, P.; BECHER, P.; COLLET, M.S.; GOULD, E.A.; HEINZ, F.X.; MEYERS, G.; MONATH, T.; PLETNEV, A.; RICE, C.M.; STIANSNY, K.; THIEL, H.J.; WEINER, A.; BUKHET, J. *Flaviviridae*. In: KING, A.M.Q. et al. (Eds.). **Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses**. San Diego: Academic Press, 2011. p. 1003-1020.
- STALDER, H.P.; MEIER, P.; PFAFFEN, G.; CANAL, C.W.; RÜFENACHT, J.; SCHALLER, P.; BACHOFEN, C.; MARTI, S.; VOGT, H.R.; PETERHANS, E. Genetic heterogeneity of pestiviruses of ruminants in Switzerland. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 72, p. 37-41, 2005.
- VILCEK S.; PATON D.J.; ROWE L.W.; ANDERSON E.C. Typing of Pestiviruses from Eland in Zimbabwe. **Journal of Wildlife Diseases**, v. 36, p. 165-168, 2000.
- VILCEK, S.; NETTLETON, P. F. Pestiviruses in wild animals. **Veterinary Microbiology**, v. 116, p. 1-12, 2006.
- VILCEK, S.; RIDPATH, J.F.; VAN CAMPEN, H.; CAVENDER, J.L.; WARG, J. Characterization of a novel pestivirus originating from a pronghorn antelope. **Virus Research**, v. 108, p. 187-193, 2005.
- VILCEK, S.; WILLOUGHBY, K.; NETTLETON, P.; BECHER, P. Complete genomic sequence of a border disease virus isolated from Pyrenean chamois. **Virus Research**, v. 152, p. 164-168, 2010.
- YOUSIF A.A.; BRAUN L.J.; SABER M.S.; ABOELLEIL T.; CHASE C.C.L. Cytopathic genotype 2 bovine viral diarrhoea virus in dromedary camels. **Arab Journal of Biotechnology**, v. 7, p. 123-140, 2004.