

Patogenia das infecções víricas - Interações dos vírus com as células e com os hospedeiros

7

Eduardo Furtado Flores¹

1	Introdução	189
1.1	Conceitos básicos	190
2	Patologia em nível celular	192
2.1	Interações dos vírus com as células	192
2.2	Efeitos da replicação viral nas células hospedeiras	194
2.3	Apoptose por vírus	195
3	Patogenia em nível de hospedeiro	196
3.1	Penetração e replicação primária	196
3.2	Infecções localizadas <i>versus</i> infecções disseminadas (ou sistêmicas)....	201
3.3	Localização das infecções	208
4	Padrões principais de infecção	220
4.1	Infecções agudas	220
4.2	Infecções crônicas ou persistentes.....	222
4.3	Mecanismos envolvidos na manutenção das infecções persistentes....	224
5	Oncogênese por vírus	227
5.1	Oncogênese por retrovírus	227
5.2	Pequenos vírus DNA tumorigênicos	228
6	Imunopatologia em infecções víricas	229
6.1	Imunopatologia mediada por imunocomplexos	230
6.2	Imunopatologia mediada por linfócitos T citotóxicos (CTLs).....	231
6.3	Imunopatologia por indução de autoimunidade	231

¹ Colaboraram em seções específicas: Janice Ciacci Zanella (Apoptose por vírus), Luiz Carlos Kreutz (Padrões principais de infecção) e Mariana Sá e Silva (Imunopatologia em infecções víricas).

7	Imunossupressão por vírus	231
7.1	Replicação viral em células envolvidas na resposta imunológica.....	233
7.2	Imunossupressão associada com a ativação do sistema imune	233
7.3	Produtos de monócitos e linfócitos ativados	233
7.4	Proteínas virais	234
8	Bibliografia consultada.....	235

1 Introdução

O termo patogenia – ou patogênese –, aplicado às infecções víricas, refere-se ao conjunto de mecanismos pelos quais os vírus produzem doença em seus hospedeiros (pato = doença, gênese = origem, geração). A definição de doença como sendo qualquer manifestação resultante de alterações da fisiologia do organismo abrange um leque muito amplo de condições. Manifestações patológicas incluem desde aumentos leves da temperatura corporal, alterações de ânimo e apetite, até condições severas que, eventualmente, resultam na morte do hospedeiro. Na maioria das doenças, a patogenia é multifatorial, resultante da alteração de fatores endógenos ou exógenos, e raramente determinadas por um único fator. Com as infecções víricas não é diferente, pois as consequências dependem das interações entre inúmeros fatores do agente e do hospedeiro.

Inicia-se este capítulo ressaltando que infecção viral não é sinônima de doença. Pelo contrário, grande parte das infecções víricas cursa de forma subclínica (assintomática, inaparente), e apenas uma parte resulta em sinais clínicos e/ou sintomas, condição reconhecida como doença. Na verdade, acredita-se que os eventos de doença representem mais uma exceção do que uma regra no contexto geral das infecções víricas.

Grande parte dos sinais clínicos observados nas doenças víricas é consequência da resposta do hospedeiro à injúria celular e tecidual. Por sua vez, essa injúria pode resultar de efeitos diretos ou indiretos da replicação viral ou pode, ainda, ser consequência da resposta imune do hospedeiro contra as células infectadas. De fato, a patogenia de várias doenças víricas está mais intimamente ligada aos mecanismos imunológicos do hospedeiro do que às consequências diretas da replicação viral nos tecidos. Em resumo, a patogenia das infecções víricas é determinada pela combinação dos efeitos diretos e indiretos da replicação viral e das respostas do hospedeiro à infecção.

Os mecanismos pelos quais os vírus produzem doenças em seus hospedeiros podem ser examinados em diferentes níveis. As células são as unidades

fundamentais do organismo, nas quais os vírus se multiplicam. Por isso, as células se constituem nos locais de origem dos eventos patológicos ligados à infecção vírica. A replicação dos vírus, muitas vezes, interfere com mecanismos fisiológicos essenciais da célula hospedeira, por vezes pela alteração das suas funções em benefício da replicação viral. A alteração de processos celulares envolvidos na biossíntese de macromoléculas e na manutenção da homeostase celular, por exemplo, pode resultar em disfunção e até morte celular. Outras vezes, produtos da replicação viral podem ser tóxicos para a célula hospedeira. Essas alterações estão frequentemente envolvidas na origem de processos patológicos observados no organismo. Uma infecção pode resultar em absoluta ausência de efeitos deletérios sobre as células e, conseqüentemente, na ausência de manifestações clínicas; ou pode resultar em efeitos celulares graves, acompanhados de sinais clínicos severos e morte do hospedeiro.

No hospedeiro, a complexidade de interações que pode – ou não – resultar em doença é muito maior e é ainda acrescida da participação dos componentes celulares e humorais da resposta imunológica e de outros sistemas encarregados de manter a homeostasia e fisiologia do organismo. Ao contrário do que se imagina, a ocorrência de doença (condição caracterizada pela manifestação de sinais clínicos e/ou sintomas) no curso de infecções víricas é um evento pouco frequente, considerando-se a totalidade das infecções. Ou seja, a maioria das infecções por vírus não resulta em alterações orgânicas que se manifestem com sinais ou sintomas perceptíveis clinicamente. A ocorrência ou não de doença em uma determinada infecção vírica depende da interação entre inúmeros fatores do agente e do hospedeiro, na qual os mecanismos imunológicos, destinados a manter a integridade e funcionalidade do organismo, desempenham um papel fundamental. A figura 7.1 ilustra esquematicamente a relação entre infecção e doença em nível de célula e de hospedeiro, com as consequências derivadas da replicação nos diferentes níveis. O quadro 7.1 apresenta uma analogia ilustrando os possíveis efeitos da replicação viral nos seus hospedeiros.

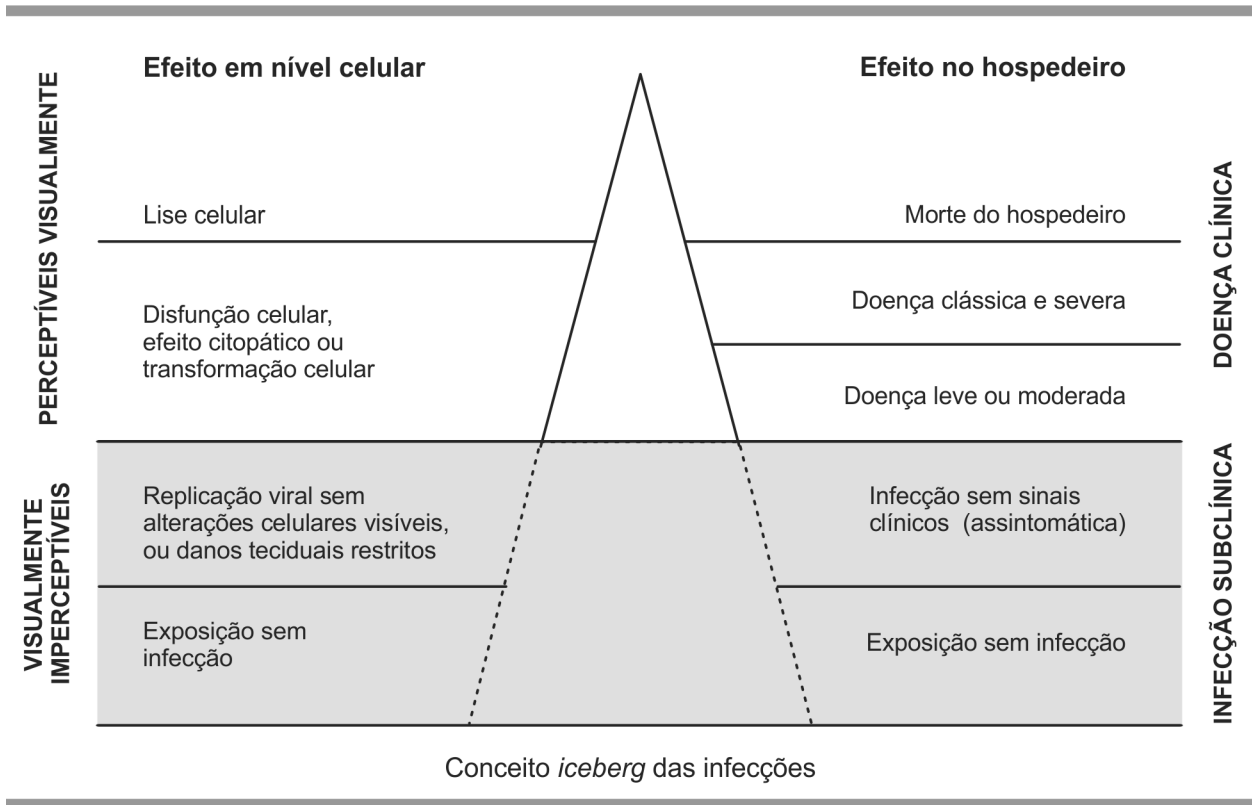


Figura 7.1. O conceito iceberg das infecções víricas. Note que a maioria das infecções víricas não resulta em efeitos perceptíveis em nível de hospedeiro. As manifestações clínicas, quando ocorrem, constituem-se em reflexos da disfunção e patologia em nível celular e tecidual.

1.1 Conceitos básicos

A *patogenicidade* é uma propriedade do agente e se refere à sua capacidade de produzir doença no hospedeiro. Vírus altamente patogênicos produzem doença em uma grande parcela (percentual) dos hospedeiros infectados. Vírus pouco patogênicos produzem doença em uma pequena fração dos hospedeiros que infecta. Como a patogenia das infecções – mecanismo de produção das doenças - depende também das reações do organismo do hospedeiro, a patogenicidade de um vírus acaba sendo modulada por suas interações com o hospedeiro. O termo *virulência*, muitas vezes utilizado como sinônimo de patogenicidade, refere-se ao grau de severidade da doença causada por um agente. Os vírus altamente virulentos causam doença grave, enquanto vírus avirulentos ou pouco virulentos

(atenuados) não causam doença ou causam doença leve, respectivamente. A virulência de um vírus pode ser medida de várias formas, incluindo o percentual de animais que adoece ou morre após inoculação experimental, grau de severidade dos sinais clínicos, nível e intensidade de alterações histológicas, entre outras.

A virulência dos vírus é determinada geneticamente e pode variar entre isolados de uma mesma espécie viral. No entanto, fatores do hospedeiro podem interferir com e modular a virulência desses agentes. Embora em alguns vírus a virulência possa ser mapeada em um ou poucos genes, para a maioria dos vírus essa é uma característica multifatorial, ou seja, determinada por vários produtos gênicos. Em geral, os genes virais envolvidos na virulência podem ser divididos em quatro classes: a) Genes cujos produtos afetam a eficiência replicativa do vírus; b) Produtos

Para melhor entender as interações dos vírus com as células hospedeiras, pode-se reportar à analogia proposta nos Capítulos 1 e 5, que comparava a estrutura e atividade dos vírus às de pens drives de computador. Com essa analogia pode-se também ilustrar as possíveis consequências das infecções víricas, em nível celular e de hospedeiro. Um pen drive fora de um computador não possui atividade alguma. O mesmo vale para os vírus fora de células vivas. São desprovidos de qualquer atividade biológica. Ou seja, ambos são inertes no meio exterior. Consideremos agora a atividade que o pen drive adquire ao ser introduzido num computador ligado, e que possua os programas para rodar os arquivos contidos no pen drive. Ao ser introduzido, o pen drive tem os seus arquivos decodificados pela máquina. A execução desses arquivos pode levar a uma variedade de consequências para o computador, que variam desde ausência total de interferência com o funcionamento da máquina até interferência e danos graves em arquivos e programas. Em casos extremos, pode até resultar em colapso total do sistema operacional do computador. Ou seja, de objeto inerte no meio exterior, o pen drive pode assumir atividade de consequências desastrosas no interior do computador. Essas consequências são derivadas da atividade do computador em decodificar e rodar os programas contidos no arquivo do pen drive. O mesmo vale para os vírus. De estruturas meramente químicas no meio exterior, os vírus podem assumir atividade biológica de grande magnitude e impacto no interior de células vivas. As consequências da replicação viral para as células hospedeiras variam amplamente. A multiplicação de alguns vírus pode resultar em ausência total de danos à fisiologia celular. De fato, alguns vírus se multiplicam nas células hospedeiras sem causar patologias ou alterações perceptíveis. Nesse caso, o vírus cumpre a sua função de reprodução sem afetar a célula. No entanto, a replicação de grande parte dos vírus provoca alterações, de magnitude variável, na fisiologia celular. Nesses casos, o vírus cumpre o seu papel de multiplicação, mas afeta a fisiologia celular. Ou seja, a multiplicação dos vírus – como objetivo primordial de sua existência como seres – pode ser cumprida sem afetar a célula (e existem vários exemplos disso) ou afetando a célula em níveis variáveis de gravidade. Do ponto de vista evolutivo e de conservação das espécies, os vírus que conseguem se multiplicar sem causar danos às células (e aos hospedeiros) parecem ser mais adequados ao seu propósito maior – produção de progênie viável. No entanto, mesmo os vírus que causam danos celulares e doença nos hospedeiros também conseguem cumprir esse papel, porém a um custo maior para os hospedeiros.

Quadro 7.1. Consequências das interações entre os vírus e as células hospedeiras - uma analogia.

gênicos que influenciam a capacidade do vírus se disseminar no hospedeiro; c) Produtos virais que se contrapõem à resposta imunológica do hospedeiro; e d) Produtos virais tóxicos para a

célula e/ou hospedeiro. Muitos genes virais podem se enquadrar em mais de uma classe, afetando a virulência de mais de uma forma. Ou seja, a virulência de um agente pode ser determinada pela combinação da função de produtos de mais de um dessas classes.

A identificação dos genes responsáveis por ou envolvidos na determinação da virulência dos vírus de humanos e animais é um dos maiores desafios da virologia, pois pode permitir a manipulação genética desses agentes com fins vacinais e/ou terapêuticos. No entanto, essa nem sempre é uma tarefa fácil, pela complexidade das interações vírus-célula, falta de sistemas apropriados ou de modelos animais adequados e pela dificuldade de se estudar virulência em cultivos celulares.

O termo *susceptibilidade* se refere às condições oferecidas pelo hospedeiro para a ocorrência da infecção e doença. Por outro lado, *resistência* é a oposição oferecida pelo hospedeiro à instalação da infecção. A susceptibilidade e resistência de um hospedeiro a um vírus são determinadas geneticamente e podem variar entre indivíduos de uma mesma espécie, de acordo com fatores como: raça, idade, sexo, condição corporal, estado fisiológico etc. A resistência à infecção pode ser devida a mecanismos naturais (resistência natural ou inata) ou adquiridos (resistência adquirida ou adaptativa). O termo *imunidade* é muito utilizado para designar a resistência, principalmente a resistência adquirida. O termo *refratariedade* se refere a um grau de resistência absoluta a um determinado agente, propriedade que é uma característica da espécie animal, e não do indivíduo.

O *tropismo* é a predileção de um vírus por determinadas células, tecidos ou órgãos e pode ser determinado por um ou mais fatores celulares necessários para a replicação viral. O principal fator determinante do tropismo, que possui influência direta no padrão de distribuição e localização das infecções, é a presença de receptores específicos para o vírus na membrana plasmática das células-alvo. Maiores detalhes sobre os mecanismos responsáveis pelo tropismo celular e tecidual dos vírus serão abordados ao longo do texto.

2 Patologia em nível celular

A compreensão da patogenia das doenças víricas depende do conhecimento dos mecanismos envolvidos em diferentes níveis. Os vírus necessitam das macromoléculas e de processos biossintéticos da célula hospedeira para se multiplicar. As interações entre o vírus e os componentes celulares são complexas e, muitas vezes, resultam em alterações da fisiologia celular, podendo levar à disfunção, injúria e até mesmo à morte da célula. As patologias celulares associadas com a replicação viral se constituem em um dos principais mecanismos de produção das doenças. Em nível celular, as infecções víricas podem resultar em uma variedade de condições, a saber: a) Infecção não-produtiva, com bloqueio em uma das etapas intracelulares da replicação, seguida ou não de injúria e morte celular; b) Estabelecimento de infecção latente, com limitada expressão gênica viral e persistência do genoma viral na célula hospedeira; c) Infecção produtiva, com produção de progênie viral infecciosa, acompanhada de patologia ou morte celular; d) Infecção produtiva persistente, em que a célula sobrevive e segue produzindo vírus em níveis baixos por longos períodos e, até mesmo, indefinidamente; e f) Oncogênese, seja pela incorporação de oncogenes virais na genoma da célula hospedeira, seja por alterações na expressão de genes celulares encarregados do controle do ciclo celular.

2.1 Interações dos vírus com as células

A maioria das alterações da fisiologia celular resultantes da replicação viral deve-se à efeitos secundários das interações entre os produtos virais e componentes celulares, interações estas que são necessárias para a multiplicação dos vírus. Os efeitos tóxicos específicos de alguns produtos virais e o acúmulo excessivo de proteínas e ácidos nucleicos virais também podem levar à injúria celular.

As interações que resultam em alterações na fisiologia celular podem ocorrer em qualquer etapa

do ciclo replicativo. Por exemplo, a penetração dos adenovírus em células de cultivo é acompanhada por despreendimento das células da superfície de contato. Esse evento deve-se à ligação da proteína *penton* dos vírions às moléculas de integrinas da membrana das células. Essa ligação altera as interações das integrinas com outras proteínas da membrana celular, necessárias para a aderência das células à superfície do frasco. Outro exemplo: a proteína M2 dos vírus da influenza produz canais iônicos na membrana dos endossomos durante o processo de internalização do vírus, através dos quais prótons H^+ penetram para o interior das vesículas endossômicas, acidificando o pH e facilitando o processo de fusão/penetração e desnudamento do nucleocapsídeo. No entanto, as possíveis consequências desse evento para a fisiologia celular são desconhecidas.

Alguns vírus interferem com os mecanismos de transcrição, processamento (*splicing*) e transporte de RNA mensageiros (mRNA) celulares, estratégias que visam a favorecer a tradução dos mRNA virais. Os adenovírus e herpesvírus inibem a maturação e a exportação de mRNA celulares para o citoplasma; os vírus da influenza provocam a clivagem de mRNA celulares para utilizar a extremidade 5' com *cap* para a síntese de seus mRNA. Produtos dos vírus da influenza, herpesvírus e poxvírus promovem a degradação de mRNA celulares (Tabela 7.1).

Outros vírus alteram a especificidade ou subvertem a maquinaria celular de tradução para a produção de suas proteínas, em detrimento das proteínas celulares. A inibição da tradução de mRNA celulares, e não de mRNA virais, é uma forma de subversão utilizada pelos vírus para favorecer a síntese de suas proteínas. Esses mecanismos são utilizados por vários vírus, incluindo o vírus da estomatite vesicular (VSV), o poliovírus, o vírus da febre aftosa (FMDV), os adenovírus, entre outros. Essa interferência pode ter efeitos deletérios para as células hospedeiras, que têm a sua síntese proteica reduzida ou mesmo suprimida.

A inibição da síntese de DNA celular é outro mecanismo observado na replicação de vírus RNA

e DNA. Essa inibição pode proporcionar uma disponibilidade maior de precursores (nucleotídeos), proteínas e estruturas celulares para a síntese dos ácidos nucleicos virais e replicação do genoma. É possível também que a inibição da síntese de DNA celular, em alguns casos, seja uma mera consequência da inibição da síntese proteica da célula hospedeira pelo vírus.

Por outro lado, alguns vírus (poliomavírus, papilomavírus e adenovírus) estimulam as células a entrar em fase S, com ativação da síntese de DNA e subsequente divisão celular. Essa estratégia tem como finalidade estimular a célula a fornecer condições e substratos (nucleotídeos, enzimas replicativas e fatores de replicação) necessários à replicação do genoma viral. Como consequência, a célula hospedeira passa a oferecer as condições necessárias à replicação viral. Essa interferência com a regulação do ciclo celular, algumas vezes, pode levar à transformação neoplásica das células e o desenvolvimento de tumores.

A apoptose – ou morte celular programada – é um mecanismo de morte celular em resposta a vários estímulos, inclusive algumas infecções víricas. Tem sido demonstrado que vários vírus são capazes de desencadear a cascata de reações que leva à apoptose da célula hospedeira. Por outro lado, vários vírus possuem produtos que inibem ou retardam a apoptose, prolongando, assim, a vida da célula e permitindo a conclusão do seu ciclo replicativo e produção de progênie.

Proteínas virais podem também interferir com mecanismos celulares de modificação, localização e maturação de proteínas, podendo resultar em patologia celular. As glicoproteínas do envelope, em especial, são alvos de extensivas modificações pós-tradução, maturação e transporte por mecanismos celulares, e a sua abundância pode interferir com os processos celulares de processamento de proteínas endógenas.

A alteração da estrutura de membranas celulares, resultando em fusão e/ou alteração da permeabilidade, também é um efeito da replicação de vários vírus. Diversos vírus com envelope possuem glicoproteínas que são necessárias para promover

a fusão do envelope com a membrana celular, permitindo a sua penetração na célula hospedeira. A expressão dessas proteínas em células infectadas pode resultar em fusão entre células adjacentes, resultando na formação de massas citoplasmáticas multinucleadas denominadas sincícios. A fusão entre células vizinhas também é possível pela ação direta das glicoproteínas virais no processo de penetração. A fusão celular é uma forma de citopatologia produzida por vírus, mas também pode ser considerada uma forma de disseminação do vírus entre células.

As proteínas codificadas por alguns vírus produzem um aumento na permeabilidade da membrana plasmática da célula infectada. Em decorrência disso, o aumento da concentração de íons sódio na célula pode favorecer a tradução de mRNA virais. Então, para esses vírus, o aumento da permeabilidade da membrana pode favorecer a síntese preferencial de proteínas virais.

A infecção por diversos vírus pode provocar a desorganização ou mesmo a ruptura do citoesqueleto da célula hospedeira. Uma redução na quantidade de filamentos de actina tem sido observada na infecção pelo vírus do herpes simplex humano (HSV), vírus da cinomose (CDV) e VSV, entre outros. As consequências da desorganização do citoesqueleto não são bem claras, mas provavelmente possuem relação com alterações morfológicas observadas em células infectadas. É provável que as alterações na estrutura e função do citoesqueleto sejam efeitos secundários da replicação viral e da interferência do vírus com outras funções celulares.

A replicação de alguns vírus resulta na formação de estruturas com morfologia mais ou menos definidas no citoplasma ou no núcleo da célula infectada. Essas estruturas são denominadas genericamente “corpúsculos de inclusão” e são formadas pelo acúmulo de complexos de transcrição e replicação, produtos intermediários da replicação, proteínas estruturais e não-estruturais, capsídeos, nucleocapsídeos e vírions em determinados locais da célula. A localização dos corpúsculos de inclusão reflete o local de

replicação do respectivo vírus. Os corpúsculos de Negri são formados no citoplasma de neurônios infectados pelo vírus da raiva; os corpúsculos citoplasmáticos de Lenz são característicos da infecção pelo CDV. A replicação dos reovírus é acompanhada da formação de grandes estruturas citoplasmáticas denominadas virossomos, que podem ocupar grande parte do citoplasma. Os virossomos são acúmulos de ácidos nucleicos e proteínas virais onde ocorrem os mecanismos de replicação do genoma e montagem das partículas víricas. A replicação dos herpesvírus neuropatogênicos (herpesvírus bovino tipo 5 [BoHV-5], vírus da doença de Aujeszky [PRV]) resulta na formação de corpúsculos nucleares em neurônios do sistema nervoso central (SNC). A presença de corpúsculos de inclusão tem sido utilizada no diagnóstico histopatológico de algumas viroses, pela facilidade de observação e pelas suas características tintoriais (podem ser basofílicos ou acidofílicos).

Pelo exposto, fica evidente que as interações entre os produtos virais e os componentes celulares durante o ciclo replicativo dos vírus são extremamente complexas e podem resultar em uma variedade de alterações da fisiologia celular. Grande parte dessas alterações foi investigada e caracterizada em células de cultivo. Consequentemente, as informações provenientes desses estudos devem ser analisadas com cautela. Não obstante, é possível que grande parte das alterações observadas *in vitro* ocorra também *in vivo*. É altamente provável também que as interações entre os vírus e as células sejam ainda mais complexas no hospedeiro, pela participação de inúmeros componentes que estão ausentes nos frascos de cultivo. Nesse sentido, os componentes celulares e humorais do sistema imunológico (citocinas e anticorpos) de outros sistemas de defesa – e também do sistema endócrino do hospedeiro – certamente possuem participação importante nas interações dos hospedeiros com esses agentes invasores. Exemplos de proteínas virais que interferem com mecanismos específicos das células hospedeiras estão apresentados na tabela 7.1.

2.2 Efeitos da replicação viral nas células hospedeiras

A replicação dos vírus nas células hospedeiras resulta, frequentemente, em alterações na fisiologia celular, tanto pela interferência com processos metabólicos e estruturas celulares quanto pela ação tóxica de produtos da replicação viral. Em particular, a interferência com a síntese de macromoléculas pode afetar negativamente a fisiologia celular e, com frequência, resulta em patologia. Essas alterações podem ser detectadas visual ou bioquimicamente, e tem sido mais caracterizadas com detalhes em células de cultivo. As alterações morfológicas, associadas com a replicação de vírus em células de cultivo, são denominadas genericamente efeito citopático ou citopatogênico (ECP).

Como cada grupo ou família de vírus pode afetar funções e mecanismos celulares diferentes, o tipo de ECP produzido também é característico de cada espécie, família ou grupo de vírus. A patologia mais extrema é a *lise* ou desintegração/destruição celular, e os vírus que a induzem são denominados *citolíticos*. A lise celular é caracterizada pela morte e desintegração celular, frequentemente devida à absorção excessiva de líquido extracelular. Alguns vírus produzem alterações morfológicas, como *citomegalia* ou *arredondamento* celular. A citomegalia pode ser devida à absorção de líquido, enquanto o arredondamento é geralmente consequência de alterações na estrutura e função das fibras do citoesqueleto. Alterações no citoesqueleto também resultam em *desprendimento* das células do substrato (superfície do frasco ou placa), efeito que pode ocorrer em estágios avançados de patologia celular, por mecanismos diversos. Os vírus que possuem glicoproteínas fusogênicas no envelope promovem fusão celular, com a formação de células gigantes multinucleadas, denominadas *sincícios*. Células fusionadas possuem vida curta e eventualmente sofrem lise. A formação de *vacúolos* é outro tipo de ECP produzido por vírus que replicam no citoplasma. *Corpúsculos de inclusão* citoplasmáticos ou nucleares também são formados como resultado da replicação de alguns vírus e podem ser observados sob microscopia ótica.

Tabela 7.1. Proteínas virais responsáveis por efeitos específicos sobre mecanismos e estruturas das células hospedeiras

Vírus	Proteína(s)	Efeito	Alvo
Poliovírus	2A ^{pro}	Inibição da tradução cap-dependente	eIF-4G
	2A, 3A	Inibição do tráfego protéico RER-Golgi	Desconhecido
	2B, 2C	Proliferação de vesículas membranosas	Desconhecido
	Desconhecida	Alteração do mecanismo da MAP4	MAP4
	3C	Inibição da transcrição	Tbp, Complexo Tfflc
Vírus Sindbis	Desconhecida	Aumento da permeabilidade da membrana plasmática	Na, K-ATPase?
Paramixovírus	F	Fusão entre células – formação de sincícios	Membrana plasmática
Adenovírus	E1B-55K, E4-34K	Bloqueio na acumulação de mRNAs celulares no citoplasma	Proteína celular envolvida no transporte de mRNA
	Desconhecida	Inibição da tradução cap-dependente	eIF-4E
Herpesvírus	Produto do gene <i>vhs</i> (ribonuclease)	Desmontagem dos polissomas	mRNA celular
Vírus do herpes simplex	ICP 27	Inibição do transporte e processamento de mRNA celular	Desconhecido
Vários vírus	Desconhecida	Despolimerização do citoesqueleto	Filamentos de actina.

Fonte: adaptada de Flint et al. (2000).

Embora a lise celular seja o evento mais chamativo e fácil para explicar as patologias induzidas pelos vírus nos seus hospedeiros, certamente não se constitui no único mecanismo responsável pela produção das doenças. Vírus absolutamente não-citolíticos também podem causar patologias severas, e até a morte do hospedeiro. Nesse sentido, é muito provável que outras formas de citopatologia – que não necessariamente a lise celular ou alterações morfológicamente perceptíveis – também possam ser responsáveis por patologias observadas em animais doentes. Acredita-se que parte das patologias observadas em doenças causadas por vírus não-citopáticos (que não produzem citopatologia em células de cultivo) sejam consequências da resposta imune do hospedeiro.

Um resumo dos mecanismos potencialmente envolvidos na disfunção e injúria celular durante as infecções víricas está apresentado na figura 7.2.

2.3 Apoptose por vírus

Apoptose ou morte celular programada é um processo bioquímico que funciona como uma cascata que leva à morte ou ao “suicídio celular”. Esse mecanismo ocorre naturalmente durante o desenvolvimento embrionário e fetal, manutenção da imunidade e da homeostase em organismos multinucleados. Muitos vírus interferem no processo de apoptose da célula hospedeira, alterando reações e componentes-chave desse processo. Produtos de diferentes vírus promovem ou inibem a apoptose através de diversos mecanismos de ação. É óbvio que os vírus se beneficiam ao evitar a apoptose, pois isso permite a sobrevivência da célula até que o ciclo replicativo seja concluído. Porém, em alguns casos, a ocorrência de apoptose é vantajosa para o vírus. Em tais casos, a formação de corpos apoptóticos, contendo vírus, resulta em fagocitose dessas estruturas e liberação do vírus no fluido extracelular, o que favorece a sua disseminação.

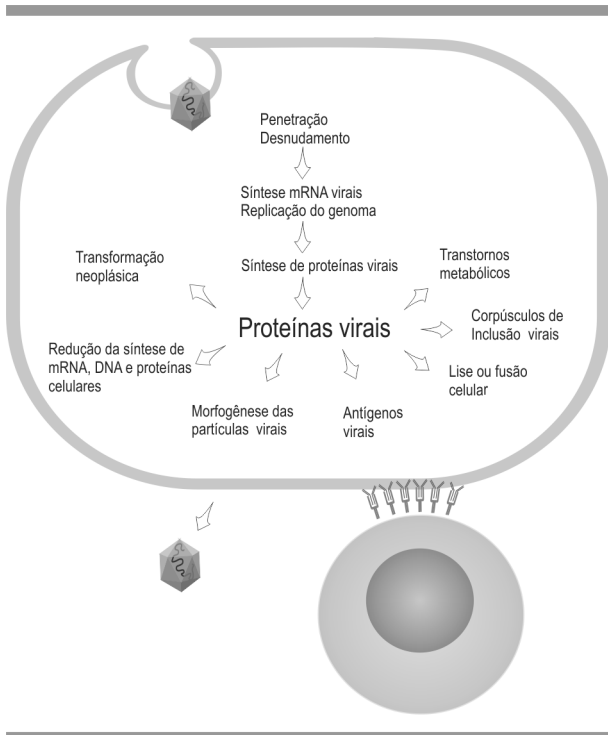


Figura 7.2. Mecanismos potenciais pelos quais os vírus causam injúria celular (adaptado de Kumar et al. 2010).

Os adenovírus, vírus da peste suína africana (ASFV), vírus da anemia infecciosa das galinhas (CAV) e os vírus da peste suína clássica (CSFV) são exemplos de vírus que expressam proteínas indutoras da apoptose. Proteínas que inibem a apoptose também são produzidas pelos adenovírus e ASFV e pelos vírus da vaccínia, herpesvírus bovino tipo-4 (BoHV-4), herpesvírus equino (EHV), vírus da doença de Marek, dentre outros.

3 Patogenia em nível de hospedeiro

Os resultados das infecções víricas em nível de hospedeiro dependem de vários fatores, a saber: a) Capacidade de o vírus penetrar em um hospedeiro suscetível pela via adequada; b) Realizar replicação primária em tecidos próximos ao local de entrada; c) Escapar dos mecanismos naturais de defesa do organismo; d) Disseminar-se para os tecidos e órgãos-alvo; e) Replicar eficientemente nesses tecidos; e f) Produzir ou não injúria tecidual

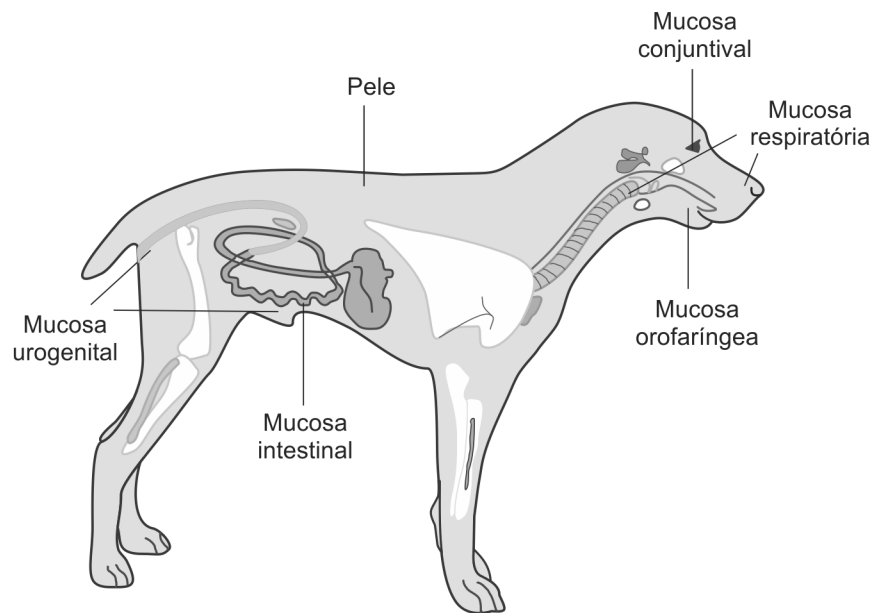
(provocar patologia celular e tecidual). Embora os vírus apresentem uma diversidade muito grande e participem de interações de especificidade e complexidade diferentes com os seus hospedeiros, algumas etapas da patogenia parecem ser comuns à maioria das infecções víricas. A seguir, serão abordadas essas etapas.

3.1 Penetração e replicação primária

O estabelecimento da infecção no hospedeiro depende da penetração e replicação do vírus em células próximas aos locais de penetração. Essa multiplicação viral – denominada replicação primária – é necessária para a amplificação do agente, de modo a superar as barreiras impostas pela resposta inata do hospedeiro. A replicação primária geralmente ocorre no próprio local de penetração, em tecidos próximos ou nos linfonodos regionais. Em geral, os vírus podem utilizar mais de uma via para penetrar nos seus hospedeiros. As principais vias de penetração de vírus nos animais estão ilustradas na figura 7.3 e serão apresentadas a seguir.

3.1.1 Pele e mucosas superficiais

A pele se constitui em uma importante barreira para a penetração de vírus, pois a sua camada externa é formada por células mortas, cobertas por um estrato queratinizado, e não suporta a replicação viral. Além disso, a sua superfície é seca, levemente ácida e possui uma flora bacteriana permanente/residente que atua como uma barreira natural. No entanto, soluções de continuidade – mesmo imperceptíveis – provocadas por abrasões, pequenas incisões ou puncturas podem permitir a penetração e instalação de vários vírus. Dentre os vírus que podem penetrar através da pele semi-integra, incluem-se os papilomavírus, alguns poxvírus e herpesvírus. Esses vírus são geralmente transmitidos por contato direto ou indireto, ou também mecanicamente por insetos. Se a penetração for superficial, a replicação é geralmente limitada ao



Fonte: www.bakerinstitute.vet.cornell.edu.

Figura 7.3. Vias de penetração de vírus em seus hospedeiros.

sítio de penetração, pois a epiderme é desprovida de vasos sanguíneos e linfáticos que podem servir para disseminar a infecção. No entanto, a infecção de camadas mais profundas da derme pode levar à disseminação sanguínea, pois essa camada é altamente vascularizada (Figura 7.4A). Em especial, os vírus que são transmitidos por insetos hematófagos (alfavírus, flavivírus, bunivírus, alguns rabdovírus e orbivírus) ou por procedimentos iatrogênicos (retrovírus e hepadnavírus) podem alcançar as camadas mais internas e encontrar condições propícias para a sua replicação primária. A abundância de vasos sanguíneos e linfáticos na derme e em camadas mais internas oferece condições para a disseminação desses agentes a partir do sítio primário de replicação. Após a replicação primária no tecido dérmico ou subdérmico, os vírions podem se disseminar para os linfonodos regionais no interior de células fagocíticas ou livres na linfa e/ou sangue. Os herpesvírus invadem terminações nervosas localizadas nesses locais e são transportados ao longo dos axônios ou dentritos até o corpo dos neurônios. O transporte dos herpesvírus por fibras nervosas será abordado na seção referente à disseminação nervosa.

Aparentemente, as membranas mucosas superficiais poderiam se constituir em uma barreira menos eficiente para impedir a penetração viral. Ainda assim, são recobertas por uma camada de muco que, pela sua natureza viscosa e pela presença de IgA secretória, podem dificultar a penetração dos vírus. Os herpesvírus parecem ser capazes de penetrar em mucosas intactas para iniciar a infecção, embora a ocorrência de lesões certamente favoreça a instalação da infecção.

Determinados vírus são introduzidos através da pele diretamente no tecido subcutâneo ou mesmo no tecido muscular. O vírus da raiva é inoculado profundamente pela mordedura de animais infectados; os arenavírus também são transmitidos entre os roedores silvestres por mordeduras; o herpesvírus símio B e o vírus da imunodeficiência felina (FIV) também podem ser transmitidos por mordeduras. Vários vírus penetram através da pele e atingem tecidos subdérmicos ou musculares por meio de agulhas hipodérmicas, material cirúrgico, transfusões sanguíneas, transmissão denominada iatrogênica. Essa inoculação profunda facilita ainda mais a replicação primária e o estabelecimento da infecção.

Tabela 7.2. Vírus animais que penetram no hospedeiro através da pele ou de superfícies mucosas

Via de penetração	Vírus
Pequenas lesões (puncturas, abrasões)	<ul style="list-style-type: none"> – Papilomavírus de várias espécies; – Herpesvírus de várias espécies; – Poxvírus de bovinos, suínos e ovinos; vírus da estomatite papular bovina; poxvírus aviários; – Vírus da doença vesicular de suínos; – Vírus da estomatite vesicular (VSV).
Picada de insetos (transmissão mecânica)	<ul style="list-style-type: none"> – Vários poxvírus (mixomavírus, poxvírus suíno, poxvírus aviários); – Alguns retrovírus (vírus da anemia infecciosa equina [EIAV], vírus da leucose bovina [BLV]); – VSV.
Picada de insetos (transmissão biológica)	<ul style="list-style-type: none"> – Vírus da peste suína africana (ASFV); – Vírus da língua azul (BTV); – VSV, outros rbdovírus; – Vírus da febre do vale Rift (RVFV), outros bunivírus; – Todos os alfavírus; – Vírus do gênero flavivírus.
Mordeduras de vertebrados	<ul style="list-style-type: none"> – Vírus da imunodeficiência felina (FIV); – Vírus da raiva (RabV); – Arenavírus (entre roedores); – Herpesvírus símio B.
Transmissão iatrogênica	<ul style="list-style-type: none"> – Papilomavírus de várias espécies animais; – Retrovírus (BLV, EIAV); – Vírus da diarreia viral bovina (BVDV), vírus da peste suína clássica (CSFV).
Contato com a conjuntiva	<ul style="list-style-type: none"> – Herpesvírus bovino tipo 1 (BoHV-1), herpesvírus equino 1 (EHV-1); – Adenovírus canino tipos 1 e 2 (CAAdV-1, CAAdV-2).

Fonte: adaptada de Murphy et al. (1999).

Alguns vírus penetram no organismo pela mucosa conjuntival e podem estar associados com conjuntivite ou, até mesmo, com infecções sistêmicas. Os adenovírus caninos tipos 1 e 2 (CAAdV-1; CAAdV-2) podem penetrar por essa via; o herpesvírus bovino tipo 1 (BoHV-1) pode causar conjuntivite pela infecção direta da conjuntiva ou por contaminação a partir da cavidade nasal.

Os principais vírus de animais que penetram nos seus hospedeiros através da pele e mucosas superficiais estão apresentados na tabela 7.2.

3.1.2 Trato respiratório

A mucosa do trato respiratório provavelmente se constitui na principal via de penetração

de vírus (também de outros patógenos), devido à sua grande superfície e à grande quantidade de ar inspirado, potencialmente contendo agentes infecciosos. Não obstante, o sistema respiratório possui barreiras que limitam ou reduzem as chances de os vírus presentes no ar inspirado conseguirem atingir e penetrar nas células epiteliais. As vias aéreas superiores e inferiores contêm um epitélio ciliado recoberto com muco, cuja função é reter e, eventualmente, expulsar as partículas inaladas. Além de reter as partículas víricas, o muco pode conter IgAs específicas, que podem neutralizar a infectividade dos vírus. Os alvéolos são desprovidos dessas defesas, porém possuem macrófagos residentes encarregados de fagocitar e digerir partículas exógenas. Além disso, a temperatura nas vias aéreas superiores é, aproximadamente,

3 a 5°C inferior à temperatura corporal, o que pode restringir a replicação de alguns vírus. Por isso, os vírus incapazes de replicar à temperatura corporal (exemplo: rinovírus) replicam somente no trato respiratório superior. Já os vírus capazes de replicar sob temperatura corporal podem causar infecção no trato respiratório inferior.

Os vírus geralmente penetram no trato respiratório veiculados por aerossóis produzidos por expectorações (tosse e espirro) ou pelo contato nasal com fômites contaminados. O hábito investigativo olfatório de várias espécies animais se constitui em um fator de risco que favorece as infecções da mucosa nasal e do focinho. A maioria dos vírus que penetra por essa via realiza a replicação primária em células epiteliais das vias respiratórias; alguns podem replicar em macrófagos livres no lúmen respiratório ou em espaços subepiteliais. A replicação dos vírus que penetram pelas vias aéreas pode ficar

restrita ao epitélio respiratório ou se disseminar para outros tecidos e órgãos. Ou seja, os vírus que penetram pelo trato respiratório podem produzir infecções localizadas ou disseminadas (Tabela 7.3). Os tecidos subjacentes ao epitélio respiratório possuem vasos linfáticos e sanguíneos que facilitam a disseminação dos vírus até os órgãos linfoides secundários e daí para o sangue (Figura 7.4B).

3.1.3 Orofaringe e trato digestivo

A mucosa do trato digestivo, desde a orofaringe até os segmentos finais do intestino, pode se constituir em local de penetração para vários vírus, que produzem tanto infecções localizadas quanto sistêmicas. Os vírus adquiridos pela ingestão de alimentos ou água contaminada ou pelo contato oral com fômites podem ser deglutidos e alcançar

Tabela 7.3. Principais vírus que penetram pelo trato respiratório para iniciar a infecção do hospedeiro

	Família	Vírus
Produzem doença respiratória ou localizada	<i>Herpesviridae</i>	Herpesvírus de várias espécies.
	<i>Adenoviridae</i>	Adenovírus de várias espécies.
	<i>Paramyxoviridae</i>	Vírus da parainfluenza (PIVs) e vírus respiratórios sinciciais (RSVs).
	<i>Orthomyxoviridae</i>	Vírus da influenza suína e equina.
	<i>Coronaviridae</i>	Vírus da bronquite infecciosa das galinhas (IBDV).
	<i>Picornaviridae</i>	Vírus da febre aftosa (FMDV); rinovírus de várias espécies.
	<i>Caliciviridae</i>	Calicivírus felino (FCV).
Produzem doença sistêmica	<i>Herpesviridae</i>	Vírus da doença de Aujeszky (PRV), vírus da doença de Marek, vírus da febre catarral maligna (MCFV).
	<i>Paramyxoviridae</i>	Vírus da cinomose (CDV), vírus da peste bovina (rinderpest).
	<i>Orthomyxoviridae</i>	Vírus da influenza aviária (AIV).
	<i>Flaviviridae</i>	Vírus da diarreia viral bovina (BVDV)*; vírus da peste suína clássica (CSFV).

* O BVDV pode também causar doença respiratória.

Fonte: adaptada de Murphy et al. (1999).

o estômago e intestinos ou, ainda, podem infectar as células superficiais da orofaringe. Os vírus que replicam na orofaringe podem ser deglutidos ou podem se disseminar sistemicamente pela via hematológica. Os rotavírus, coronavírus, calicivírus e muitos enterovírus produzem infecções localizadas no intestino delgado; o parvovírus canino penetra na mucosa da orofaringe e, por via hematológica, atinge o epitélio intestinal, onde replica e provoca distúrbios celulares que resultam em doença; o vírus da diarreia viral bovina (BVDV) pode penetrar na mucosa da orofaringe e se disseminar sistemicamente. Alguns vírus podem penetrar através da mucosa intestinal e causar doença sistêmica, como adenovírus de aves e de mamíferos, além de alguns enterovírus.

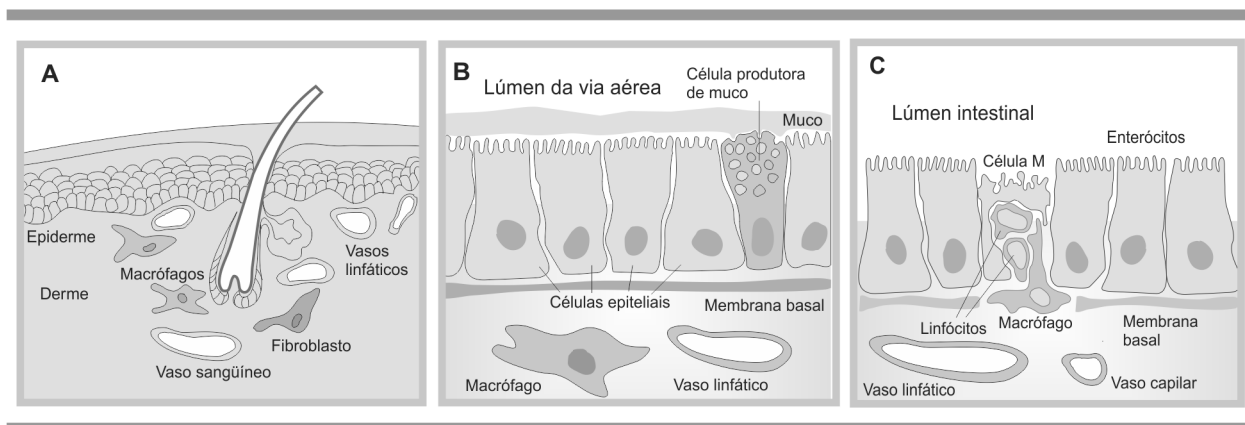
O trato digestivo apresenta várias barreiras que restringem ou dificultam a infecção por determinados vírus. O pH ácido do estômago, a alcalinidade do intestino delgado, as enzimas digestivas presentes na saliva e no suco pancreático e as enzimas lipolíticas presentes na bile são nocivos à infectividade de muitos vírus, reduzindo assim o número de vírus que são capazes de infectar o hospedeiro por essa via.

Como regra, os vírus não-envelopados são mais resistentes ao pH ácido do estômago. Exceções incluem os rinovírus e o FMDV (picornavírus), que são lábeis sob pH ácido e não resistem ao pH do

estômago. Embora sejam sensíveis ao pH baixo e à ação da bile, os coronavírus de várias espécies animais resistem às condições do estômago e intestino e podem estabelecer infecções intestinais. Em geral, os vírus que causam infecções intestinais, como os rotavírus, calicivírus e enterovírus, são resistentes ao pH baixo e à ação da bile e, por isso, podem penetrar a partir do lúmen intestinal.

As enzimas proteolíticas presentes no lúmen intestinal podem também favorecer a infecção por alguns vírus, pela clivagem e ativação de proteínas da superfície dos vírions que são envolvidas na penetração do vírus na célula hospedeira. Como exemplos, citam-se: a tripsina, pancreatina e elastina, que aumentam a infectividade dos rotavírus; e outras enzimas que ativam os processos de penetração dos reovírus e de alguns coronavírus. Enzimas presentes em secreções respiratórias também têm sido envolvidas na ativação de proteínas de fusão dos paramixovírus.

Os vírus associados com gastroenterite podem infectar uma variedade de células do trato gastrointestinal. Os adenovírus, rotavírus, calicivírus e coronavírus infectam predominantemente enterócitos maduros quiescentes. Outros vírus possuem tropismo por células das criptas que estão em divisão (parvovírus) ou por células epiteliais especializadas, como as células M (poliovírus e reovírus). As células M podem também capturar



Fonte: adaptada de Flint et al., (2000).

Figura 7.4. Estrutura do epitélio e tecidos subjacentes dos principais locais de penetração de vírus nos hospedeiros. A) Pele e tecido subcutâneo; B) Epitélio do trato respiratório; C) Epitélio do trato digestivo (intestino).

víriões no lúmen intestinal e transportá-los para células mononucleares adjacentes, onde ocorrerá a replicação primária (Figura 7.4C).

Dentre os vírus animais que penetram pelo trato digestivo e estão associados com diarreia, incluem-se os parvovírus (canino e felino), os rotavírus de várias espécies, os coronavírus entéricos, os astrovírus e os calicivírus. Outros vírus penetram pelo trato digestivo e estão associados com doença disseminada, geralmente sem diarreia, como os adenovírus de várias espécies, os enterovírus, o vírus do exantema vesicular de suínos, entre outros. Estes vírus utilizam o epitélio intestinal para a replicação primária e amplificação, de onde ganham acesso ao sistema linfático e sanguíneo (Figura 7.4C).

3.1.4 Mucosa urogenital

A mucosa do trato genital da fêmea pode servir de local de penetração tanto para vírus sistêmicos, que são excretados no sêmen, quanto para vírus que produzem infecções localizadas no trato genital masculino. No primeiro caso, a transmissão pode ser pela monta natural ou pela inseminação artificial, já que os vírus encontram condições ideais de sobrevivência em sêmen industrializado. Os herpesvírus de várias espécies animais podem ser transmitidos pelo sêmen e/ou pela cópula; o vírus da síndrome respiratória e reprodutiva dos suínos (PRRSV) foi amplamente disseminado pela inseminação artificial; a monta natural é uma importante forma de transmissão do vírus da arterite viral equina (EAV). Os papilomavírus que causam lesões genitais também podem ser transmitidos pela cópula, por causa do contato entre as mucosas. Embora o BoHV-1 possa ser excretado pelo sêmen durante a infecção aguda respiratória, a transmissão venérea desse vírus está mais frequentemente associada com a infecção genital (balanopostite).

Os tecidos submucosos são altamente irrigados e fornecem condições propícias para a disseminação dos vírus pela linfa ou pelo sangue para os linfo-

nodos regionais ou para tecidos mais distantes. As terminações nervosas, localizadas na submucosa, constituem-se em alvos para a penetração pelos herpesvírus, que são, então, transportados até gânglios nervosos regionais.

Embora com menor frequência, fêmeas que desenvolvem infecções genitais também podem transmitir o vírus para o macho durante a cópula, o que favorece a disseminação do agente, pois o macho infectado pode transmitir o agente para outras fêmeas.

3.2 Infecções localizadas *versus* infecções disseminadas (ou sistêmicas)

Os padrões de distribuição e envolvimento de diferentes órgãos e tecidos variam amplamente com os vírus e estão intimamente associados com a biologia do agente, sendo dependentes de suas interações com o hospedeiro. Alguns vírus produzem infecções localizadas, geralmente limitadas às proximidades dos sítios de penetração e replicação primária. Esse padrão de infecção é característico dos vírus respiratórios (rinovírus, vírus da influenza e parainfluenza), gastrintestinais (coronavírus e rotavírus) e de alguns vírus que infectam a derme e epiderme (papilomavírus, alguns poxvírus, vírus da mamilite herpética [BoHV-2]). Essas infecções estão geralmente limitadas ao epitélio, mas a penetração e envolvimento de tecidos subjacentes e disseminação sistêmica podem ocasionalmente ocorrer. As infecções que se restringem aos sítios de replicação primária e suas proximidades são ditas *localizadas*.

Outros vírus são capazes de se disseminar a longas distâncias pelo sangue ou pela linfa e produzir infecções em órgãos específicos ou infecções generalizadas. Exemplos incluem o CDV, os parvovírus canino (CPV) e felino (FPLV), o BVDV, os retrovírus, entre outros. As infecções que se estendem além dos sítios de replicação primária são chamadas de *disseminadas*, e as que atingem vários órgãos ou sistemas são denominadas *sistêmicas* ou *generalizadas*.

3.2.1 Disseminação local

Após a replicação primária, muitos vírus se disseminam localmente pela transmissão entre células vizinhas. Essa forma de transmissão, no entanto, não permite uma disseminação a longas distâncias, e essas infecções são geralmente controladas pela resposta imune do hospedeiro. Os vírus que penetram na mucosa respiratória ou digestiva e que são liberados pela superfície apical de células epiteliais podem ser transportados por fluidos ou pelo muco e se disseminar rapidamente pelo lúmen do órgão. A replicação de muitos desses vírus fica restrita ao epitélio, com nenhuma ou pouca invasão dos tecidos subjacentes. Paralelamente, os vírions podem ser transportados até os linfonodos regionais, livres na linfa ou no interior de células fagocíticas. Esta é geralmente a primeira etapa na disseminação das infecções sistêmicas. Em geral, os vírus que são liberados apenas na superfície apical das células epiteliais tendem a ficar restritos localmente, enquanto aqueles que são liberados também pela superfície basolateral são mais prováveis de produzirem infecções sistêmicas.

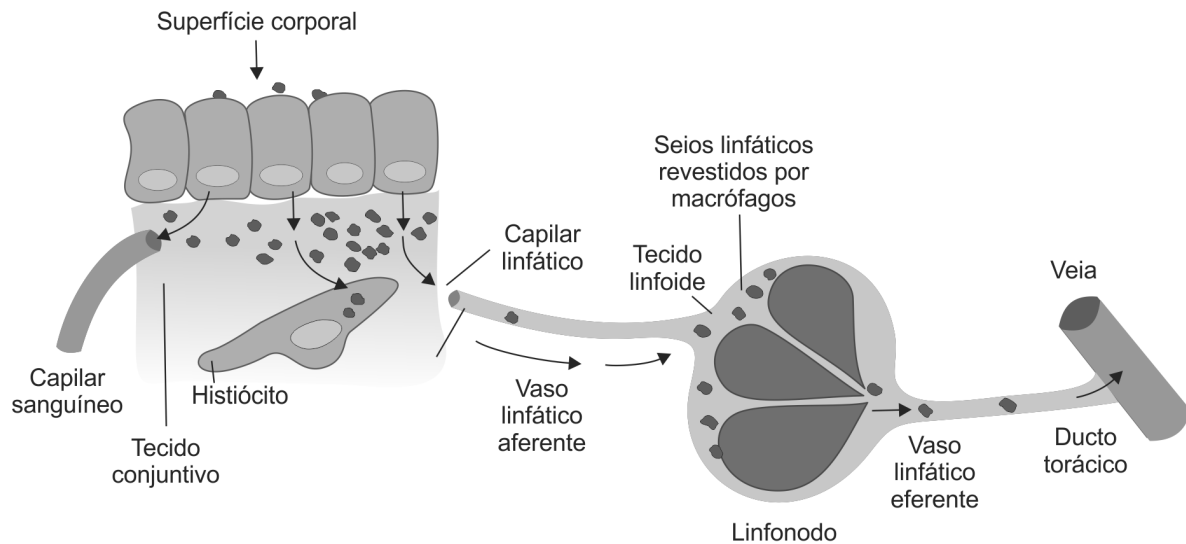
3.2.2 Disseminação hematogena

O transporte pelo sangue oferece aos vírus a oportunidade de atingir virtualmente todos os órgãos e tecidos em poucos minutos a partir dos sítios de replicação primária. Os vírions podem penetrar no sangue diretamente através da parede capilar, após a infecção de células endoteliais ou pela inoculação direta por insetos ou por instrumentos contaminados. A disseminação hematogena se inicia quando os vírions produzidos nos sítios primários de replicação são liberados no líquido extracelular e drenados pelo sistema linfático, cujos capilares são mais permeáveis do que os capilares sanguíneos. Os vírions veiculados pela linfa eventualmente ganham acesso à corrente sanguínea, seja como partículas livres no plasma, seja no interior de linfócitos ou monócitos/macrófagos infectados durante a sua passagem pelos linfonodos regionais.

De fato, a patogenia de várias infecções víricas está intimamente associada com a infecção de células do sistema imunológico, que ocorre devido ao seu contato com os vírions nos órgãos linfoides periféricos. Uma vez no sangue, os vírions se disseminam rapidamente pelo organismo. O trajeto utilizado pelos vírus que penetram no organismo através de superfícies cutâneas ou mucosas para atingir a corrente sanguínea está ilustrado na figura 7.5.

A presença de vírus no sangue é denominada *viremia* e, dependendo da origem do vírus, pode ser classificada em passiva ou ativa. A *viremia passiva* resulta da introdução do vírus diretamente no sangue, sem a prévia replicação em tecidos. Esta introdução pode resultar de inoculação direta por insetos hematófagos, por transfusão sanguínea ou por outras formas de inoculação de sangue. Essas viremias são geralmente transitórias e não duram mais de 12 a 24 horas, mas podem ser de tal magnitude a ponto de provocar a infecção maciça de alguns órgãos. As *viremias ativas* resultam da replicação viral em tecidos e órgãos do hospedeiro e geralmente atingem uma maior magnitude e duração. Os vírus presentes no sangue podem ter várias origens, tais como: a) partículas víricas presentes nos tecidos próximos aos locais de penetração podem ser capturadas pelo sistema linfático e ter acesso ao sangue; b) vários vírus replicam em células localizadas nos linfonodos, podendo ser liberados e ter acesso ao sangue; c) alguns vírus são capazes de replicar em células endoteliais e são liberados diretamente na circulação; e d) vários vírus replicam em células mononucleares do sistema linforreticular (monócitos/macrófagos; linfócitos) e podem ser liberados no sangue.

Em várias infecções víricas, duas etapas de viremia ativa podem ser detectadas. A *viremia primária* resulta da replicação viral nos sítios iniciais, geralmente atinge baixa magnitude, mas permite a disseminação do vírus aos órgãos secundários de replicação, denominados órgãos-alvo. A replicação viral nesses tecidos produz uma *viremia secundária*, caracterizada por uma presença maciça de vírus no sangue e disseminação ainda maior da infecção. Os resultados da viremia são variáveis e frequentemente resultam em infecção de vários



Fonte: adaptada de Mims e White (1984).

Figura 7.5. Trajeto dos vírus que penetram pela pele ou mucosas superficiais para atingir o sangue e se distribuir sistemicamente.

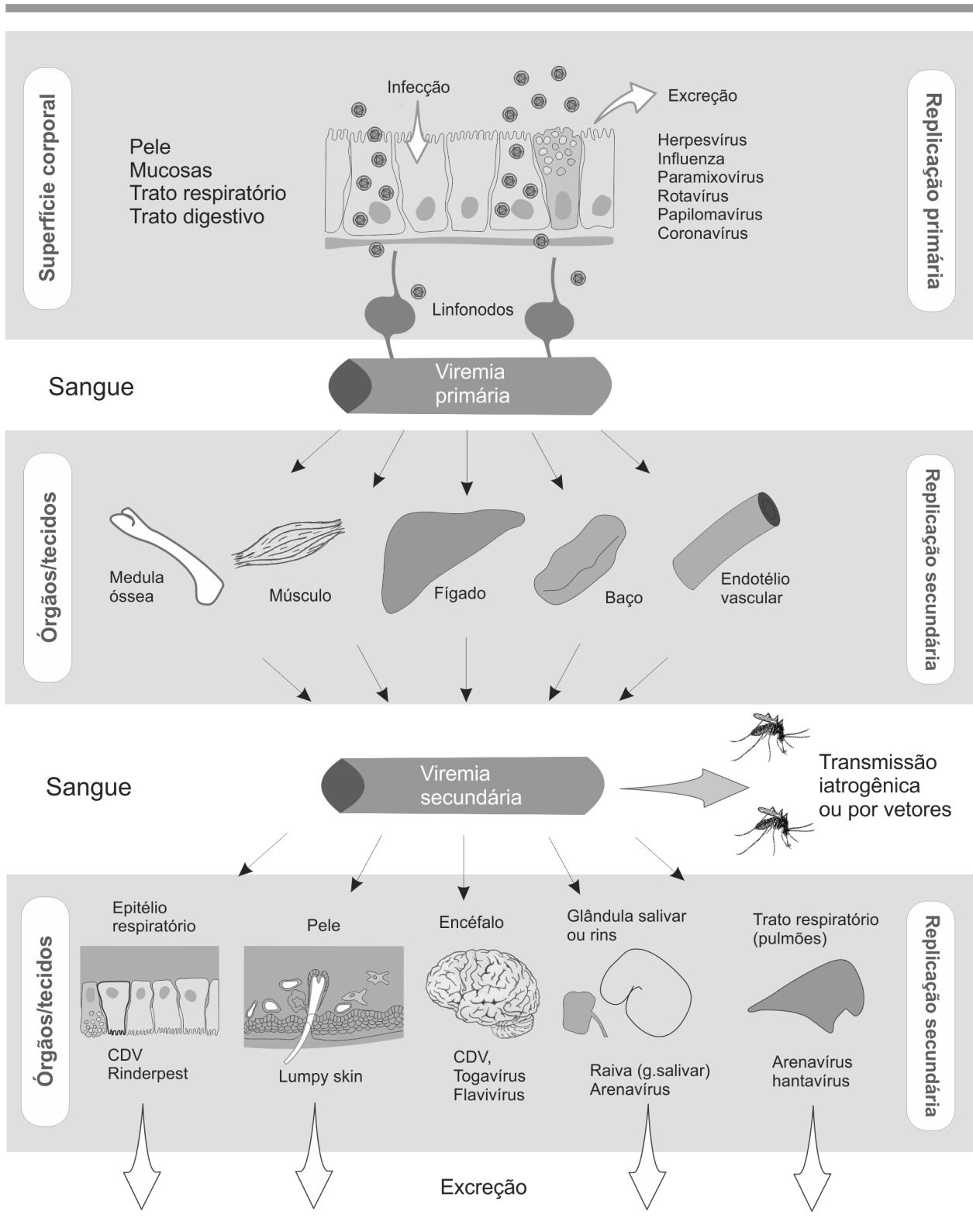
tecidos periféricos, com resultados que dependem do tropismo, da patogenicidade e virulência do vírus. Uma consequência frequente de viremia em animais é a transmissão transplacentária do vírus ao feto, podendo resultar em uma variedade de condições que vão desde uma infecção transitória até a morte fetal, seguida de abortamento. As etapas da patogenia das infecções víricas localizadas e disseminadas estão ilustradas na figura 7.6.

No sangue, os vírions podem ser transportados livres no plasma, no interior de leucócitos ou aderidos à membrana de leucócitos, eritrócitos ou plaquetas. Os flavivírus, togavírus, enterovírus e parvovírus circulam livres no plasma e produzem a chamada viremia plasmática. A concentração de partículas víricas no sangue depende de um equilíbrio entre a sua produção nos tecidos infectados e a taxa de remoção ou inativação no sangue. A tarefa de remover vírions circulantes cabe às células fagocíticas do sistema retículo-endotelial, principalmente às células de Kupfer no fígado e, em menor proporção, aos macrófagos dos pulmões, baço e linfonodos.

Os vírus que circulam livres no plasma podem entrar em contato e infectar uma grande variedade de células, mas dois tipos celulares desempenham um

papel importante para a continuidade da infecção: as células endoteliais e os macrófagos adjacentes aos vasos. As interações entre os vírions circulantes e as células de Kupfer no fígado podem resultar em: a) internalização e inativação dos vírions; b) internalização, transporte transcitoplasmático e liberação dos vírions na bile; c) infecção dessas células e liberação da progênie viral de volta ao sangue, incrementando a viremia; e d) infecção celular e liberação dos vírions recém-produzidos pela superfície basal, resultando na infecção maciça de hepatócitos. A infecção das células endoteliais pode favorecer a invasão viral nos tecidos a partir do sangue.

Em etapas mais avançadas da infecção, os anticorpos produzidos são capazes de se ligar e neutralizar as partículas víricas livres no plasma sanguíneo. A ligação dos anticorpos aos vírions também facilita a fagocitose dos complexos anticorpos-vírions por macrófagos adjacentes aos vasos sanguíneos teciduais. Esses macrófagos se ligam aos complexos imunes por meio de receptores para a porção Fc das imunoglobulinas. A maioria das viremias plasmáticas possui duração limitada, e o seu término coincide com o aparecimento de anticorpos neutralizantes no soro.



Fonte: adaptada de Mims e White (1984).

Figura 7.6. Etapas da patogenia das infecções víricas localizadas e sistêmicas: papel da viremia na disseminação das infecções.

Vários vírus replicam em células sanguíneas, particularmente monócitos e linfócitos B e T, e a sua presença no sangue está predominantemente associada com essas células. As viremias associadas a células apresentam algumas características que as distinguem das viremias plasmáticas, tais como: a) no interior das células, os vírus estão protegidos dos anticorpos neutralizantes e podem se propagar a grandes distâncias; b) os títulos virais são geralmente baixos; e c) o isolamento do vírus do sangue é geralmente difícil e pode requerer o cocultivo de leucócitos com células de cultivo. Essa dificuldade de isolamento pode ser devida aos baixos níveis de replicação do vírus e/ou à presença de anticorpos neutralizantes; d) em algumas infecções, a viremia persiste por toda a vida do animal e não termina com o aparecimento dos anticorpos neutralizantes. Exemplos desse tipo de viremia são encontrados nas infecções por retrovírus animais, como o FIV, o vírus Maedi-Visna (MVV), o vírus da leucose bovina (BLV) e o vírus da anemia infecciosa equina (EIAV). Em algumas dessas infecções, a contínua evolução genética da população viral produz variantes que escapam da neutralização por anticorpos e que podem ser isolados do plasma. Esses vírus, no entanto, parecem representar uma pequena parcela do total de vírus que é produzido e que é neutralizado e capturado nos complexos imunes. O vírus da língua azul (BTV) produz viremia persistente, e os vírions encontram-se aderidos à membrana dos eritrócitos. Embora mais estudada em infecções persistentes, a viremia associada a células também é observada em infecções agudas, como a infecção de cães pelo CDV, entre outras. O BVDV pode ser encontrado em linfócitos e monócitos, mas viremia plasmática também pode ser detectada em animais persistentemente infectados. Esses animais são imunotolerantes a antígenos virais e, por isso, não produzem anticorpos contra o vírus. Com isso, o vírus infeccioso pode ser continuamente isolado do plasma desses animais.

3.2.2.1 Penetração dos vírus nos tecidos

Os vírus que se disseminam pela via hematogênica devem ultrapassar a parede vascular para invadir e replicar nos tecidos e órgãos-alvo. Embora seja uma etapa fundamental na patogenia das infecções por virtualmente todos os vírus patogênicos que produzem viremia, poucos detalhes são conhecidos sobre a penetração dos vírus nos tecidos. O mecanismo de penetração utilizado pelos vírus depende da sua biologia e também da estrutura e relações do endotélio vascular, que varia muito entre os diferentes tecidos. Os possíveis mecanismos utilizados, já demonstrados para alguns vírus, estão ilustrados na figura 7.7.

1. Penetração passiva pelo espaço entre as células endoteliais. Esse mecanismo é possível em alguns endotélios que apresentam fenestras entre as células endoteliais, como o plexo coroide no SNC. Após atravessar esta barreira, os vírus podem infectar as células epiteliais do plexo coroide e ganhar acesso ao fluido cérebro-espinhal e, assim, disseminar-se pelos espaços ocupados por esse fluido. Exemplos de vírus que provavelmente utilizam essa via de invasão incluem o vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV) e o retrovírus (MVV). Os vasos dos túbulos renais, pâncreas, cólon e íleo também apresentam fenestras que podem servir para a penetração dos vírus nos tecidos a partir do sangue;

2. Os vírions podem ser transportados através do endotélio vascular por endocitose, seguida de transporte vesicular intracitoplasmático e exocitose na face oposta da célula endotelial. Para que essas duas formas de invasão possam ocorrer, a concentração de vírions no sangue deve ser alta e contínua, e o fluxo sanguíneo no local deve ser lento, para permitir o contato e aderência das partículas víricas ao endotélio e/ou penetração pelos espaços interendoteliais;

3. Alguns vírus podem infectar as células endoteliais e/ou células adjacentes e completar o seu ciclo replicativo nessas células. Assim, a sua progênie pode ser liberada através da superfície basal ou basolateral dessas células e infectar células teciduais subjacentes. Essa forma de invasão

tecidual já foi demonstrada para os picornavírus, retrovírus, alfavírus e parvovírus. As células de Küpfer, que estão localizadas entre as células endoteliais dos sinusoides hepáticos, servem de porta de entrada para vírus que são veiculados no sangue. Os vírus podem ser transportados passivamente ou replicar ativamente nessas células;

4. Os vírus que produzem viremia associada a células, em monócitos ou linfócitos, podem ser transportados através da parede vascular no interior das células infectadas. As células mononucleares do sangue estão frequentemente atravessando a parede vascular e penetrando nos tecidos em resposta a estímulos inflamatórios e podem funcionar como verdadeiros “cavalos de Troia”, transportando os vírus para os tecidos. O movimento de células através do endotélio e penetrando nos tecidos é denominado *diapedese*. Essa forma de invasão tem sido demons-

trada para o CDV, vírus da febre amarela (YFV) e também para explicar a penetração do vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV) no encéfalo.

3.2.2.2 Infecção celular mediada por anticorpos (*antibody-dependent enhancement of viral infection, ADE*)

A ADE é um mecanismo utilizado por alguns vírus para penetrar produtivamente e replicar em células que expressam receptores para a porção Fc das imunoglobulinas, principalmente os monócitos e macrófagos. Nessas células, os receptores de Fc são importantes para a captura e inativação de complexos imunes formados nos fluidos e tecidos corporais. O fenômeno de ADE ocorre quando os vírions são recobertos por anticorpos sem atividade neutralizante ou quando os níveis de anticorpos específicos são baixos. Assim, a ligação dos anticorpos não neutraliza a infectividade dos vírions. No entanto, as células que expressam receptores para a região Fc se ligam aos complexos anticorpos-vírions pela região Fc. Essa ligação é seguida pela internalização dos complexos nas células, após a qual os vírions podem ser liberados no citoplasma e iniciar a replicação, ou seja, além de não neutralizar a infectividade dos vírions, os anticorpos auxiliam a sua penetração nas células que possuem receptor de Fc. Esse mecanismo parece ocorrer somente para os vírus que infectam células que expressam esses receptores. Embora a ADE já tenha sido demonstrada para vários vírus *in vitro*, o seu papel na patogenia das infecções víricas *in vivo* ainda é controverso e parece se restringir a poucos vírus, como o vírus da dengue em humanos e o vírus da peritonite infecciosa felina (FIPV, um coronavírus). Nesses casos, a presença de anticorpos em níveis baixos contra um determinado sorotipo do vírus resulta em um aumento da severidade da doença por ocasião de uma reinfecção com um sorotipo heterólogo. De fato, tem sido demonstrado que a peritonite infecciosa dos gatos é mais severa em animais previamente vacinados, reforçando a possibilidade de que a ADE contribua na patogenia da doença.

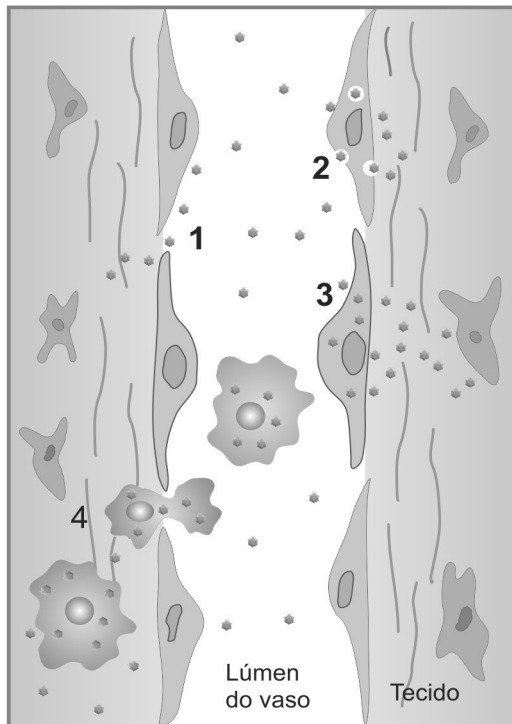


Figura 7.7. Mecanismos de penetração de vírus nos tecidos a partir do sangue. 1) Penetração pelos espaços existentes entre as células endoteliais; 2) Transporte ativo através das células endoteliais; 3) Infecção das células endoteliais com posterior egresso da progênie viral na face oposta do endotélio; 4) Transporte através do endotélio no interior de monócitos/linfócitos.

3.2.3 Disseminação neural

Vários vírus se disseminam a partir dos sítios de replicação primária no interior de fibras nervosas cujas terminações se distribuem nesses locais. Essa forma de transporte é utilizada por vírus essencialmente neuropatogênicos (vírus da raiva e vários alfa herpesvírus) e também por vírus cuja invasão do sistema nervoso representa apenas uma circunstância da sua replicação e disseminação hematogêna (reovírus e poliovírus). Alguns vírus, como o CDV e o vírus da artrite e encefalite caprina (CAEV), replicam no SNC e produzem doença neurológica, porém parecem atingir o encéfalo pela via hematogêna. Dentre os vírus animais que utilizam a via nervosa para invadir o encéfalo e causar doença neurológica, incluem-se o BoHV-5, o PRV, o EHV, o vírus da raiva, o vírus da encefalite equina venezuelana (VEEV) e o vírus da doença de Borna (BDV). Em modelos animais, o VEEV parece também utilizar a via hematogêna para invadir o encéfalo e produzir encefalite. Embora os vírus que se disseminam pela via nervosa e replicam no sistema nervoso sejam denominados classicamente vírus neurotrópicos, esses agentes são capazes de infectar uma variedade de células. De fato, a replicação inicial desses vírus ocorre geralmente no epitélio e em tecidos adjacentes aos locais de penetração, após a qual os vírions penetram nas terminações nervosas.

O mecanismo de penetração dos vírus em neurônios parece ser similar ao utilizado para iniciar a infecção de outras células. Após a penetração e desnudamento, o nucleocapsídeo é transportado passivamente ao longo dos processos neuronais (dendritos e axônios) por transporte axoplásmico rápido. O vírus pode ocasionalmente replicar nos axônios ou dendritos, mas este é um processo lento e não é requerido para a disseminação. Drogas que inibem o transporte axonal (p. ex.: colchicina) também bloqueiam a progressão dos vírus ao longo dos axônios.

Essa forma de disseminação tem sido estudada com detalhes nos alfa herpesvírus, em que

o transporte neural até os gânglios sensoriais e autonômicos é essencial para o estabelecimento de infecção latente, que, por sua vez, é crítica para a manutenção desses vírus na natureza (Figura 7.8). Após a replicação na mucosa nasal ou genital, os vírions penetram em terminações dos nervos que se distribuem nas camadas subjacentes. Os vírions íntegros ou partículas subvirais são transportados em vesículas ao longo dos microtúbulos dos axônios ou dendritos até os corpos neuronais que se localizam nos gânglios nervosos regionais (gânglio trigêmeo, no caso de infecção oronasal; gânglios sacrais, no caso de infecção genital). O transporte axonal de substâncias das terminações nervosas em direção ao corpo neuronal é denominado *retrógrado*. Ao alcançar os corpos neuronais, os alfa herpesvírus replicam ativamente de forma lítica ou estabelecem infecção latente. Esta infecção é caracterizada pela presença do genoma viral inativo no núcleo dos neurônios, sem expressão gênica ou produção de progênie viral. Em determinadas circunstâncias, geralmente associadas com estresse, ocorre a reativação da infecção, a retomada da expressão gênica e a produção de partículas víricas infecciosas. Essas partículas são transportadas de volta aos locais de replicação primária pelas mesmas vias nervosas que haviam servido de acesso para os vírions aos corpos neuronais. O transporte de vesículas e substâncias do corpo neuronal em direção às terminações nervosas denomina-se *anterógrado* e permite à progênie viral alcançar os tecidos periféricos, replicar e ser excretada.

Em alguns vírus (BoHV-5 e PRV), a replicação nos corpos neuronais durante a infecção aguda (e provavelmente também durante a reativação da infecção latente) também pode ser seguida pelo transporte *anterógrado* da progênie viral ao longo das fibras nervosas em direção ao encéfalo. Esses vírus são capazes de se transmitir através de sinapses nervosas e se disseminar ao longo de circuitos neuronais sinápticamente ligados, resultando em invasão e replicação no encéfalo. As infecções neurológicas acompanhadas de meningoencefalite severa são frequentes

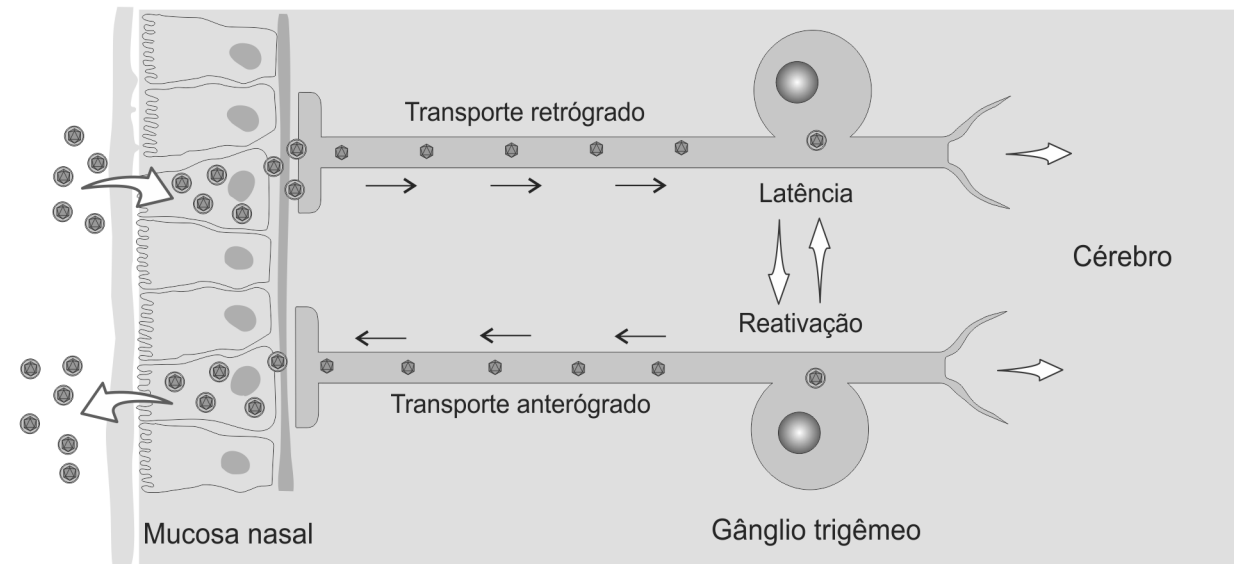


Figura 7.8. Disseminação neural dos alfa herpesvírus animais do epitélio respiratório para os gânglios sensoriais durante a infecção aguda (transporte retrógrado) e do corpo dos neurônios para o epitélio nasal durante a reativação da infecção latente (transporte anterógrado). Durante a infecção aguda (e menos frequentemente durante a reativação), pode ocorrer transporte anterógrado em direção ao SNC, com invasão e replicação viral no encéfalo.

em bovinos infectados pelo BoHV-5 e em suínos jovens infectados pelo PRV. Alguns alfa herpesvírus que causam meningoencefalite (BoHV-5, por exemplo) parecem invadir o encéfalo principalmente pela via olfatória, que provavelmente se constitui em uma via mais eficiente e rápida de transporte do que a via trigeminal. Outros (PRV e BoHV-1) parecem atingir o sistema nervoso, principalmente pelos ramos sensoriais do nervo trigêmeo. O transporte neural permite a propagação do vírus aos órgãos-alvo sem exposição ao sistema imunológico.

Embora as vias hematogêna e neural sejam frequentemente consideradas como vias excludentes (alternativas) de disseminação viral, a patogenia de alguns vírus parece envolver a participação de ambas. A invasão dos vírus das encefalites equinas do leste (EEEV), oeste (WEEV) e venezuelana (VEEV) no encéfalo de animais infectados experimentalmente, por exemplo, pode ocorrer por ambas as vias, embora uma delas provavelmente desempenhe um papel preponderante em infecções naturais.

3.3. Localização das infecções

3.3.1 Infecções em órgãos e sistemas específicos.

O padrão de doença sistêmica produzida durante uma infecção depende dos órgãos e tecidos-alvo do vírus, das populações de células desses órgãos que são infectadas e também do tipo de alterações produzidas pela replicação viral nessas células. Felizmente, nenhum vírus é capaz de infectar todos os tecidos e células do hospedeiro. Na verdade, devido à sua dependência de processos bioquímicos e moleculares específicos, a maioria dos vírus infecta um número limitado de tipos celulares no hospedeiro.

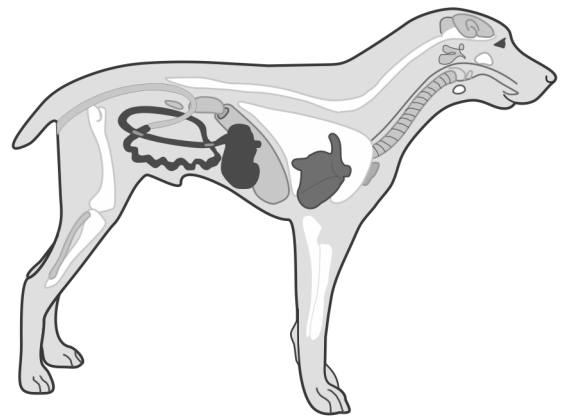
O termo *tropismo* é utilizado para designar a predileção dos vírus por determinadas células, tecidos ou órgãos. Assim, o tropismo é um dos principais determinantes da patogenia das infecções víricas. O tropismo celular ou tecidual de um vírus é determinado pela interação entre múltiplos fatores virais e celulares e pode ser in-

fluenciado em diferentes níveis. A constituição e fisiologia da membrana plasmática (presença de receptores, correceptores, atividade endocítica, espessura do citoesqueleto cortical etc.) podem afetar as etapas iniciais da infecção (adsorção, penetração, desnudamento e transporte intracelular dos vírions). A presença de fatores de transcrição, de transativadores ou inibidores e de enzimas polimerases pode afetar a expressão dos genes virais. Proteases e nucleases celulares podem ativar ou inativar fatores virais. Os mecanismos celulares de transporte e distribuição de macromoléculas podem afetar a replicação, distribuição, morfogênese e liberação da progênie viral, ou seja, o tropismo de um vírus pode ser determinado por fatores que atuam em qualquer etapa do ciclo replicativo, desde o seu início até a etapa de egresso das partículas víricas.

A presença de receptores específicos na membrana da célula hospedeira é o principal fator determinante do tropismo para a maioria dos vírus. Em geral, os receptores virais são restritos a determinados tipos celulares ou tecidos, e apenas estes podem ser infectados naturalmente. Por isso, a distribuição de receptores nos tecidos e órgãos é um determinante importante da patogenia dos vírus. Existem vários exemplos de mutações naturais ou induzidas nas proteínas virais de ligação nos receptores que resultam em alteração no tropismo e/ou na virulência do vírus mutante. Esses exemplos ilustram a importância das interações vírion-receptores como determinantes do tropismo e da patogenia das infecções víricas.

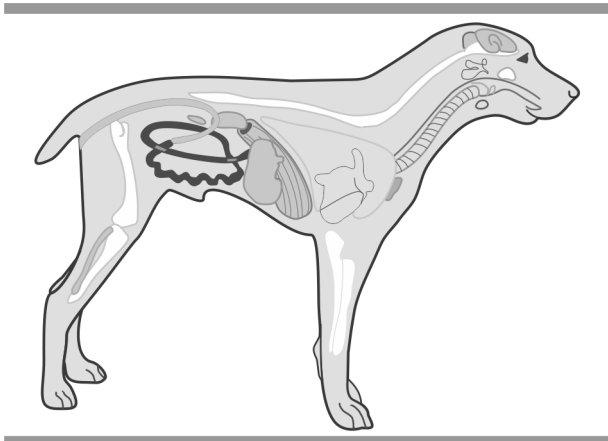
Embora aparentemente seja o principal determinante do tropismo, a presença dos receptores não é o único fator que determina a capacidade do vírus de infectar um determinado tipo celular. Para alguns vírus DNA e retrovírus, a transcrição dos genes virais pode ser influenciada pela presença de fatores de transcrição e/ou inibidores celulares. A penetração em células que não apresentem tais fatores pode resultar em infecção abortiva, pois os genes virais não são expressos ou são expressos em quantidades insuficientes. Os parvovírus dependem da atividade da DNA

polimerase celular e fatores associados para a replicação do seu genoma; por isso, esses vírus apresentam tropismo marcante por células em divisão. Os papilomavírus dependem de células cuja síntese e transporte de nucleotídeos para o núcleo estejam ativos, além da atividade da DNA polimerase celular. O transporte de nucleocapsídeos até as proximidades dos poros nucleares é uma atividade requerida para a replicação dos adenovírus. A integração do provírus DNA de alguns retrovírus somente ocorre em células em atividade mitótica. A replicação dos papilomavírus está estritamente associada com o estágio de diferenciação dos queratinócitos e dos fatores celulares expressos por essas células. A capacidade infectiva dos coronavírus e paramixovírus é influenciada pela clivagem e maturação da proteína envolvida na fusão e penetração dos vírions, que ocorre



Fonte: www.bakerinstitute.vet.cornell.edu.

Figura 7.9. Patogenia da parvovirose canina. O CPV penetra pela via oronasal e replica inicialmente na orofaringe e nas tonsilas. Após a replicação primária, o vírus atinge a corrente sanguínea e é transportado sistemicamente pelo sangue. Os sítios de predileção para a replicação secundária são as células das criptas do intestino delgado, que expressam o receptor para o vírus e estão em multiplicação ativa. A replicação viral é acompanhada de destruição dessas células e reposição deficiente das células absorptivas das vilosidades intestinais. Os cães com gastroenterite pelo CPV apresentam dificuldade de absorção de nutrientes, diarreia hemorrágica e desidratação. A infecção pelo CPV em filhotes caninos com menos de seis semanas de idade pode ser caracterizada por miocardite, pois nessa fase as células do miocárdio estão em constante mitose.

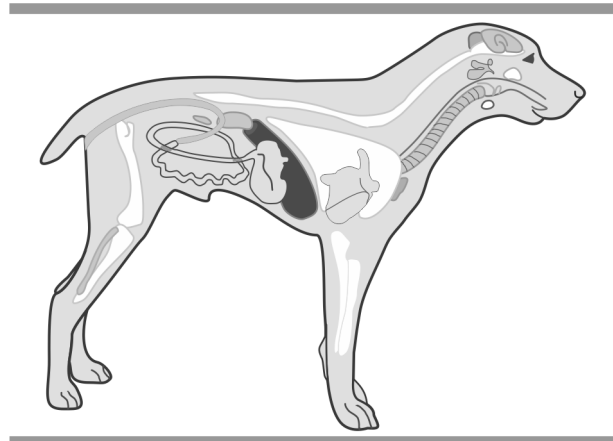


Fonte: www.bakerinstitute.vet.cornell.edu.

Figura 7.10. Patogenia da coronavirose canina. O coronavírus canino (CCoV) penetra pela via oral pela ingestão de água ou alimentos contaminados. O vírus atinge o intestino pela passagem direta pelo trato digestivo, pois resiste ao pH ácido do estômago. No intestino, o vírus infecta inicialmente as células das vilosidades do duodeno e posteriormente se dissemina até o íleo. A replicação nas células absortivas das vilosidades provoca uma enterite, que resulta em redução da absorção de nutrientes, diarreia e desidratação. O vírus é excretado nas fezes um a dois dias após a infecção. O CCoV pode, ainda, disseminar-se aos linfonodos mesentéricos e, ocasionalmente, replicar no baço e fígado.

com eficiência diferente conforme o tipo celular. Assim, o tropismo desses vírus é parcialmente determinado pela capacidade de determinadas células de clivar a proteína viral de fusão. Esses exemplos ilustram a variedade de fatores celulares que podem ser determinantes do tropismo dos vírus por determinados tipos celulares.

A distribuição dos vírus nos tecidos e órgãos do organismo depende de um balanço entre o padrão de disseminação e o seu tropismo celular e tecidual. Os vírus que se disseminam pela via hematogena podem ter acesso a virtualmente todos os tecidos do organismo. No entanto, a maioria desses vírus infecta apenas alguns tecidos ou órgãos ou podem ainda infectar apenas algumas células específicas nesses órgãos. Em resumo, a disseminação hematogena permite ao vírus atingir virtualmente todos os tecidos, mas não assegura que a replicação irá ocorrer em todos os tecidos potencialmente atingidos. Por outro

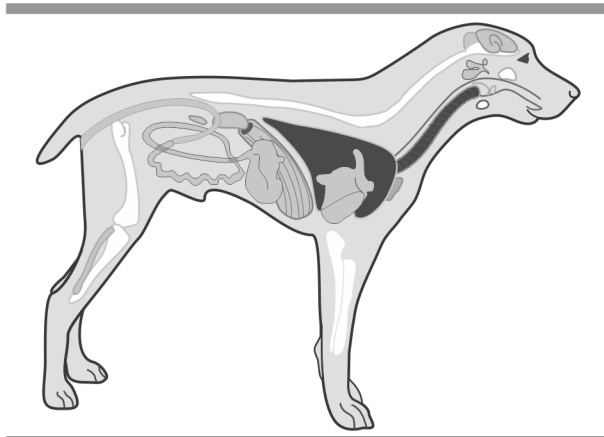


Fonte: www.bakerinstitute.vet.cornell.edu.

Figura 7.11. Patogenia da hepatite infecciosa canina. A infecção pelo adenovírus canino tipo 1 (CAAdV-1) pode ocorrer pela via oral, nasofaríngea e/ou conjuntiva, seguida de replicação primária nas tonsilas e placas de Peyer. Durante a viremia primária, o vírus se dissemina no organismo e infecta as células endoteliais dos vasos e as células parenquimais de vários tecidos. A replicação no parênquima hepático resulta em hepatite, com a ocorrência de hemorragia e necrose no órgão. Também são encontradas lesões na córnea e glomerulonefrite, resultantes da deposição de imunocomplexos. O epitélio tubular renal é um sítio de acesso limitado do sistema imune, permitindo a persistência do CAAdV-1 nesse local por vários meses.

lado, a disseminação neural é predominantemente direcional, pois o vírus se dissemina ao longo de circuitos neuronais sinápticamente ligados e infecta as populações de neurônios que recebem fibras dos neurônios previamente infectados. Durante a transmissão transsináptica, alguns vírions podem se disseminar localmente e infectar células vizinhas, mas esta infecção fica geralmente limitada. O egresso de vírions dos corpos neuronais no SNC, por outro lado, pode resultar em disseminação local e infecção de outros neurônios e também de células da glia.

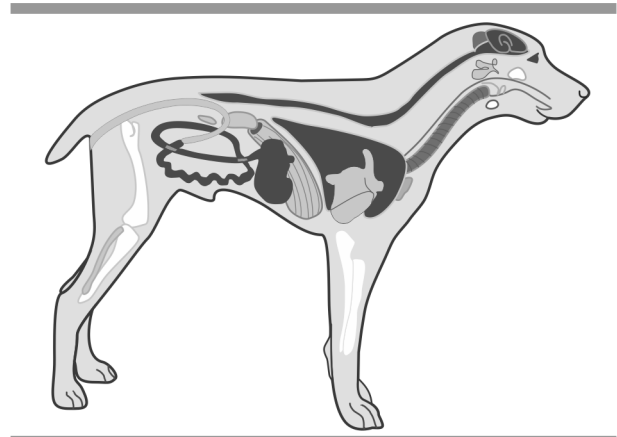
A localização específica das infecções, isto é, a distribuição do vírus em órgãos, tecidos e em grupos de células específicas é determinada por vários fatores, que incluem a via de penetração e replicação primária, a via de disseminação, o tropismo tecidual e celular do vírus. Além desses fatores, as interações do vírus com os mecanismos



Fonte: www.bakerinstitute.vet.cornell.edu.

Figura 7.12. Patogenia da traqueobronquite infecciosa canina. Essa enfermidade pode ser causada por vários agentes virais e bacterianos, incluindo o vírus da parainfluenza canina (CPIV-2) e o adenovírus canino tipo 2 (CAvV-2). Os agentes penetram pela via respiratória e replicam inicialmente no epitélio da nasofaringe. Posteriormente a infecção se dissemina para o epitélio pseudo-estratificado ciliado da traqueia. A injúria epitelial pela replicação viral e o processo inflamatório resultam em perda da função ciliar, aumento da produção de muco, com a ocorrência de tosse seca, engasgos e aumento da secreção nasal. A progressão da infecção para o trato respiratório inferior depende da infecção concomitante com bactérias e o quadro clínico-patológico pode evoluir para pneumonia, com tosse produtiva e febre. As infecções pelo CPIV-2 e pelo CAvV-2 são geralmente restritas ao sistema respiratório, não causando viremia ou disseminação sistêmica.

imunológicos do hospedeiro também influenciam a sua disseminação e localização no organismo. Cada vírus em particular produz um ou mais padrões característicos de disseminação e localização de suas infecções. É importante ressaltar que cepas ou isolados de um mesmo vírus podem apresentar padrões diferentes de disseminação e distribuição, podendo resultar em manifestações clínico-patológicas distintas. A seguir, serão abordadas sucintamente as características das infecções nos principais órgãos ou sistemas do organismo. Detalhes da patogenia de cada infecção vírica serão abordados nos capítulos específicos. As figuras 7.9 a 7.13 apresentam alguns padrões peculiares de disseminação, distribuição e localização de infecções víricas em cães.



Fonte: www.bakerinstitute.vet.cornell.edu.

Figura 7.13. Patogenia da cinomose canina. O CDV penetra geralmente pela via oronasal e replica inicialmente nos epitélios e em macrófagos das vias aéreas superiores, faringe e tonsilas. A replicação primária é seguida de viremia que permite a disseminação sistêmica do vírus e infecção de uma variedade de linfonodos e acúmulos linfoides, levando a um quadro de imunossupressão. Em cães que não conseguem montar uma resposta imune eficiente, o vírus produz uma viremia secundária, dissemina-se e replica em uma variedade de tecidos, incluindo células epiteliais da pele, dos tratos digestivo, respiratório e urinário, no sistema nervoso central e no sistema retículo-endotelial. Esses animais podem apresentar uma variedade de manifestações clínicas, que possuem correlação com os órgãos/ tecidos afetados. A incapacidade de erradicar o vírus pode resultar em persistência viral no SNC.

3.3.2 Infecções da pele e tegumento

As células da epiderme e derme se constituem em alvos de replicação de vários vírus. Esses tecidos podem se constituir nos sítios de replicação primária após transmissão por contato, abrasões, vetores mecânicos (alguns poxvírus e herpesvírus, papilomavírus) ou se constituir em sítios de replicação secundária após uma disseminação hematogênica (alguns poxvírus, CDV). Por outro lado, os vírus que replicam na pele ou na transição mucocutânea oronasal e genital podem produzir infecções localizadas (papilomavírus) ou se disseminar para outros órgãos a distância pela via sanguínea (vários poxvírus e alguns herpesvírus) ou neural (vários herpesvírus). Os tecidos dérmico e subdérmico são

ricos em células e capilares sanguíneos e linfáticos, a partir dos quais os vírus podem se disseminar pelo organismo (Figuras 7.4A e 7.5).

Os efeitos da replicação viral nesses locais são mais pronunciados e visíveis em áreas desprovidas de pelos, como as extremidades das orelhas, a transição mucocutânea do focinho, da vulva, úbere e tetas, prepúcio e escroto. As infecções por contato frequentemente resultam em lesões delimitadas, com o desenvolvimento de eritema e edema localizados, máculas, pápulas, formação e ruptura de vesículas, pústulas e erosões. As erosões e a contínua exsudação podem levar ao acúmulo de fibrina, formando membranas finas que recobrem as lesões e, posteriormente, dessecam e formam crostas. A contaminação bacteriana das vesículas pode levar à formação de pústulas. Na infecção por alguns vírus (p. ex.: vírus do ectima contagioso dos ovinos), as crostas que se desprendem das lesões contêm o vírus e podem mantê-lo viável durante meses no meio ambiente, servindo de fonte de infecção para outros animais.

Algumas infecções sistêmicas podem resultar na formação de eritema, petéquias e sufusões na pele e/ou mucosas, sem estarem necessariamente associadas com a replicação viral nesses locais. Nesses casos, essas patologias estão associadas com alterações/lesões no endotélio vasculares e/ou com deficiências sistêmicas na coagulação sanguínea (p. ex.: trombocitopenia).

Embora vários vírus produzam infecções cutâneas e, assim, estejam presentes nas lesões, nem todos utilizam esta via de excreção para serem transmitidos. Exceções são os herpesvírus, alguns poxvírus e os papilomavírus, que podem ser transmitidos de forma mecânica por vetores ou por contato a partir das lesões superficiais (Figura 7.6).

3.3.3 Infecções do trato respiratório

Estima-se que aproximadamente 90% das infecções respiratórias de animais possuam etiologia viral, isoladamente ou em infecções mistas. A anatomia e fisiologia do trato respiratório favo-

recem o estabelecimento de infecções veiculadas por aerossóis, poeiras ou transmitidas por contato direto ou indireto. Dentre os fatores que favorecem as infecções respiratórias, podem-se mencionar: a) a inalação contínua de grande quantidade de ar potencialmente contaminado; b) o hábito investigativo olfatório de várias espécies animais; c) a grande superfície das vias respiratórias, que se estendem desde as fossas nasais até os alvéolos pulmonares; d) a diversidade do epitélio que reveste os diferentes segmentos do trato respiratório; e) o gradiente de temperatura entre as fossas nasais (33°C) e os alvéolos (temperatura corporal), que favorece a replicação de alguns vírus; e f) além dos aspectos que favorecem a replicação viral no epitélio respiratório ou em tecidos anexos, a abundância e acessibilidade do tecido linfóide e a irrigação presente nos tecidos subjacentes facilita a disseminação sistêmica desses vírus (Figura 7.4B). Da mesma forma, a anatomia específica do epitélio olfatório fornece uma conexão direta com o SNC, o que favorece a invasão do encéfalo por vários vírus (p. ex.: BoHV-5). Por isso, apesar dos mecanismos naturais de defesa (muco e epitélio ciliar), o epitélio do trato respiratório é um importante local de replicação para vários vírus.

Os vírus que replicam no trato respiratório podem produzir infecções localizadas (p. ex.: vírus da influenza, vírus da parainfluenza, vírus sinciciais respiratórios) ou se disseminar a partir desse local e infectar outros órgãos e sistemas (CDV, BoHV-1 e 5 e BVDV) (Tabela 7.3). Alguns vírus tendem a replicar nas vias aéreas superiores, causando rinite ou rinotraqueíte (rinovírus e BoHV-1); outros replicam em segmentos intermediários, provocando traqueíte ou bronquite (vírus da influenza); enquanto outros atingem regiões mais internas e podem estar associados com bronquiolite e pneumonia (vírus sincicial respiratório bovino, BRSV).

A replicação viral no epitélio respiratório é acompanhada de edema e inflamação, resultando em interrupção da atividade ciliar, perda da integridade da camada de muco e destruição focal ou multifocal de células epiteliais. A destruição do epitélio e a perda da atividade ciliar contribuem

para a colonização bacteriana secundária. O afluxo de células inflamatórias e acúmulo de transudato resultam no aumento da área desprovida de muco e na exposição da superfície celular. A infecção pode induzir a produção local de citocinas, que exacerbam o processo inflamatório e contribuem para a manifestação de sinais clínicos. Em estágios avançados, o edema da mucosa associado com o acúmulo de transudato, infiltrado inflamatório e restos celulares necróticos podem levar à redução importante do lúmen e consequente dificuldade respiratória. Contaminações bacterianas secundárias são frequentes em várias infecções víricas e, muitas vezes, são as responsáveis pela severidade do quadro clínico.

Além dos vírus que produzem infecções localizadas pela sua replicação no epitélio respiratório, outros vírus utilizam esse epitélio como porta de entrada para a replicação primária e infecção de outros órgãos (Tabela 7.3). O BoHV-1 replica no trato respiratório e produz rinite, mas também pode se disseminar sistemicamente e infectar o feto. O BoHV-5 e o PRV replicam no epitélio nasal e invadem o SNC, onde replicam maciçamente e provocam meningoencefalite. O BVDV pode penetrar e replicar na mucosa nasofaríngea, a partir da qual se dissemina sistemicamente e pode infectar o feto, podendo causar aborto ou malformações. O CDV também pode utilizar a replicação respiratória como etapa inicial de uma disseminação sistêmica. Os parvovírus podem atingir o epitélio intestinal ou o feto após replicação primária e disseminação a partir da mucosa orofaríngea. Nos vírus que atingem os órgãos-alvo por viremia, a replicação secundária ocorre no tecido linfóide adjacente à mucosa respiratória e também nos linfonodos regionais.

Os vírus que replicam no trato respiratório, produzindo infecções respiratórias ou sistêmicas, são excretados no muco nasal e/ou na saliva e podem ser excretados pela tosse, espirro, expectorações ou durante a ingestão de água e alimentos. Esses agentes são transmitidos por contato direto ou indireto e alguns podem ser veiculados por aerossóis a distâncias relativamente grandes.

3.3.4 Infecções do trato digestivo

As infecções víricas do trato gastrointestinal (TGI) são muito comuns, sendo superadas em frequência somente pelas infecções respiratórias. A anatomia e fisiologia dos órgãos que compõem o TGI também oferecem condições favoráveis para a instalação de infecções virais. Dentre estas, destacam-se a exposição a uma grande quantidade de agentes ingeridos com a água e alimentos, a grande área de superfície e a existência de diferentes tipos de epitélio nos vários segmentos do TGI.

As infecções intestinais ocorrem de forma direta, pela ingestão de partículas víricas (coronavírus, rotavírus e calicivírus), ou de forma indireta, por via hematogênica após a replicação viral na orofaringe (parvovírus). Os vírus que atingem o intestino após a ingestão devem ser capazes de resistir ao pH ácido do estômago e aos sais biliares do intestino delgado para estabelecer a infecção. Após resistir a essas adversidades, o vírus deve ultrapassar a camada de muco e penetrar nas células epiteliais para iniciar a infecção.

De acordo com a sua biologia, os vírus associados com infecção do TGI podem ser divididos em três grupos principais: a) os vírus associados primariamente com replicação no TGI, que causam gastroenterite (parvovírus, calicivírus, astrovírus, coronavírus e rotavírus); b) os vírus excretados nas fezes, mas que não são enteropatogênicos (vários enterovírus, picornavírus, alguns adenovírus; vírus que causam hepatites); e c) vírus sistêmicos que replicam no TGI e em outros órgãos, podendo estar associados com gastroenterite (p. ex.: BVDV). Infelizmente, a biologia de muitos vírus associados primariamente com gastroenterite é muito pouco conhecida, pois muitos deles não replicam bem em cultivo celular, o que dificulta o seu estudo e a produção de reagentes para o diagnóstico.

Vírus de várias famílias replicam no TGI e estão primariamente associados com doença entérica e diarreia. Embora esses agentes estejam frequentemente associados com enterite com características clínicas semelhantes, a sua patogenia apresenta algumas diferenças importantes. A maio-

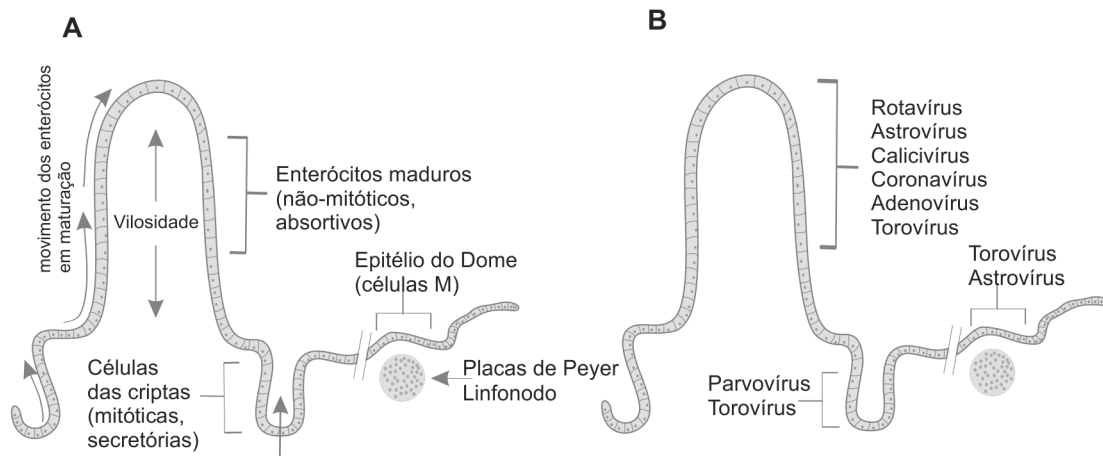
ria desses vírus atinge o intestino pela via oral e replica nos enterócitos maduros das regiões mais altas das vilosidades do intestino delgado (ID) (Figura 7.14). Os vírus que replicam e destroem essas células provocam a redução da capacidade digestiva e absorptiva do órgão, resultando em retenção de material parcialmente ou não-digerido no lúmen intestinal. Isso leva à retenção de água, aumento de volume e fermentação excessiva nos segmentos terminais do ID e no intestino grosso, exacerbando o efeito osmótico que atrai água para o lúmen intestinal. Essa condição é conhecida como síndrome da má-absorção primária.

Os parvovírus atingem o intestino delgado pela via sanguínea, após a replicação na orofaringe. Esses vírus infectam as células das criptas intestinais, que são imaturas e se constituem nas células progenitoras dos enterócitos das vilosidades (Figura 7.14). As células das criptas são os alvos principais de replicação do CPV e FPLV, pelo fato de apresentarem uma taxa acelerada de divisão, o que favorece a replicação viral. Essas células estão em divisão ativa, pois são encarregadas de substituir gradativamente as células das vilosidades que vão sendo esfoliadas. Com a destruição das células das criptas pela replicação viral, a substituição das células das vilosidades se torna deficiente. Isso leva

também à deficiência dos processos absorptivos do ID, o que caracteriza a síndrome de má-absorção secundária. A destruição das células das criptas pela replicação viral resulta em achatamento das vilosidades e reação inflamatória severa. A destruição de enterócitos maduros leva à exposição das camadas adjacentes, hemorragia e desidratação. A presença de sangue nas fezes se constitui em um achado frequente em várias infecções víricas intestinais, podendo estar associada com níveis importantes de mortalidade. Em ambos os casos, as vilosidades se tornam atrofiadas e achatadas, podendo ocorrer necrose progressiva e descamação.

Embora a maioria desses vírus replique preferencialmente no epitélio do ID, alguns deles podem infectar as células epiteliais das vilosidades do intestino grosso. Em geral, a replicação desses vírus fica restrita ao epitélio do intestino, com pouca ou nenhuma replicação em células da lâmina própria e tecidos subjacentes. Outros vírus infectam populações específicas de células, além das células epiteliais, como os astrovírus (células M e das placas de Peyer do ID).

O BVDV está frequentemente associado com quadros de enterite, nos quais a replicação viral nos epitélios e/ou no tecido linfóide adjacente resulta em lesões erosivas e ulcerativas disseminadas



Fonte: adaptada de Conner e Ramig (1997).

Figura 7.14. Ilustração simplificada da estrutura do epitélio do intestino delgado (A) e local de replicação de alguns vírus entéricos (B).

pelo trato GI. Com certa frequência, essas lesões podem ser observadas ao longo do TGI, incluindo a língua, mucosa oral, esôfago, rúmen, abomaso e intestino delgado. Além da replicação nas células epiteliais, o caráter sistêmico do agente e a sua capacidade de replicar em células do sistema linforreticular provavelmente contribuem para a patogenia dessas lesões.

Os vírus que replicam no epitélio intestinal ou em órgãos anexos (fígado) geralmente são excretados em altos títulos nas fezes e são transmitidos principalmente pela via fecal-oral. Esses vírus são geralmente resistentes às condições ambientais, o que favorece a sua sobrevivência no ambiente e transmissão. Os vírus hepatotrópicos (p. ex.: CAdV-1 e hepadnavírus) também são excretados nas fezes. Alguns vírus replicam em órgãos anexos ao trato digestivo e são excretados pela saliva, podendo ser transmitidos por mordeduras (vírus da raiva em cães, gatos e morcegos; arenavírus entre roedores; herpesvírus B em macacos) ou pelo contato direto ou indireto com as secreções contaminadas (CDV, CAdV-1 e FMDV).

3.3.5 Infecções do sistema nervoso central (SNC)

O SNC se constitui em órgão-alvo para a replicação de diversos vírus, cuja infecção é geralmente revestida de significado especial pela sua importância. Os vírus que produzem infecções neurológicas e encefalite geralmente invadem o encéfalo através dos nervos, mas vários deles podem atingir esse órgão pela via hematogênica. Os vírus que replicam em células do sistema nervoso são ditos neurotrópicos, mas a maioria deles também é capaz de replicar em outras células. Duas propriedades devem ser definidas com relação à infecção neurológica por vírus. O termo *neuroinvasividade* se refere à capacidade dos vírus de atingir o SNC após a replicação em sítios periféricos. Os vírus que produzem infecções neurológicas sob condições naturais são neuroinvasivos, pois do contrário não seriam capazes de alcançar o

encéfalo após a sua penetração no hospedeiro. O termo *neurovirulência* se refere à capacidade dos vírus de replicar, se disseminar no SNC e produzir doença neurológica. Para a maioria dos vírus que produzem infecções neurológicas, estas duas propriedades estão presentes simultaneamente. No entanto, tem sido demonstrado que alguns vírus podem ser neurovirulentos se inoculados diretamente no SNC, mas não são capazes de atingir o encéfalo após replicação em sítios periféricos. Ou seja, são potencialmente neurovirulentos, mas não neuroinvasivos. Alguns isolados do BoHV-1, por exemplo, só produzem infecções neurológicas em coelhos após a inoculação intratecal ou intracerebral, não sendo capazes de invadir o encéfalo após a inoculação intranasal ou intraconjuntival.

A via nervosa fornece um acesso direto ao encéfalo, pois os vírus são transportados ao longo de fibras conectadas sinápticamente. O transporte ao longo de axônios e dentritos e a transmissão através das sinapses permitem aos vírions percorrer longas distâncias e atingir o encéfalo a partir dos sítios periféricos de replicação.

A penetração de vírus no SNC a partir do sangue oferece obstáculos adicionais, representados pela barreira hematoencefálica. Essa barreira é formada pela estrutura especializada da parede de certos capilares, que apresentam células endoteliais justapostas; pela lâmina basal espessa; pelo plexo coroide; e pelo epitélio endotelial, que não apresenta espaço entre as células. Embora estas barreiras sejam eficientes para evitar a penetração de alguns vírus no SNC, parecem não serem capazes de impedir a penetração de outros. É provável que alguns vírus consigam ultrapassar essas barreiras; outros podem infectar as células endoteliais e serem liberados na face oposta; uma minoria parece ser transportada do sangue para o tecido nervoso no interior de células sanguíneas.

Após a penetração no tecido nervoso, o vírus pode se disseminar localmente pela infecção de neurônios e células da glia localizadas nas proximidades; pode se disseminar pelos espaços intercelulares; e pode também atingir regiões mais profundas do SNC por transporte trans-sináptico.

Embora as manifestações clínico-patológicas mais importantes das infecções neurológicas sejam devidas a distúrbios funcionais e morte dos neurônios, uma variedade de células pode ser infectada e contribuir para as patologias observadas. Ou seja, as patologias neurológicas nem sempre são derivadas exclusivamente da infecção viral dos neurônios. Para vários vírus que produzem infecções neurológicas, as células-alvo da replicação no SNC ainda não são perfeitamente definidas. A identificação das células-alvo da replicação se constitui em um ponto-chave para o entendimento da patogenia de muitas infecções víricas neurológicas.

Os efeitos mais deletérios e mais estudados das infecções neurológicas por vírus se devem à destruição dos neurônios infectados. Dependendo do número de neurônios infectados e destruídos, esses eventos podem resultar em doença severa e na morte do hospedeiro, como ocorre em animais de laboratório infectados experimentalmente com alguns bunivírus, vírus da raiva, herpesvírus e alfavírus. A morte celular pode dar-se em razão de uma variedade de mecanismos, muitos já descritos na seção referente às interações do vírus com as células hospedeiras (seção 2.1). A indução de apoptose em neurônios também tem sido implicada na patogenia de alguns vírus neurovirulentos. O tropismo específico do vírus por determinadas subpopulações de neurônios pode influenciar o padrão de neurovirulência e as consequências clínico-patológicas da infecção. O poliovírus, por exemplo, infecta preferencialmente neurônios do corno anterior da medula espinhal, resultando em sintomatologia característica. O bunivírus La Crosse infecta as células de Purkinge do cerebelo de camundongos infectados experimentalmente. A via de inoculação e penetração no SNC também pode determinar as características clínico-patológicas da infecção. O curso clínico e os sinais clínicos apresentados por coelhos inoculados com o BoHV-5 variam de acordo com a via de inoculação (intranasal e conjuntival), provavelmente refletindo diferentes padrões temporais e espaciais de replicação viral no encéfalo.

Embora a infecção e destruição de neurônios seja o mecanismo mais atraente – e talvez aquele de ocorrência mais frequente – para explicar os distúrbios neurológicos associados com as infecções víricas do SNC, a ocorrência de doença neurológica grave sem infecção neuronal maciça também tem sido descrita em infecções víricas. Isso demonstra que alguns vírus podem causar disfunção neuronal grave sem infecção ou morte de um número significativo dessas células, o que poderia explicar, em parte, os casos de recuperação clínica que eventualmente ocorrem após infecções neurológicas. Em muitos casos, ocorre a infecção de um número variável de células da micróglia, de astrócitos e de oligodendrócitos, com um envolvimento pouco significativo de neurônios. É possível que produtos virais tóxicos para os neurônios sejam liberados por essas células no meio extracelular. A liberação de citocinas e outros mediadores químicos inflamatórios também têm sido implicada na disfunção neuronal observada nessas infecções. Em particular, o óxido nítrico que é produzido por células da glia em resposta à infecção vírica pode ser deletério para os neurônios. De fato, tem sido demonstrado que as interações entre células inflamatórias e neurônios podem resultar em toxicidade e disfunção neuronal, sem necessariamente induzir a morte de neurônios. Os mecanismos efetores celulares e humorais da resposta inflamatória também podem potencialmente contribuir para a injúria e disfunção neuronal. Esses mecanismos podem explicar, em parte, a ocorrência de doença neurológica severa e até mesmo fatal, desacompanhada de infecção neuronal significativa, como ocorre em algumas situações.

Além das infecções neurológicas agudas com consequências clínico-patológicas variáveis – e frequentemente fatais –, alguns vírus estabelecem infecções persistentes no sistema nervoso. Uma parte das infecções agudas resulta em morte do hospedeiro dentro de poucos dias, tendo, assim, importância epidemiológica limitada (p. ex.: encefalites equinas por alfavírus e flavivírus, raiva e cinomose). Por outro lado, as infecções persistentes podem ter consequências epidemiológicas

mais importantes, pela perpetuação da infecção nos hospedeiros. Para estabelecer uma infecção persistente, o vírus não pode matar as células infectadas; ele deve manter a sua replicação em níveis baixos e possuir estratégias para escapar da vigilância do sistema imunológico. De fato, nessas infecções, a extensão da injúria e lesões é geralmente muito pequena ou mesmo ausente. Por outro lado, a persistência viral em células nervosas é frequentemente associada com imunopatologia em neurônios e células da glia.

O SNC apresenta características que podem favorecer a persistência de infecções víricas, entre elas: uma população estável e heterogênea de células susceptíveis a vários vírus; uma rede intrincada de processos (axônios e dendritos) que permite a disseminação do vírus a longas distâncias; e uma barreira hematoencefálica que restringe o acesso de linfócitos T e anticorpos. No entanto, alguns vírus infectam concomitantemente células extra-neurais e produzem viremia crônica, indicando que o SNC pode não oferecer todas as condições para a persistência viral.

As infecções persistentes do SNC podem ser classificadas em três tipos principais, com consequências clínico-patológicas e epidemiológicas diferentes: a) infecções latentes; b) infecções crônicas defectivas; e c) infecções crônicas produtivas. Os alfa herpesvírus (PRV, BoHV-1, BoHV-5 etc.) estabelecem infecções latentes em neurônios dos gânglios sensoriais e autonômicos próximos ao sítio de infecção primária. Durante a infecção latente, o genoma do vírus permanece inativo no núcleo dos neurônios, sem expressão gênica ou produção de progênie viral. Ocasionalmente, em situações de estresse, o vírus retoma a replicação ativa e é transportado de volta aos sítios de penetração, onde replica e é excretado. A reativação da infecção é importante na epidemiologia desses vírus, pois permite a excreção e transmissão a outros animais. Algumas vezes, a reativação é acompanhada de recrudescência clínica, com o desenvolvimento de lesões no sítio de penetração e também com o desenvolvimento esporádico de infecção neurológica e meningoencefalite (BoHV-5). Cães que se

recuperam da infecção aguda pelo CDV – acompanhada ou não de sinais clínicos – podem se tornar portadores do vírus, que segue replicando em níveis muito baixos no SNC, geralmente desacompanhado de excreção viral. Eventualmente, esses animais desenvolvem um quadro de encefalite viral e vão a óbito, mas essa ocorrência pode demorar anos. A persistência do vírus no SNC, após a infecção aguda, pode ser favorecida por mutações que resultem na produção de vírus defectivos. Outra forma de infecção persistente no SNC é a estabelecida pelo retrovírus MVV, no qual o vírus estabelece infecção crônica em células da linhagem macrofágica com produção de vírus ausente ou esporádica. O vírus da doença de Borna (BDV) de equinos também estabelece infecção persistente no sistema nervoso, porém a produção de vírus parece ser contínua, apesar de ocorrer em níveis baixos.

3.3.6 Infecções do sistema linforreticular e hematopoiético

Vários vírus utilizam células linforreticulares e/ou da linhagem hematopoiética como alvos de replicação em infecções naturais. A variedade de tipos celulares e a multiplicação contínua de algumas dessas células favorecem a replicação desses vírus. Da mesma forma, a contínua recirculação dessas células – especialmente os linfócitos – favorece o caráter sistêmico dessas infecções. Em geral, a infecção se inicia nos órgãos linfoides secundários, após a drenagem da linfa dos tecidos ou com a passagem do sangue pelo baço. Os vírus presentes na linfa e/ou sangue são capturados por ou infectam células da linhagem monocítica/macrofágica, células dendríticas ou linfócitos dos linfonodos, baço, placas de Peyer e outros acúmulos linfoides. A replicação viral nessas células é seguida da produção de progênie viral que infecta um número adicional de células próximas, além de permitir a sua disseminação sistêmica através de células circulantes. Assim, o vírus pode se distribuir por outros órgãos linforreticulares e se disseminar nesses tecidos. Infecções de células progenitoras

Tabela 7.4 Infecções virais do embrião e feto e suas consequências.

Espécie	Família/gênero	Vírus	Consequências
<i>Bovina</i>	Herpesviridae/Varicellovirus	herpesvírus bovino 1	morte embrionária ou fetal, aborto
	Retroviridae/Deltaretrovirus	vírus da leucose bovina	infecção inaparente, leucose
	Reoviridae/Orbivirus	vírus da língua azul	morte fetal, aborto, ma-formações fetais
	Bunyaviridae/Bunyavirus	vírus Akabane	morte fetal, aborto, malformações fetais, natimortos
	Flaviviridae/Pestivirus	vírus da diarreia viral bovina	morte fetal, aborto, ma-formações fetais, natimortos, infecção persistente
<i>Equina</i>	Herpesviridae/Varicellovirus	herpesvírus equino 1	morte fetal, aborto, doença perinatal
	Arteriviridae/Arterivirus	vírus da arterite equina	morte fetal, aborto
<i>Suína</i>	Herpesviridae/Varicellovirus	vírus da pseudoraiva	morte fetal, aborto
	Parvoviridae/Parvovirus	parvovírus suíno	morte fetal, aborto, mumificação fetal, natimortos, infertilidade
	Flaviviridae/Flavivirus	vírus da encefalite japonesa	morte fetal, aborto
	Flaviviridae/Pestivirus	vírus da peste suína clássica	morte fetal, aborto, ma-formações fetais, natimortos, infecção persistente
<i>Ovina</i>	Reoviridae/Orbivirus	vírus da língua azul	morte fetal, aborto, ma-formações fetais,
	Bunyaviridae/Phlebovirus	vírus do vale Rift	morte fetal, aborto
	Bunyaviridae/Nairovirus	vírus da doença de Nairobi	morte fetal, aborto
	Flaviviridae/Pestivirus	vírus da doença da fronteira	malformações fetais
<i>Canina</i>	Herpesviridae/Varicellovirus	herpesvírus canino	mortalidade perinatal
<i>Felina</i>	Parvoviridae/Parvovirus	vírus da panleucopenia	hipoplasia cerebelar
	Retroviridae/Gamaretrovirus	vírus da leucemia felina	infecção inaparente, morte fetal, leucemia

hematopoiéticas da medula óssea podem ocorrer nesses estágios da infecção. Os macrófagos, células dendríticas, linfócitos T e B são alvos de replicação de uma variedade de vírus que causam doenças em animais. Além dessas, células progenitoras da linhagem linfóide, mieloide ou hematopoiética da medula óssea podem ser infectadas por alguns vírus e comprometer a reposição das células sanguíneas (alguns vírus induzem trombocitopenia).

A infecção maciça do sistema linforreticular frequentemente leva à depleção linfóide e disfunção da resposta imunológica. A disfunção do sistema imunológico pode resultar em deficiências na resposta a outros patógenos, com predisposição a infecções secundárias. Vários vírus animais têm sido associados com infecção do sistema linfóide e indução de imunossupressão, incluindo o vírus

da doença de Gumboro em aves (IBDV), o FIV e o vírus da imunodeficiência bovina (BIV). Outros vírus, como o BVDV, CSFV, CDV e CPV podem estar associados com quadros transitórios de supressão imunológica. A imunossupressão produzida por esses vírus pode dar-se em razão de vários mecanismos e será abordada em seção específica.

Alguns dos vírus mais virulentos para humanos e animais estão associados com infecções do tecido linforreticular e hematopoiético, incluindo o vírus Ebola (filovírus), arenavírus, hantavírus, o vírus da febre do vale Rift (um bunivírus), o VEEV, CSFV e ASFV. Esses vírus estão associados com doença severa, caracterizada pelo curso agudo e pela ocorrência de lesões vasculares, disfunções hemodinâmicas, coagulação sanguínea e ocorrência de eventos hemorrágicos. Alguns isolados do

BVDV também têm sido associados com doença aguda severa acompanhada de componentes hemorrágicos. Essas enfermidades possuem algumas características em comum, como o curso agudo, a ocorrência de alterações vasculares, lesões endoteliais com perda de líquido vascular, proteinúria e edemas. As manifestações mais comuns da injúria nos endotélios vasculares incluem hiperemia acentuada, petéquias e sufusões nas mucosas e serosas, equimoses e hemorragias pontuais disseminadas em quadros severos. Quadros de choque hipovolêmico são frequentes em estágios avançados da doença. As hemorragias e extravasamento de plasma podem ser por causa da injúria nos endotélios vasculares pela replicação viral nas células endoteliais, por alterações na coagulação sanguínea (coagulação intravascular disseminada com consumo de plaquetas) ou ainda por trombocitopenia primária.

3.3.7 Infecção fetal

Os tecidos embrionários e fetais apresentam uma alta taxa de multiplicação celular e, por isso, constituem-se em sítios de predileção para a replicação de vários vírus. Os vírus que infectam o feto se disseminam pela via hematogênica e vários deles produzem infecções inaparentes ou leves nas fêmeas prenhes. Nesses casos, as consequências maiores da infecção são devidas às perdas reprodutivas. As consequências da infecção fetal variam com a espécie e cepa do vírus, com o *status* imunológico da fêmea e com a fase de gestação em que ocorre a infecção. As infecções que ocorrem em fases precoces da gestação são geralmente acompanhadas de morte embrionária ou fetal. Infecção fetal em estágios intermediários pode produzir teratogenia ou abortos, e infecção em fases avançadas pode

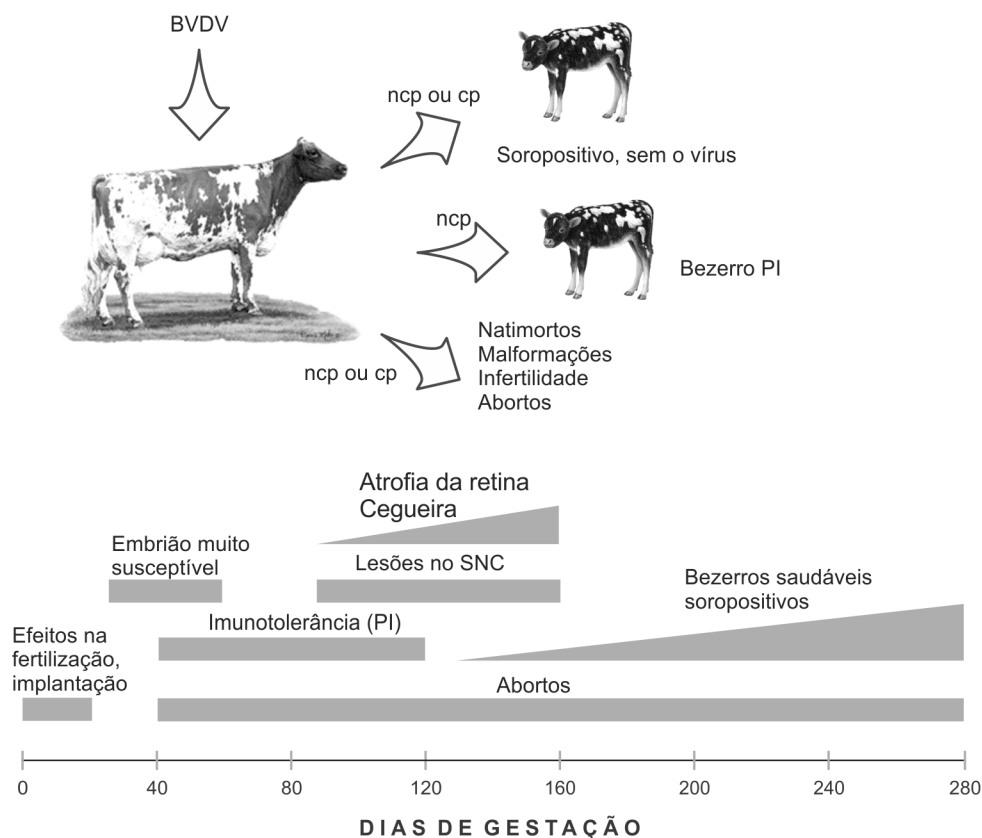


Figura 7.15. Efeitos da infecção de fêmeas bovinas prenhes pelo vírus da diarréia viral bovina (BVDV). As consequências da infecção dependem do status imunológico da fêmea, da cepa do vírus (biotipo e virulência) e do estágio de desenvolvimento do embrião/feto.

induzir abortos, natimortos ou resultar em resposta imunológica e erradicação da infecção pelo feto.

A infecção fetal também pode representar um meio para o vírus persistir na população, pela geração de animais imunotolerantes e persistentemente infectados, capazes de disseminar o vírus por longos períodos. A produção de neonatos persistentemente infectados é característica da infecção fetal por cepas não-citopáticas do BVDV entre os 40 e 120 dias de gestação e pode ocorrer também com os pestivírus suíno e ovino. Os efeitos da infecção fetal pelo BVDV estão ilustrados na figura 7.15.

Os efeitos observados no feto podem dever-se à replicação viral nos tecidos fetais e/ou replicação na placenta e interferência com as funções placentárias. A mortalidade fetal pode ser seguida de reabsorção, mumificação fetal ou abortamento. Os abortos associados com infecções víricas geralmente ocorrem dias ou semanas após a infecção, o que dificulta a detecção de vírus e/ou produtos virais nos tecidos fetais e, conseqüentemente, o diagnóstico.

A tabela 7.4 apresenta uma lista com os principais vírus de interesse veterinário que produzem infecções embrionárias e/ou fetais e as prováveis conseqüências dessas infecções.

Perdas reprodutivas por alguns desses agentes também têm sido relatadas após o uso de vacinas atenuadas contendo os respectivos agentes. Por outro lado, para os vírus que causam perdas reprodutivas importantes, a vacinação deve ser realizada antes da cobertura ou inseminação, para prevenir a infecção fetal e, assim, minimizar as perdas.

4 Padrões principais de infecção

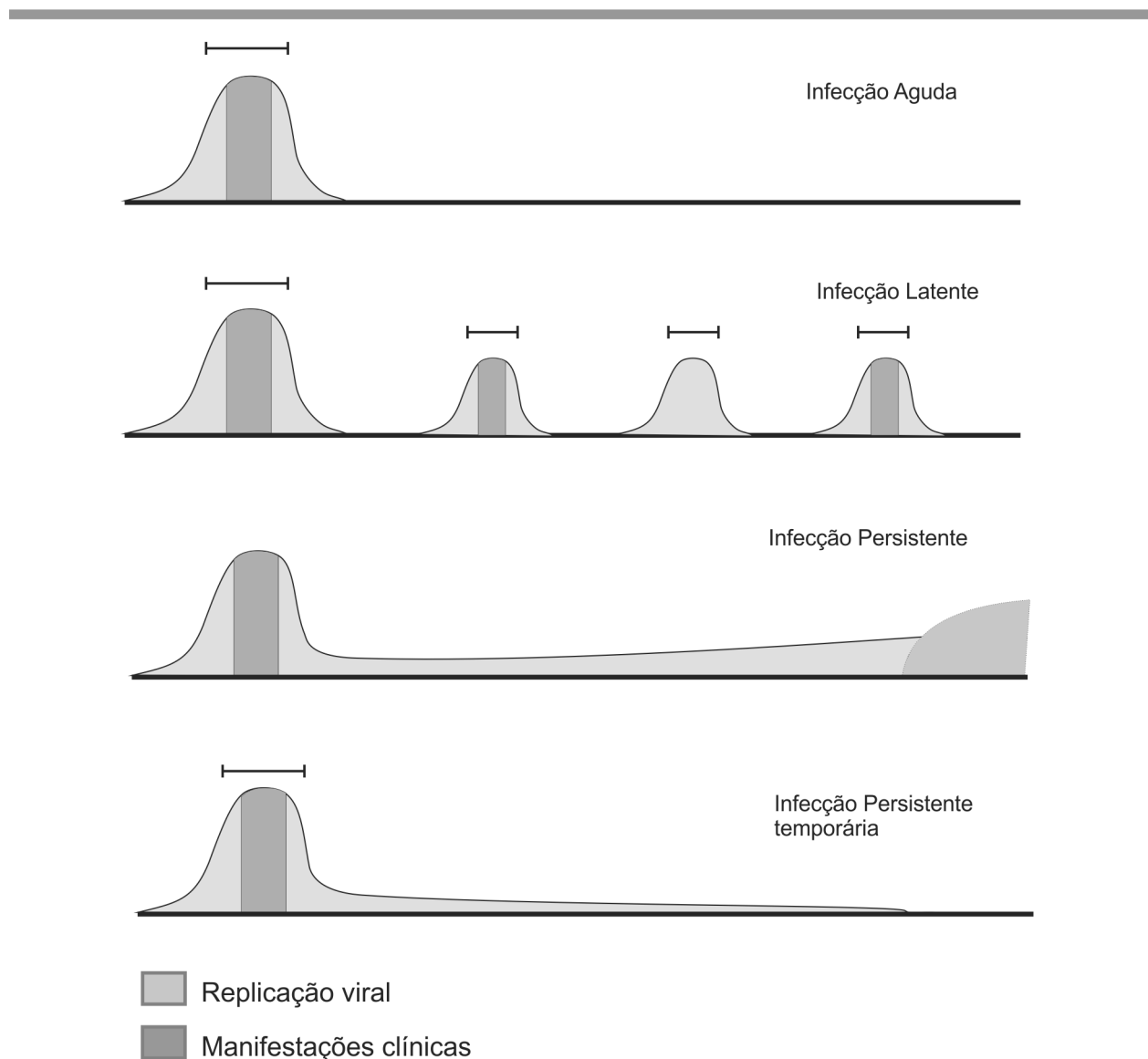
A sobrevivência dos vírus como espécies depende de infecções contínuas em diferentes indivíduos e/ou de infecções prolongadas no mesmo indivíduo. Por outro lado, o resultado da infecção viral em um animal depende de interações múltiplas entre componentes do vírus e do hospedeiro. Objetivamente, depende do balanço entre as estratégias virais para se multiplicar e perpetuar no organismo e dos mecanismos de defesa do hospedeiro

que visam erradicar o agente infeccioso. Apesar da diversidade dos vírus e da complexidade de suas interações com os hospedeiros, dois padrões principais de infecção podem ser reconhecidos: as infecções agudas e as infecções crônicas (ou persistentes). No entanto, variações e combinações desses tipos também ocorrem com frequência (Figura 7.16).

Alguns vírus produzem *infecções agudas*, que se caracterizam pela curta duração e rápida erradicação do agente pela resposta imunológica do hospedeiro. Outros vírus produzem infecções *persistentes* ou *crônicas*, caracterizadas pela permanência do agente no hospedeiro por longos períodos, muitas vezes pelo resto da vida. A natureza autolimitante das infecções agudas se deve principalmente à eficiência do sistema imunológico do animal em combater e erradicar a infecção. Visto por outro ângulo, o caráter transitório dessas infecções se deve à incapacidade dos vírus em persistir no animal na presença da resposta imunológica. As infecções persistentes ou crônicas também podem ser vistas sob duas óticas: a) do ponto de vista do hospedeiro, a persistência do agente em seus tecidos reflete a incapacidade do sistema imunológico de erradicá-lo; e b) do ponto de vista do agente, a persistência é o resultado de estratégias evolutivas, que foram desenvolvidas para se adaptar ao hospedeiro e escapar da vigilância do sistema imunológico, garantindo, assim, a sua permanência no animal.

4.1 Infecções agudas

A principal característica das infecções agudas é o curto período de tempo em que o vírus replica no organismo do hospedeiro. É o padrão de infecção mais estudado e conhecido, e é característico de vários vírus que replicam com eficiência em animais e em cultivos celulares. O termo *aguda* se refere à rapidez de replicação e produção de progênie viral, que é seguida também por uma rápida resolução e erradicação da infecção. Devido à rapidez da replicação, a quantidade de vírus no organismo aumenta rapidamente, atinge um pico



Fonte: adaptada de Flint et al. (2000).

Figura 7.16. Principais padrões de infecção.

após alguns dias e decresce também com certa rapidez (Figura 7.16). A redução dos níveis de vírus no organismo coincide com o desenvolvimento de resposta imune específica celular (linfócitos T citotóxicos) e humoral (anticorpos). Em geral, a resposta imunológica é capaz de erradicar o agente dos tecidos após alguns dias. Se, por um lado, o curto período de replicação e excreção do vírus do animal infectado contribui para reduzir a probabilidade de sua sobrevivência na população,

os altos títulos de vírus que são excretados favorecem a transmissão do agente para outros animais contactantes e a contaminação do meio ambiente com enormes quantidades do agente.

É importante ressaltar que o termo *aguda* se refere à cinética de replicação viral (níveis e tempo) e não às manifestações clínicas. De fato, muitas infecções agudas são absolutamente subclínicas, ou seja, não são acompanhadas de quaisquer manifestações clínicas. Outras vezes, o sistema imunológico não

consegue controlar as infecções agudas, resultando em doença de severidade variável, algumas vezes fatal. Exemplos de infecções agudas incluem as infecções entéricas por rotavírus e parvovírus em várias espécies, vírus da influenza em suínos e equinos, vírus da raiva em várias espécies, infecções pelo CPV, entre outras.

4.2 Infecções crônicas ou persistentes

As infecções crônicas ou persistentes se caracterizam pela persistência do vírus ou do genoma viral no hospedeiro por longos períodos. A maioria dessas infecções se inicia como uma infecção aguda, caracterizada por uma rápida replicação viral, acompanhada ou não de sinais clínicos. No entanto, ao contrário das infecções agudas, a resposta imunológica montada pelo hospedeiro não é capaz de erradicar o agente, resultando na sua permanência nos tecidos por períodos variáveis. Diferentes tipos de infecções crônicas podem ser reconhecidos de acordo com a biologia do agente, com a dinâmica de replicação viral (ausência ou presença de replicação ativa) e com a duração. Em geral, os níveis de replicação e excreção viral nas infecções crônicas são muito mais baixos do que nas infecções agudas e, algumas vezes, podem ser de difícil detecção.

De acordo com a ocorrência ou não de replicação viral durante a persistência, dois tipos principais de infecções crônicas são reconhecidos: as infecções *latentes* e as infecções *persistentes*. As infecções latentes são caracterizadas pela permanência do genoma viral nas células do hospedeiro, na maior parte do tempo sem replicação e produção de vírus. A replicação e produção de progênie viral somente ocorrem em situações esporádicas e duram horas ou poucos dias. Já nas infecções persistentes, a replicação viral ocorre de forma contínua, em níveis variáveis, e é frequentemente acompanhada da excreção do vírus. Em algumas infecções persistentes, no entanto, os níveis de replicação são tão baixos – e em determinados tecidos do organismo – que não são acompanhados

de excreção viral detectável (p. ex.: persistência do CDV no encéfalo de cães adultos e persistência do FMDV na faringe). Em outras, a replicação e excreção viral ocorrem de forma contínua e em níveis significativos (p. ex.: infecções por retrovírus em várias espécies).

As infecções persistentes – aquelas que cursam com replicação viral contínua – podem ser agrupadas em duas classes, que são determinadas pela biologia dos vírus e por suas interações com o hospedeiro. Para alguns vírus, o estabelecimento de infecção persistente é uma regra e ocorre em, virtualmente, todos os indivíduos infectados. Em outras palavras, a persistência é uma característica biológica inerente à patogenia viral. Esse tipo de infecção persistente se prolonga por tempo indeterminado, provavelmente por toda a vida do animal. Essas são as *infecções persistentes clássicas* e são características das infecções pelos retrovírus. Em outros grupos de vírus, infecções persistentes podem ser estabelecidas após a infecção aguda, em um número variável de indivíduos, e a persistência geralmente possui duração variável, não necessariamente indefinida. Nesses casos, a persistência é uma consequência provável – e muitas vezes frequente – da infecção, mas não se constitui em regra ou padrão biológico da infecção por esses vírus. Além disso, grande parte dos animais que se tornam portadores consegue erradicar a infecção após algum tempo, determinando o fim da persistência, ou seja, são *infecções persistentes temporárias*.

Algumas infecções persistentes são acompanhadas de sinais clínicos crônicos, que podem ser brandos ou graves; outras vezes, a infecção é absolutamente inaparente. Várias infecções crônicas resultam em patologias progressivas de desenvolvimento lento (MVV, CAEV, vírus da pneumonia progressiva dos ovinos [OPPV] e FeLV), em imunopatologia ou imunodeficiência (EIAV, FIV e LCMV) ou no desenvolvimento de neoplasias malignas (vírus da leucose aviária [ALV] e BLV). Essas patologias são mais comumente observadas nas infecções persistentes clássicas.

Os locais de persistência do vírus não são necessariamente os mesmos em que o vírus replicou

e produziu patologias na fase aguda e, frequentemente, incluem órgãos ou tecidos que restringem ou limitam o acesso das células e moléculas do sistema imunológico. Os padrões de replicação e excreção viral durante as infecções crônicas também são muito variáveis. Em algumas infecções, a replicação viral é contínua e ocorre em níveis moderados a altos; em outras, os níveis de replicação são muito baixos, com pouca ou nenhuma excreção viral. Já as infecções latentes são caracterizadas por longos períodos de absoluta ausência de replicação viral intercaladas com episódios esporádicos de reativação, replicação e excreção viral.

4.2.1 Infecções latentes

Esse tipo de infecção é típico dos alfaherpesvírus animais (BoHV-1, BoHV-5, PRV, EHV-1, herpesvírus canino, herpesvírus felino, entre outros). Durante a fase aguda da infecção por herpesvírus, os vírions atingem as terminações nervosas e o genoma viral migra ao longo dos nervos sensoriais e autonômicos até os gânglios, onde permanece latente ou inativo. Durante esse período, ou fase de latência, não ocorre produção de proteínas virais, replicação do genoma ou produção de partículas víricas. Com isso, os neurônios que abrigam o genoma viral não são reconhecidos como infectados pelo sistema imunológico, o que permite ao vírus escapar da vigilância imunológica. O genoma viral não é integrado aos cromossomos celulares; ao contrário, permanece como um epissomo, fortemente associado com proteínas celulares no núcleo dos neurônios. Esporadicamente, na maioria das vezes em situações de estresse e produção de glicocorticoides endógenos, a infecção latente é reativada e o genoma do vírus reassume a expressão gênica. As várias etapas da replicação ocorrem, e o vírus retorna via neurônios até o local da infecção inicial, onde ocorrem replicação e excreção de novas partículas virais. O período e a magnitude de excreção viral durante a reativação são, geralmente, bem inferiores àqueles observados durante a infecção primária. A reativação da infecção é acompanhada,

ocasionalmente, de manifestações clínicas, geralmente mais brandas do que aquelas observadas durante a infecção aguda. As reativações ocorrem a intervalos variáveis (semanas, meses, anos) em uma parcela dos indivíduos, e é possível que alguns hospedeiros não apresentem episódios de reativação. A infecção latente representa um meio de o vírus se perpetuar no hospedeiro, e a sua reativação periódica permite a sua excreção e transmissão.

4.2.2 Infecções persistentes

Essas infecções se caracterizam pela contínua replicação e produção de partículas víricas nos tecidos do hospedeiro por tempo ilimitado, provavelmente por toda a vida do animal. É possível se detectar o agente infeccioso em qualquer momento após a infecção aguda, desde que se examinem os tecidos certos com técnicas apropriadas. As infecções persistentes se estabelecem porque o sistema imunológico do hospedeiro não consegue erradicar o vírus durante a infecção aguda. Subsequentemente, por diferentes mecanismos, o agente consegue coexistir com uma resposta imune que mantém um controle parcial da infecção, sem conseguir eliminá-la totalmente. Os níveis de replicação nesse tipo de infecção variam de acordo com o vírus. Alguns vírus mantêm níveis consideráveis de replicação de forma contínua; outros apresentam uma replicação mínima, às vezes de difícil detecção. As infecções pelos retrovírus animais (EIAV, BLV, FeLV, CAEV, entre outras), BTV e infecção persistente pelo BVDV são exemplos clássicos de infecções víricas persistentes.

No caso dos retrovírus, a manutenção da infecção se deve à integração definitiva de cópias DNA do genoma viral nos cromossomos das células hospedeiras, ou seja, as células infectadas ficam persistentemente infectadas e, caso se multipliquem, transmitem o genoma viral para a sua progênie. Assim, gerações sucessivas de células produzem vírus infecciosos ao longo da vida do animal. No caso do BLV, a manutenção da infecção persistente deve-se mais a divisões celulares contínuas e

transmissão do genoma viral para a progênie do que à produção de vírus infecciosos. É interessante observar que os retrovírus, além de inserirem o seu material genético nos cromossomos do hospedeiro, também sofrem contínuas mutações que alteram a antigenicidade do vírus e contribuem para a sua perpetuação no animal infectado.

As infecções persistentes pelo BVDV somente ocorrem em animais que tenham sido infectados intrauterinamente, com cepas não-citopatogênicas, entre os 40 e 120 dias de gestação. Esses animais se tornam imunotolerantes e são incapazes de montar uma resposta imunológica contra o vírus infectante. Assim, o vírus pode replicar continuamente em altos títulos no tecido linforreticular e epitélios dos animais, sem a interferência do sistema imunológico.

4.2.3 Infecções persistentes temporárias

Em alguns vírus, a infecção aguda pode ser seguida de persistência do agente nos tecidos do hospedeiro por períodos variáveis. Em algumas delas, a persistência ocorre apenas em alguns animais, não se constituindo em uma regra. Em outros casos, as infecções crônicas que se seguem às infecções agudas parecem ocorrer na maioria dos animais, senão em todos. Os níveis de replicação e excreção viral variam de acordo com o agente e com a resposta do hospedeiro. A duração da persistência também é variável, podendo ser de meses e até anos (ou até mesmo por toda a vida do animal). Naqueles casos em que a erradicação do agente ocorre após algum tempo, é provável que o vírus tenha esgotado o seu arsenal de estratégias para persistir no animal, sendo eventualmente combatido pelo sistema imune. Vários vírus produzem esse tipo de infecção. O PRRSV permanece replicando nos testículos de reprodutores suínos por até seis meses após a infecção aguda. O CAHV-1 também pode permanecer durante meses replicando no epitélio dos túbulos renais, que são locais de acesso restrito do sistema imunológico. A infecção pelo CDV é um exemplo de infecção que é geralmente aguda – na maioria dos animais –, mas pode se tornar crônica em uma parcela dos

animais que não conseguem erradicar o vírus na fase aguda. Nesses animais, o vírus persiste replicando em níveis baixos no SNC. Essa replicação não é acompanhada de excreção viral em secreções ou excreções. A maioria desses animais eventualmente desenvolve doença neurológica de curso fatal, em um prazo que varia de meses a anos. No caso do calicivírus felino (FCV), a persistência do vírus na região da orofaringe do hospedeiro parece ser favorecida pela ocorrência contínua de mutações genéticas que resultam em variantes virais que escapam da resposta imune do animal. O FMDV produz uma infecção clínica aguda (febre aftosa) que se resolve em poucos dias. No entanto, uma parcela dos animais permanece abrigando o vírus na faringe por um determinado tempo. Os níveis de replicação são geralmente muito baixos e parecem não ser acompanhados de excreção viral.

Alguns arenavírus e hantavírus produzem infecções crônicas em roedores silvestres. As infecções de roedores pelos arenavírus são acompanhadas por viremia prolongada – muitas vezes por toda a vida – e de transmissão vertical do vírus para a progênie. Já as infecções crônicas por hantavírus são caracterizadas por viremia transitória seguida de excreção prolongada de vírus pela saliva, secreções nasais, fezes e urina. Esses vírus podem ser ocasionalmente transmitidos para humanos e são importantes causas de febres hemorrágicas.

4.3 Mecanismos envolvidos na manutenção das infecções crônicas

Os mecanismos envolvidos no estabelecimento e manutenção das infecções persistentes são muito complexos e pouco esclarecidos até o presente. No entanto, independentemente dos mecanismos responsáveis, a manutenção de uma infecção vírica no organismo deve preencher três condições essenciais: a) a infecção celular deve ser não-citolítica (ou de citopatogenicidade limitada); b) o genoma viral deve se perpetuar nas células do hospedeiro; e c) o vírion deve ser capaz de escapar da resposta imune do hospedeiro. Vários mecanismos adicionais ou

Tabela 7.5 Sítios de persistência de vírus que estabelecem infecções latentes ou persistentes nos hospedeiros

Tipo	Família/subfamília	Vírus	Espécie	Local de persistência
Latente	<i>Herpesviridae/ Alphaherpesvirinae</i>	BoHV-1	bovina	Gânglios sensoriais e autonômicos, tonsilas e linfócitos T (BoHV-1.1), linfonodos da região sacral (BoHV-1.2).
		BoHV-5	bovina	Gânglio trigêmeo e sítios do SNC.
		BoHV-2	bovina	Gânglio trigêmeo, pele e linfonodos.
		CaHV-1	canina	Gânglios sensoriais e autonômicos.
		FHV-1	felina	Gânglios sensoriais e autonômicos.
		CpHV	caprina	Gânglios sensoriais e autonômicos.
		PRV	suína	Gânglio trigêmeo, bulbo olfatório, tronco cerebral, medula espinhal, tonsilas.
		EHV-1, 3 e 4	equina	Gânglios sensoriais e autonômicos.
		GaHV-1	aves	Gânglios sensoriais e autonômicos.
	<i>Herpesviridae/ Betaherpesvirinae</i>	PCMV (SHV-2)	suína	Glândula salivar, epitélio vesical e células mononucleares.
	<i>Herpesviridae/ Gammaherpesvirinae</i>	MCFV (AHV-1)	ruminantes	Células linfoblastoides.
		EHV-2 e 5	equina	Células linfoblastoides.
	<i>Adenoviridae</i>	DAdV-A	aves	Células da glândula da casca e do oviduto.
Persistente	<i>Retroviridae</i>	BLV	bovina	Linfócitos B.
		Maedi/ Visna	ovina	Monócitos e macrófagos.
		CAEV	caprina	Linfócitos, SNC, epitélio alveolar, monócitos e macrófagos.
		FIV/FelV	felina	Células mieloides, linfócitos T e B.
		EIAV	equina	Macrófagos e linfócitos.
		ALV	aves	Células linfoides, mieloides, renais, ósseas, endoteliais e mesenquimais.
		Vírus Jaagsiekte OPAV	ovina	Células epiteliais do sistema respiratório.
	<i>Coronaviridae</i>	FIPV	felina	Macrófagos.
	<i>Paramyxoviridae</i>	CDV*	canina	SNC (oligodendrócitos).
	<i>Caliciviridae</i>	FCV	felina	Epitélio respiratório e anexos.
	<i>Flaviviridae</i>	BVDV, BDV e CSFV**	bovina, ovina e suína	Células do sistema imune, SNC, medula óssea, células endoteliais e células epiteliais dos sistemas respiratório e digestório.
	<i>Alphaherpesvirinae</i>	MDV (GaHV-2)	aves	Linfócitos T.
	<i>Adenoviridae</i>	EAdV-2	equina	Mucosa respiratória, adenoides.
	<i>Parvoviridae</i>	PPV***	suína	Tecido linfóide, rins e testículos.
	<i>Reoviridae</i>	BTV	bovina e ovina	Células hematopoiéticas.
<i>Hepadnaviridae</i>	DHBV, WHBV, GSHBV	patos, gansos, marmotas, esquilos ovinos	Hepatócitos.	

Tabela 7.5 Continuação

Tipo	Família/subfamília	Vírus	Espécie	Local de persistência
Persistente temporária	Papillomaviridae	BPV-1 a 7	bovina	Células epiteliais.
		CaPV	canina	Células epiteliais.
		EPV-1 e 2	equina	Células epiteliais.
	Adenoviridae	CAdV-1	canina	Epitélio dos túbulos renais.
	Asfarviridae	ASFV	suína e bubalina	Células mononucleares e fagocíticas, tonsilas e linfonodos.
	Circoviridae	PCV-1 e 2	suína	Células mononucleares sangüíneas, macrófagos e linfócitos.
	Picornaviridae	FMDV	bovina, suína e ovina	Mucosa da orofaringe.
	Arteriviridae	PRRSV	suína	Macrófagos, células germinativas dos testículos.
		EAV	equina	Macrófagos, células endoteliais e mesoteliais.
	Coronaviridae	TGEV	suína	Mucosas respiratória e intestinal.
IBV		aves	Células do epitélio renal.	
Bornaviridae	BDV	equina	Neurônios, astrócitos e oligodendrócitos.	

* Alguns animais que se recuperam da doença ficam portadores, mas não excretam o vírus, que replica em níveis baixos no SNC.

**Fetos infectados em determinada fase de gestação ficam imunotolerantes e nascem persistentemente infectados.

***Alguns fetos infectados no útero se tornam imunotolerantes e ficam portadores, excretando o vírus por longos períodos.

complementares têm sido sugeridos para explicar a persistência de vírus em tecidos do hospedeiro, por longos períodos, a despeito da resposta imunológica desencadeada contra eles. É provável que nenhuma infecção persistente seja mantida por causa de apenas um desses mecanismos; ao contrário, provavelmente são mantidas pela combinação de vários deles.

4.3.1 Restrição do efeito citopatogênico

Os vírus que produzem infecções não-citolíticas ou não-citopáticas são mais propensos a estabelecerem infecções persistentes, pois a sua replicação não resulta na destruição das células infectadas (ou resulta em destruição limitada). Exemplos de vírus não-citolíticos que causam infecções persistentes são alguns arenavírus (infecção renal persistente em roedores), o BVDV (infecção de células do sistema linforreticular) e o vírus da hepatite B (infecção não-citolítica de hepatócitos).

4.3.2 Infecção de células semipermissivas ou não-permissivas

A replicação dos alfa herpesvírus em células epiteliais e do tegumento é altamente citolítica, o que também é observado em uma variedade de células *in vivo* e *in vitro*. A infecção também é citolítica em vários tipos de neurônios. No entanto, alguns neurônios sensoriais e autonômicos não são permissivos à replicação lítica aguda. Como consequência, após penetrar e ter o seu ciclo replicativo interrompido, o vírus estabelece infecções latentes nesses neurônios, ou seja, a infecção de células não-permissivas à infecção lítica é o mecanismo responsável pela persistência dos alfa herpesvírus nos seus hospedeiros. Sob determinadas condições, esses neurônios que abrigam o genoma viral se tornam permissivos, o que desencadeia a reativação e replicação viral.

4.3.3 Infecção moderada de um pequeno número de células

Essa forma de infecção tem sido observada por alguns vírus *in vitro* e é possível que também ocorra *in vivo*. Candidatos para esse tipo de modulação são os adenovírus e os arterivírus (EAV em equinos e PRRSV em suínos). A infecção persistente no hospedeiro seria mantida através de infecções sucessivas – citolíticas ou não – de um número pequeno de células a cada ciclo. Os vírus produzidos por essas células infectariam outra pequena população de células e, assim, a infecção se prolongaria sucessivamente. Provavelmente, algum mecanismo concomitante de evasão do sistema imune seja necessário para permitir a ocorrência dessas infecções continuadas, mesmo em baixos níveis.

4.3.4 Manutenção do genoma viral nas células hospedeiras

A manutenção do genoma viral nas células do hospedeiro pode ocorrer por dois mecanismos distintos: pela integração do genoma viral nos cromossomos da célula do hospedeiro, como ocorre com as infecções pelos retrovírus, ou pela manutenção do genoma como elemento extracromossomal no núcleo da célula, como ocorre nas infecções latentes pelos alfa herpesvírus e papilomavírus.

4.3.5 Evasão da resposta imune do hospedeiro

As estratégias de evasão do sistema imunológico estão entre os mecanismos mais importantes utilizados pelos vírus para assegurar a sua persistência no hospedeiro. Em muitos vírus, essas estratégias provavelmente complementam os outros mecanismos envolvidos na permanência do agente no organismo. Os mecanismos mais utilizados pelos vírus para evasão da resposta imune são: a) restrição de produção das proteínas virais (como no caso

da latência dos herpesvírus); b) infecção de locais imunologicamente privilegiados (p. ex.: infecção das células do SNC pelo CDV e de células do epitélio seminífero dos testículos pelo PRRSV); c) variação antigênica (EIAV, FCV e FMDV); d) tolerância imunológica (bovinos persistentemente infectados pelo BVDV); e f) interferência com células e moléculas do sistema imunológico (adenovírus e poxvírus).

5 Oncogênese por vírus

A transformação celular e produção de tumores estão entre as consequências da replicação de alguns grupos de vírus nos seus hospedeiros. De fato, acredita-se que uma parte considerável dos tumores de humanos e animais possua a participação direta ou indireta de agentes virais. De acordo com o vírus, diferentes tipos celulares e órgãos podem ser afetados, com consequências diversas. Alguns tumores induzidos por vírus são benignos, mas uma parcela importante é constituída por neoplasias malignas que resultam em doença progressiva e morte do animal. Para alguns vírus indutores de tumores, os mecanismos moleculares de oncogênese já foram razoavelmente esclarecidos. Para outros vírus, no entanto, esses mecanismos permanecem obscuros e se constituem em tema de contínuas investigações. Dentre os vírus animais associados com neoplasias, encontram-se famílias de vírus RNA (retrovírus) e DNA (poliomavírus, papilomavírus, adenovírus e hepadnavírus).

5.1 Oncogênese por retrovírus

Os retrovírus envolvidos com a produção de tumores – também chamados de *oncornavírus* (onco=tumor; RNA vírus) – são amplamente distribuídos na natureza e têm sido isolados de, virtualmente, todas as espécies animais. Esses vírus diferem entre si em relação ao tropismo celular, potencial oncogênico, período de incubação e mecanismo de oncogênese. Com base no tempo necessário para a produção dos tumores, os

oncornavírus podem ser divididos em vírus transformantes não-agudos, agudos e transindutores. Os retrovírus transformantes não-agudos induzem a formação de neoplasias após um longo período de incubação (meses até décadas), assim como os transindutores. Os retrovírus transformantes agudos induzem tumores em um intervalo menor de tempo (semanas). Os mecanismos de oncogênese também variam entre os grupos.

Os retrovírus transformantes não-agudos estão envolvidos em vários tipos de neoplasias, incluindo linfomas e leucemias. Esses vírus não possuem genes específicos com atividade oncogênica no seu genoma. Ao contrário, induzem oncogênese pela integração do seu genoma (provírus DNA) nas proximidades de proto-oncogenes celulares ou de genes envolvidos no controle do ciclo e diferenciação celular. Com isso, a expressão desses genes é alterada e pode levar à transformação tumoral. Este processo é denominado de oncogênese insercional.

Os retrovírus transformantes agudos podem induzir à formação de tumores dentro de poucos dias. Ao contrário do grupo anterior, esses vírus possuem oncogenes (genes oncogênicos) no seu genoma. Mais de 30 diferentes oncogenes já foram identificados no genoma de retrovírus animais, e todos eles parecem ter sido adquiridos – integralmente ou por rearranjos – do genoma dos hospedeiros em infecções passadas. As funções dos produtos desses oncogenes são variáveis e incluem desde quinases até fatores de transcrição. Uma característica comum a quase todos os oncogenes retrovirais identificados até o presente é que os seus produtos estão envolvidos em mecanismos de sinalização intracelular (*signal transduction*). Retrovírus com essas características já foram identificados em várias espécies animais e têm sido associados com uma grande variedade de tumores, incluindo sarcomas, carcinomas e linfomas em aves; sarcomas e linfomas em roedores; fibrossarcomas e linfossarcomas em felinos; e sarcoma em primatas.

Os retrovírus transformantes transindutores produzem leucemias monoclonais de linfócitos T e B após um longo período de incubação. Entre esses vírus, destacam-se o vírus da leucemia de

linfócitos T humano (HTLV) e o BLV. O genoma desses vírus não possui oncogenes, e o mecanismo de indução da oncogênese difere daquele dos dois grupos anteriores. A transformação tumoral induzida por esses vírus parece estar ligada à função dos produtos de dois genes acessórios, *tax* e *rex*, que também possuem papel importante no ciclo replicativo do vírus. A proteína *Rex* é essencial para o ciclo replicativo lítico do HTLV, mas a sua participação na oncogênese permanece desconhecida. Já a proteína *Tax* é necessária para o ciclo lítico e também para a transformação tumoral das células hospedeiras. Esta proteína é um potente transativador de transcrição do provírus viral e também de vários genes celulares. Já foi demonstrado que vários genes celulares que possuem um papel potencial na regulação do ciclo celular podem ser ativados pela proteína *Tax*. Por isso, a ativação de genes envolvidos no controle do ciclo celular é um dos prováveis mecanismos de oncogênese pelos retrovírus transindutores.

5.2 Pequenos vírus DNA tumorigênicos

Algumas famílias de vírus DNA possuem membros que têm sido associados com tumores, seja em infecções naturais ou após inoculação experimental. Alguns deles produzem tumores em animais e, por isso, possuem importância em medicina veterinária. Em particular, alguns vírus das famílias *Polyomaviridae* e *Papillomaviridae* têm sido associados com tumores em seus hospedeiros naturais e têm comprovado o seu potencial oncogênico após inoculação em hospedeiros heterólogos. O primeiro vírus DNA tumorigênico identificado foi o CRPV (papilomavírus dos coelhos cauda-de-algodão), que causa papilomas cutâneos benignos nos hospedeiros naturais. Quando inoculado em coelhos domésticos, no entanto, o CRPV induz papilomas que tendem a progredir e se tornar carcinomas. Vários aspectos da tumorigênese associada com infecções virais foram estudados nesse modelo animal. O papilomavírus de camundongos também tem sido associado com tumores múltiplos.

tiplos, sobretudo após inoculação experimental em neonatos. O vírus símio 40 (SV-40), também um membro da família *Polyomaviridae*, é capaz de produzir tumores em *hamsters* recém-nascidos. O SV-40 também tem sido associado com alguns tumores raros em pessoas que foram vacinadas há, aproximadamente, 50 anos com uma vacina antipoliomielite contaminada com o vírus. Os papilomavírus bovinos (BPVs) associam-se à indução de tumores nos seus hospedeiros. O BPV-1 está associado com papilomas e fibropapilomas, tumores cutâneos de caráter benigno e, com frequência muito menor, com tumores cutâneos malignos. O BPV-4 está associado com a produção de carcinomas de laringe e esôfago em bovinos, cuja etiologia parece estar combinada com a intoxicação por samambaia. Os papilomavírus humanos 16 e 18 (HPV-16 e HPV-18) estão envolvidos na produção de um dos tumores mais frequentes em humanos, o carcinoma de colo de útero de mulheres.

Os mecanismos pelos quais esses vírus induzem transformação neoplásica nas células hospedeiras têm sido intensivamente estudados nas últimas décadas. A capacidade oncogênica desses vírus tem sido atribuída a uma ou mais proteínas virais que se ligam e inativam proteínas celulares envolvidas na regulação do ciclo celular. Em particular, as proteínas celulares pRb e p53 são os alvos para o antígeno T dos poliomavírus; e para as proteínas E6 e E7 dos papilomavírus. As proteínas da família da pRb e p53 exercem um papel regulatório chave no controle da estabilidade do genoma, na proliferação, diferenciação e apoptose em células de mamíferos. A sua inativação pelas proteínas virais citadas resulta no descontrole do ciclo celular e, eventualmente, pode resultar em transformação neoplásica.

Os vírus da família *Hepadnaviridae*, também conhecidos como vírus das hepatites B, também têm sido associados com a produção de tumores em seus hospedeiros naturais. Além do vírus da hepatite B humana (HBV), os hepadnavírus de esquilos (GSHV) e de marmotas (WHV) estão associados com o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, que ocorre ocasionalmente em

hospedeiros com hepatite crônica. Os mecanismos responsáveis pela transformação neoplásica que ocorre nas infecções crônicas pelos hepadnavírus não estão completamente esclarecidos. Vários mecanismos têm sido propostos e acredita-se que a oncogênese possa resultar da combinação de mais de um deles. Os mecanismos propostos incluem: a) ativação de proto-oncogenes celulares pela inserção do genoma viral nos cromossomos; b) ativação de proto-oncogenes celulares pela proteína X; e c) injúria e inflamação hepática crônica, com produção de substâncias potencialmente mutagênicas. Em geral, o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular é precedido por uma infecção hepática crônica de longa duração.

6 Imunopatologia causada por vírus

O sistema imunológico é o responsável pela proteção do organismo contra agentes agressores, porém a ativação da resposta imune nem sempre é capaz de controlar a infecção. Além disso, em determinadas situações, a resposta produzida pode induzir lesões imunomediadas, determinando a ocorrência da doença. Várias doenças víricas, como a AIDS, a dengue, a anemia infecciosa equina e a artrite-encefalite caprina, entre outras, apresentam como componentes de sua patogenia as lesões resultantes da resposta imunológica.

A resposta imune em infecções víricas tem como objetivo a eliminação e/ou neutralização das partículas virais livres, pela ação de anticorpos e do complemento; além da destruição das células infectadas, pela citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC), linfócitos T citotóxicos (CD8+) e lise por células *natural killer* (NK). Em algumas situações, essa resposta é suficiente para eliminar o vírus do organismo. No entanto, em outras situações, essa resposta pode causar injúria tecidual, doença e até morte do hospedeiro. Em alguns casos, é comum a coexistência do hospedeiro como o vírus, com a ocorrência de injúrias celulares e teciduais mínimas, muitas vezes sem o comprometimento da saúde geral do animal.

O grau de lesão que a resposta imunológica pode produzir no hospedeiro depende, em parte, dos órgãos ou tecidos envolvidos. Se a infecção ocorre no SNC ou no coração, as lesões são geralmente graves, enquanto uma resposta localizada na pele, por exemplo, possui consequências limitadas.

Os vírus podem induzir imunopatologias por diferentes mecanismos, como a indução de autoimunidade, imunossupressão, e pela deposição de imunocomplexos, que caracteriza a reação de hipersensibilidade do tipo III. As lesões imunomediadas ocorrem com maior frequência em infecções persistentes ou crônicas e principalmente em infecções por vírus não-citolíticos.

6.1 Imunopatologia mediada por imunocomplexos

A consequência imunopatológica mais frequente em infecções víricas agudas ou persistentes é a formação de imunocomplexos. Esses complexos são formados por anticorpos ligados a partículas víricas ou a antígenos virais solúveis. Quando esses imunocomplexos são produzidos em excesso, podem resultar em imunopatologia. Isso ocorre quando os antígenos virais não são eliminados eficientemente ou quando a replicação do vírus não é controlada de forma eficiente pelo sistema imunológico. Dependendo do tipo de anticorpo e da sua capacidade neutralizante, os complexos podem carrear vírus viáveis, os quais podem penetrar produtivamente em células que possuam receptores para anticorpos (receptores para a porção Fc), como macrófagos e linfócitos ativados. Lesões de glomerulonefrite imunomediada são frequentemente observadas em infecções víricas como a hepatite infecciosa canina, peritonite infecciosa felina, imunodeficiência felina, peste suína clássica, peste suína africana, entre outras.

Doenças mediadas por imunocomplexos somente ocorrem quando a sua produção excede a capacidade do organismo de removê-los dos tecidos e fluidos corporais. Em condições normais, os imu-

nocomplexos produzidos são removidos através de fagocitose por macrófagos e células mesangiais antes que eles se depositem e causem algum tipo de lesão. Quando em excesso, a deposição dos imunocomplexos ocorre geralmente em locais com função de filtragem de líquidos orgânicos, como os glomérulos renais, a parede dos vasos sanguíneos, as membranas sinoviais e o plexo coroide. As lesões causadas pela deposição dos imunocomplexos não são resultantes da sua ação física e sim da ativação local do complemento e dos eventos inflamatórios resultantes dessa ativação.

A deposição de imunocomplexos na parede dos vasos e nos tecidos é seguida do aumento da permeabilidade vascular local, mediada por aminas vasoativas, como a histamina e serotonina. A ligação da região Fc dos anticorpos dos imunocomplexos a receptores Fc das membranas provoca a liberação das aminas vasoativas provenientes de basófilos, plaquetas e mastócitos que circulam no local da deposição. A porção Fc se liga ao componente C1 e ativa a via clássica do complemento. Ocorre a atração de neutrófilos para o local de deposição e a formação do complexo de ataque à membrana (MAC), o que contribui para a injúria local.

Os receptores para a porção Fc das imunoglobulinas G estão presentes no plexo coroide, onde possuem distribuição periventricular. A localização desses receptores parece ter relevância na distribuição das lesões por deposição de imunocomplexos observadas na infecção pelo MVV e CAEV em pequenos ruminantes (ovinos e caprinos).

Na anemia infecciosa equina, os anticorpos se ligam a vírions livres no plasma, e os imunocomplexos são depositados principalmente nos glomérulos renais, levando a glomerulonefrite imunomediada. A circulação desses imunocomplexos também pode levar à hemólise, resultando em anemia.

O FeLV pode induzir deposição de imunocomplexos e imunodeficiência. Algumas vezes, ocorrem altos níveis de antígenos virais, e a formação e deposição de imunocomplexos leva à glomerulonefrite imunomediada. Em outros casos, ocorre depleção linfóide, em parte pela ADCC. Essa depleção leva a uma maior suscetibilidade a

infecções secundárias, como estomatites crônicas, gengivites, lesões de pele e abscessos subcutâneos.

As lesões imunomediadas podem ocorrer também como sequelas de infecções virais, sem envolvimento direto na patogenia da infecção, como a síndrome oftálmica que ocorre em cães convalescentes da infecção pelo CAdV-1. A lesão é caracterizada pela deposição de imunocomplexos na córnea, resultando em opacidade, conhecida como “olho azul”.

6.2 Imunopatologia mediada por linfócitos T citotóxicos (CTLs)

Os linfócitos T citotóxicos (CTLs, CD8+) possuem um papel relevante na erradicação de infecções víricas dos hospedeiros, pela sua capacidade de identificar e lisar células infectadas por vírus. Os CTLs reconhecem peptídeos virais conjugados com moléculas do MHC-I na superfície das células infectadas, através das moléculas TCR + CD8. Além de lisar células infectadas, os CTLs parecem ser capazes de erradicar certos vírus (p. ex.: vírus da hepatite B humana), sem a necessidade de lisar as células infectadas, provavelmente interferindo (através de citocinas) com alguma etapa da replicação viral. Dessa forma, a infecção aguda pelo HBV é geralmente erradicada por uma resposta vigorosa mediada principalmente por CTLs específicos para antígenos do vírus.

Por outro lado, a resposta imunológica de alguns pacientes não consegue erradicar a infecção e esses indivíduos se tornam portadores de infecção hepática crônica. Nesses indivíduos, a resposta mediada por CTLs é fraca ou indetectável, provavelmente devido a uma expansão clonal deficiente. Essa resposta fraca e contínua tem sido implicada na patogenia da infecção crônica, levando a lesões necroinflamatórias crônicas no fígado, ou seja, a injúria celular de intensidade fraca, porém contínua, resultaria em um processo inflamatório persistente que resulta em hepatite crônica. Eventos semelhantes ocorrem em camundongos inoculados com o LCMV.

6.3 Imunopatologia por indução de autoimunidade

A indução de autoimunidade é outro mecanismo de imunopatologia que pode ocorrer em algumas infecções virais. Nesse mecanismo, pode ocorrer estimulação antigênica por determinantes antigênicos de proteínas virais que sejam semelhantes a proteínas do hospedeiro ou por distúrbios na ativação de linfócitos, que podem produzir anticorpos contra proteínas próprias. Assim, os linfócitos T – que possuem papel essencial na resposta imune contra vírus – são responsáveis pela modulação da intensidade da resposta, limitando os danos causados por uma resposta agressiva. A expansão clonal dessas células em resposta a epitopos de proteínas do hospedeiro, evento que pode ocorrer em determinadas infecções víricas, está envolvida na indução de autoimunidade. Esse processo ocorre, por exemplo, na encefalomielite murina de Theiler, em que a resposta específica de células T ao vírus ocorre junto com uma resposta imune contra a proteína básica da mielina, induzindo desmielinização autoimune.

7 Imunossupressão por vírus

Grande parte das infecções víricas é acompanhada por disfunções no sistema imunológico, muitas das quais podem ser detectadas *in vivo* e demonstradas experimentalmente *in vitro*. Frequentemente, essas alterações ocorrem concomitantemente com uma resposta imunológica efetiva contra o vírus que as induziu. Por outro lado, alguns vírus suprimem a resposta imunológica contra os seus antígenos, proporcionando condições para o estabelecimento de infecções prolongadas ou persistentes. As alterações imunológicas causadas por infecções víricas podem aumentar a susceptibilidade do hospedeiro a infecções secundárias, dificultar ou retardar a resposta contra a própria infecção ou levar a um desequilíbrio amplo e duradouro na resposta imunológica contra vários agentes. Falha em responder a outros antígenos,

seja por vacinação ou infecção natural, resposta deficiente em provas de hipersensibilidade retardada e resposta proliferativa e citotóxica deficientes têm sido associadas com diversas infecções víricas em humanos e animais. Ativação policlonal de linfócitos B, que pode resultar em um aumento inespecífico do nível de imunoglobulinas plasmáticas e dificultar o diagnóstico sorológico da infecção, além de reduzir a resposta a antígenos recém-introduzidos, também tem sido identificada em algumas infecções.

Os mecanismos envolvidos nesses eventos, no entanto, nem sempre são facilmente elucidá-

veis, sobretudo pela dificuldade de se mimetizar experimentalmente *in vitro* a complexidade das interações imunológicas que ocorrem *in vivo*. Em geral, os mecanismos envolvidos com imunossupressão por vírus podem ser devidos à replicação viral em células que participam da resposta imunológica, à alteração da resposta imunológica normal pela resposta específica contra o vírus ou a efeitos indiretos da replicação e/ou de produtos virais. A tabela 7.6 apresenta um resumo das alterações imunológicas já identificadas em infecções víricas e os mecanismos potencialmente envolvidos.

Tabela 7.6. Principais alterações imunológicas e seus mecanismos de indução, por diferentes grupos de vírus

Família/ grupo	Alterações imunológicas			Mecanismos			
	Susceptibilidade a infecções	Proliferação linfóide reduzida	Aumento nas imunoglobulinas	Replicação em células imunológicas	Ativação do sistema imune	Produtos de monócitos e linfócitos Th	Proteínas virais
<i>Picornaviridae</i>		+					
<i>Flaviviridae</i>						+	
<i>Arteriviridae</i>	+	+	+	+			
<i>Coronaviridae</i>	+	+		+			
<i>Orthomyxoviridae</i>	+		+			+	+
<i>Paramyxoviridae</i>	+	+		+	+		
<i>Rhabdoviridae</i>		+					
<i>Arenaviridae</i>	+	+		+	+	+	
<i>Reoviridae</i>	+					+	
<i>Retroviridae</i>	+	+	+	+	+	+	+
<i>Parvoviridae</i>		+	+	+			
<i>Adenoviridae</i>	+		+				+
<i>Herpesviridae</i>	+	+	+	+	+	+	+
<i>Poxviridae</i>	+	+					+

Fonte: adaptada de Griffin (1997).

7.1 Replicação viral em células envolvidas na resposta imunológica

Diversos vírus replicam em células da linhagem mieloide e/ou linfóide, cujas células diferenciadas estão envolvidas com a resposta imunológica natural e adquirida. Para alguns vírus, essas células se constituem nos principais alvos da replicação, enquanto, para outros, elas representam apenas uma parcela das populações celulares infectadas. A infecção e destruição de células imunológicas é o mecanismo mais atraente e lógico na tentativa de explicar a imunossupressão causada por vírus. No entanto, este não é o único e talvez nem seja o mecanismo mais relevante envolvido na supressão da resposta imunológica por vírus.

Na verdade, na grande maioria das infecções víricas imunossupressoras estudadas, o percentual de células de determinada população que é infectada raramente atinge 1%. Essa pequena proporção infectada dificilmente seria suficiente para explicar a deficiência imunológica associada com essas infecções.

O HIV, por exemplo, infecta linfócitos TCD4+. Em células quiescentes, o vírus se encontra em um estado de latência, sem o genoma integrado nos cromossomos celulares. Por ocasião da ativação dessas células, que é seguida da integração do provírus DNA, a replicação viral é iniciada. A fração de linfócitos TCD4+ circulantes que é infectada situa-se em torno de 0,01 a 1%, sendo que menos de 10% destas produzem progênie viral. Essa proporção de células infectadas não justifica as severas alterações imunológicas observadas nos pacientes soropositivos, indicando a participação de outros mecanismos na imunossupressão.

Já o IBVDV, um birnavírus de galinhas, infecta liticamente populações de linfócitos B que estão em divisão, resultando em imunossupressão profunda pela extensiva perda dessas células. Nos animais afetados, ocorre uma disfunção na resposta humoral, mediada por linfócitos B.

Dentre os vírus animais que infectam células do sistema imunológico, incluem-se: a) vírus que infectam linfócitos T: vários retrovírus animais

(p. ex.: FeLV e FIV) e GHV-2 (vírus da doença de Marek); b) vírus que infectam linfócitos B: birnavírus (IPNV e IBVDV), vírus da leucemia murina (MuLV), retrovírus símio, BVDV e BLV; e c) vírus que infectam células da linhagem monocítica-macrofágica: VEEV, LCMV, vírus da influenza, vírus Maedi-Visna, CAEV, vírus da parainfluenza, vírus da peste suína africana (ASFV), vários coronavírus, circovírus, arterivírus (PRRSV, EAV, LDEV), EIAV e ALV.

7.2 Imunossupressão associada com a ativação do sistema imune

Muitas alterações da resposta imunológica ocorrem no contexto da resposta desencadeada contra o vírus infectante. Seriam, portanto, consequências inevitáveis da resposta necessária para combater esse agente e montar uma resposta duradoura que proteja contra reinfecções. Nesse sentido, deficiências imunológicas podem ser resultantes de: a) ativação generalizada de linfócitos T sem os sinais apropriados (muitos dos quais morrem por apoptose); b) produção anormal (quantitativa e qualitativamente) de citocinas; e c) depleção de linfócitos T vírus-específicos pela sua ativação em resposta ao agente. A participação desses mecanismos na imunossupressão é evidenciada pelo fato de que os níveis máximos de supressão coincidem com o aparecimento da resposta imunológica específica e erradicação do agente. Esse tipo de imunossupressão tem sido detectado em infecções pelo vírus da influenza, vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV), entre outros.

7.3 Produtos de monócitos e linfócitos ativados

Várias interleucinas são produzidas por células especializadas em resposta a infecções víricas, incluindo os interferons do tipo I (IFN alfa e beta), IL-2 e receptor de IL-2, entre outras. A maioria dessas interleucinas atua modulando e estimulando a resposta celular e/ou humoral contra o agente infeccioso.

No entanto, já foram identificados vários fatores produzidos por monócitos e linfócitos ativados que inibem a resposta imunológica. A resposta contra o vírus de Newcastle, por exemplo, é caracterizada pela redução da atividade dos linfócitos T citotóxicos contra um segundo vírus, associada com supressão dos níveis de IFN. As interleucinas 4 e 10 (IL-4, IL-10) produzidas por linfócitos ativados suprimem a função de monócitos/macrófagos.

7.4 Proteínas virais

Diversas proteínas codificadas por vírus interferem com a resposta imunológica do hospedeiro, retardando ou suprimindo esta resposta, permitindo, assim, a replicação e disseminação do vírus no hospedeiro (Tabela 7.7). Algumas dessas proteínas podem ser secretadas pelas células infectadas e

interferir com a função de células não-infectadas. Já foi demonstrado, por exemplo, que a hemaglutinina do vírus da influenza afeta diretamente a função de neutrófilos. Outras proteínas virais podem se ligar a receptores de superfície celular e interferir com a sua função. Por exemplo, as glicoproteínas gE e gI do HSV (e provavelmente de outros alfa herpesvírus) se ligam na porção Fc das imunoglobulinas, impedindo que ocorra a ativação do complemento na superfície de células infectadas e prevenindo, assim, a destruição dessas células. Proteínas virais podem também atuar como superantígenos, ligando-se a receptores de linfócitos T e estimulando-os até a exaustão e depleção. A proteína E3/19K dos adenovírus se liga com a cadeia pesada da molécula de MHC-I, retendo-a no retículo endoplasmático. Assim, as células infectadas pelos adenovírus não apresentam peptídeos virais associados com o MHC-I e não são

Tabela 7.7. Proteínas virais que interferem com a resposta imunológica do hospedeiro

Mecanismo efetor	Vírus	Proteína viral	Proteína-alvo
Lise celular mediada por anticorpos e complemento	Vírus do herpes simplex	gE+gI gC	Porção Fc das Igs C3b
	Vírus vacínia	VCP	C3b+C4b
Apresentação de antígenos pelo MHC-I a linfócitos citotóxicos	Adenovírus	E3/19K	Cadeia pesada MHC-I
	Vírus do herpes simplex	ICP47	TAP
	Citomegalovírus	UL-18	Beta 2-microglobulina
Produção de citocinas por macrófagos	Vírus do mixoma (Pox)	?	TNF
	Vírus vacínia	?	TNF IL-1 beta
	Cowpox	? crmA	TNF IL-1 beta
Produção de citocinas por linfócitos Th	Orthopox	orfB8R	IFN gama
	Tanapox	38kDa	IFN gama, IL-2, IL-5
	Vírus do mixoma	37kDa	IFN gama

reconhecidas pelos linfócitos Tc. Alguns poxvírus e herpesvírus também suprimem a expressão de MHC-I na superfície das células infectadas. Os poxvírus codificam proteínas que são secretadas pelas células infectadas e interferem com a ação de interleucinas produzidas em resposta à infecção. Alguns desses vírus codificam uma proteína que se liga ao fator de necrose tumoral (TNF) e o impede de se ligar à superfície das células infectadas. O vírus do mixoma codifica uma proteína homóloga ao receptor do interferon gama (IFN γ). Os vírus da *vaccinia* e *cowpox* codificam proteínas que se ligam e inibem a função da IL-1, IFN- γ e TNF.

Em resumo, a infecção e alteração da função de células envolvidas na resposta imunológica não é o único mecanismo de imunossupressão causado por vírus. É provável que a imunossupressão observada nas infecções víricas, em sua maioria, deva-se à interação de múltiplos fatores, que incluem citocinas/interleucinas, infecção e disfunção de células imunológicas e efeitos de proteínas virais específicas.

8 Bibliografia consultada

- ADDIE, D. D. et al. Persistence and transmission of natural type I feline coronavirus infection. **The Journal of General Virology**, v. 84, p. 2.735-2.744, 2003.
- AHMED, R.; MORRISON, L. A.; KNIPE, D. Persistence of viruses. In: FIELDS, B. N.; KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. (Ed.). **Fields virology**. 3. ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996. Cap. 8, p. 219-249.
- AHMED, R.; MORRISON, L. A.; KNIPE, D. Viral persistence. In: NATHANSON, N. (Ed.). **Viral pathogenesis**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. Cap. 9, p. 181-205.
- BAKER, J. C. Clinical aspects of bovine virus diarrhea infection. **Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)**, v. 9, p. 25-41, 1990.
- BENEDICT, C. A.; NORRIS, P. S.; WARE, C. F. To kill or to be killed: viral evasion of apoptosis. **Nature Immunology**, v. 3, p. 1.013-1.018, 2002.
- BOLIN, S. R. The pathogenesis of mucosal disease. **The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice**, v. 11, p. 489-500, 1995.
- BROWNLIE, J. The pathogenesis of bovine virus diarrhea virus infection. **Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)**, v. 9, p. 43-59, 1990.
- BROWN JR., T. et al. Immunopathology. In: SLAUSON, D. O.; COOPER, B. J. **Mechanism of Disease**. 3. ed. St. Louis, MO: Mosby, 2002. Cap. 5, p. 247-297.
- CHOW, L. T.; BROKER, T. R. Small DNA tumor viruses. In: NATHANSON, N. (Ed.). **Viral pathogenesis**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. Cap. 12, p. 267-301.
- CONNER, M. E.; RAMIG, R. F. Viral enteric diseases. In: NATHANSON, N. (Ed.). **Viral pathogenesis**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. Cap. 30, p. 713-743.
- DARWICH, L.; SEGALÉS, J.; MATEU, E. Pathogenesis of postweaning multisystemic wasting syndrome caused by porcine circovirus 2: an immune riddle. **Archives of Virology**, v. 149, p. 857-874, 2004.
- DAWE, P. S. et al. Natural transmission of foot-and-mouth disease virus from African buffalo (*Syncerus caffer*) to cattle in a wildlife area of Zimbabwe. **The Veterinary Record**, v. 134, p. 230-232, 1994.
- EVANS, A. S.; BRACHMAN, P. S. **Bacterial infections of humans: epidemiology and control**. 2. ed. New York: Plenum Press, 1991. 908 p.
- FLINT, S. J. et al. **Principles of virology: molecular biology, pathogenesis and control**. Washington, DC: ASM Press, 2000. 804 p.
- GAMOH, K. et al. The pathogenicity of canine parvovirus type-2b, FP84 strain isolated from a domestic cat, in domestic cats. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 65, p. 1.027-1.029, 2003.
- GASKELL, R. M.; BENNETT, M. Doenças infecciosas felinas. In: DUNN, J. K. **Tratado de Medicina de Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 2001. p. 953-978.
- GOCKE, D. J.; MORRIS, T. Q.; BRADLEY, S. E. Chronic hepatitis in a dog: the role of immune factors. **Journal of American Veterinary Medicine Association**, v. 156, p. 1.700-1.705, 1970.
- GRIFFIN, D. E. Virus-induced immune suppression. In: NATHANSON, N. (Ed.). **Viral pathogenesis**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. Cap. 10, p. 207-233.
- HARDWICK, J. M.; GRIFFIN, D. E. Viral effects on cellular functions. In: NATHANSON, N. (Ed.). **Viral pathogenesis**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. Cap. 4, p. 55-83.
- HAY, S.; KANNOURAKIS, G. A time to kill: viral manipulation of cell death program. **The Journal of General Virology**, v. 83, p. 1.547-1.564, 2002.
- HOLMES, K. V. Localization of viral infections. In: NATHANSON, N. (Ed.). **Viral pathogenesis**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. Cap. 3, p. 35-53.

- HOSKINS, J. D. Canine viral enteritis. In: GREENE, C. E. **Infectious diseases of the dog and cat**. 2. ed. Philadelphia: Saunders, 1998. p. 40-49.
- IGNJATOVIĆ, J.; SAPATS, S. Avian infectious bronchitis virus. **Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)**, v. 19, p. 493-508, 2000.
- JABRANE, A.; GIRARD, C.; ELAZHARY, Y. Pathogenicity of porcine respiratory coronavirus isolated in Quebec. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 35, p. 86-92, 1994.
- KNIFE, D. M. Virus-host cell interactions. In: FIELDS, B. N.; KNIFE, D. M.; HOWLEY, P. M. (Ed.). **Fields virology**. 3. ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996. Cap. 10, p. 273-299.
- LAPPIN, M. R. Viral diseases. In: LEIB, M. S.; MONROE, W. E. **Practical small animal internal medicine**. Philadelphia: Saunders, 1997. p. 873-902.
- LIPTON, H. L.; GILDEN, D. H. Viral diseases of the nervous system: persistent infections. In: NATHANSON, N. (Ed.). **Viral pathogenesis**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. Cap. 36, p. 855-869.
- MIMS, C. A.; WHITE, D. O. **Viral pathogenesis and immunology**. Oxford: Blackwell Science Inc., 1984. 394 p.
- MURPHY, F. A. et al. **Veterinary virology**. 3. ed. San Diego, CA: Academic Press, 1999. 629 p.
- NATHANSON, N.; TYLER, K. L. Entry, dissemination, shedding, and transmission of viruses. In: NATHANSON, N. (Ed.). **Viral pathogenesis**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. Cap. 2, p. 13-33.
- PETERS, C. J. Viral hemorrhagic fevers. In: NATHANSON, N. (Ed.). **Viral pathogenesis**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. Cap. 32, p. 779-799.
- RIEDER, E.; WIMMER, E. Cellular receptors of picornaviruses: an overview. In: SEMLER, B. L.; WIMMER, E. (Ed.). **Molecular biology of picornaviruses**. Washington, DC: ASM Press, 2002. p. 61-70.
- SAIF, L. J.; WESLEY, R. D. Transmissible gastroenteritis and porcine respiratory coronavirus. In: STRAW, B. E. et al. **Diseases of swine**. Ames, IA: Iowa State University, 1999. Cap. 24, p. 295-325.
- SUMMERS, B. A.; CUMMINGS, J. F.; LAHUNTA, A. Veterinary neuropathology. In: _____. **Immunobiology and immunopathology of the central nervous system**. St. Louis, MO: Mosby, 1995. p. 23-26.
- THOMSON, B. J. Viruses and apoptosis. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 82, p. 65-76, 2001.
- TYLER, K. L.; FIELDS, B. N. Pathogenesis of viral infections. In: FIELDS, B. N.; KNIFE, D. M.; HOWLEY, P. M. (Ed.). **Fields virology**. 3. ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996. Cap. 7, p. 173-218.
- TYLER, K. L.; GONZALEZ-SCARANO, F. Viral diseases of the nervous system: acute infectious. In: NATHANSON, N. (Ed.). **Viral pathogenesis**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. Cap. 35, p. 837-853.
- WEAVER, S. C. et al. Venezuelan equine encephalitis. **Annual Review of Entomology**, v. 49, p. 141-174, 2004.
- WHITMORE, H. L.; ZEMJANIS, R.; OLSON, J. Effects of bovine viral diarrhea virus on conception in cattle. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 178, p. 1.065-1.067, 1981.
- WIMMER, E. **Cellular receptors for animal viruses**. New York: Cold Spring Harbor Laboratory, 1994. 526 p.
- WRIGHT, P. F. Respiratory diseases. In: NATHANSON, N. (Ed.). **Viral pathogenesis**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. Cap. 29, p. 703-711.
- ZINKERNAGEL, R. M. Virus-induced immunopathology. In: NATHANSON, N. (Ed.). **Viral pathogenesis**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. Cap. 8, p. 163-179.