



## SITUAÇÃO ATUAL DA CIRCOVIROSE NO BRASIL

**Janice R. Ciacci-Zanella**

*Embrapa Suínos e Aves, Laboratório de Sanidade e Genética Animal Concórdia, SC  
janice.zanella@embrapa.br*

### **Apresentação da doença e o agente no Brasil**

A circovirose suína é uma doença infecciosa cujo agente é o circovírus suíno tipo 2 ou PCV2 e é considerada uma das principais enfermidades da suinocultura. A circovirose ou doença associada ao PCV2 (PCVAD ou PCVD), por ser causada por um agente imunossupressor, deixa os suínos mais vulneráveis a outros agentes de doenças respiratórias e entéricas (CIACCI-ZANELLA, 2015). Seu controle é realizado por meio da correção de fatores de risco e utilização de vacinas (ZANELLA; MORES et al. 2016).

A síndrome multissistêmica do definhamento suíno (SMD) é uma das manifestações clínicas mais prevalente e severa da infecção pelo PCV2. A doença, caracterizada por definhamento e lesões severas no tecido linfóide foi diagnosticada no Brasil em 1999 (CIACCI-ZANELLA; MORES, 2003) e rapidamente foi observada em todas as áreas de produção intensiva de suínos, sendo a infecção por PCV2 hoje endêmica na suinocultura tecnificada.

O PCV2 é um dos patógenos mais importantes em suínos, causa perdas econômicas devido a elevada mortalidade, atraso na produção ou pela ocorrência de infecções secundárias associadas ao vírus, que faz parte do complexo de doenças respiratórias dos suínos, agravando os quadros de pneumonias. O PCV2 pode ser classificado em cinco genótipos diferentes, incluindo PCV2a, PCV2b, PCV2c, PCV2d e PCV2e, dos quais PCV2a é o mais antigo (OPRIESSNIG; XIAO, et al. 2017). O PCV2c só foi identificado em tecidos de suínos arquivados da Dinamarca e uma recente amostra de suínos ferais do Brasil e é considerada de menor importância. Por volta de 2003, ocorreu uma grande mudança de genótipo de PCV2a para PCV2b. As epidemias graves de PCV2 ligadas à introdução de PCV2b ocorreram na América do Norte durante 2005/2006 e posteriormente levaram à introdução e uso em grande escala de vacinas PCV2 em suínos (OPRIESSNIG; XIAO, et al. 2017). Todavia, o PCV2b emergiu globalmente, sendo associado a surtos mais severos de circovirose, tornando-se o genótipo prevalente em suínos no mundo inteiro. Mesmo com o surgimento do genótipo PCV2b, vários estudos demonstraram a eficácia das vacinas comerciais frente ao novo vírus. No Brasil, vacinas comerciais, baseadas no genótipo PCV2a, são utilizadas na maioria dos rebanhos, tanto no plantel de matrizes como em leitões ao desmame e tem sido eficazes no controle dos genótipos PCV2a e PCV2b (CIACCI-ZANELLA, 2015).

Em 2012, um novo vírus variante do genótipo PCV2b – denominado posteriormente mPCV2b foi isolado em rebanhos de suínos vacinados dos Estados Unidos (OPRIESSNIG; XIAO et al. 2013), sendo demonstrado que essa estirpe viral era quase idêntica a um vírus identificado inicialmente na China entre 2004 e 2008 (GUO, et al. 2010). Conseqüentemente investigou-se a presença do novo vírus em casos de aparente falha vacinal e realizados experimentos visando avaliar a eficácia das vacinas frente ao novo vírus encontrado (OPRIESSNIG, et al. 2014; GERBER,



et al. 2013). No Brasil não foi diferente. A partir de 2012, um novo variante ou estirpe de PCV2 (mPCV2) também foi detectado em suínos e tem sido associado a casos de falhas vacinais (CIACCI-ZANELLA, 2015). Os animais vacinados contra o PCV2 apresentavam sinais clínicos típicos de circovirose, com diagnóstico laboratorial confirmado para o PCV2, sendo o vírus identificado nestes casos como sendo do genótipo b. Análises genômicas indicaram adições ou substituições de nucleotídeos gerando modificações no genoma do vírus, denominado mPCV2, e que por sua vez levaram a mudanças em aminoácidos localizadas em epítomos responsáveis pela ativação do sistema imune. De fato, essa variante possui 3 amino-ácidos extras no final da ORF2 (proteína do capsídeo viral). As taxas evolucionárias do PCV2 são maiores que as esperadas para um vírus DNA, o que historicamente tem se comprovado pelo surgimento de diferentes genótipos (PCV2a, PCVb, etc.). Assim, diferentes populações de PCV2 circulam numa mesma granja e em um mesmo animal, podendo infectar tanto animais vacinados quanto animais não vacinados. De fato, foi especulada a possibilidade de que de futuro se possam gerar vírus mutantes devido à pressão de vacinação (DVORAK; YANG et al. 2016). Portanto é chave uma monitorização genotípica adequada para avaliar a eficiência das vacinas. Também há discussão sobre o papel da vacinação na modulação da variabilidade genética do PCV2 e a necessidade de atualizar as vacinas atuais.

Mesmo que estudos sobre a eficácia das vacinas comerciais baseadas no PCV2a indiquem falha das vacinas na proteção da infecção para o mPCV2, atualmente denominado PCV2d, elas evitam a manifestação clínica da doença. Para o controle da circovirose é importante a implementação de medidas de biossegurança nas granjas de suínos, manutenção do equilíbrio imunológico dos rebanhos, baixa carga microbiana (viral), assim como devem ser observadas as boas práticas de conservação e administração das vacinas, evitando a ocorrência de falhas vacinais e conseqüente maior severidade da doença.

O PCV2 infecta suídeos domésticos e silvestres e pode estar presente em rebanhos com diferentes padrões sanitários e sistemas de produção. Desde a descrição inicial da SMD, outras infecções ou síndromes foram identificadas e associadas à infecção pelo PCV2. Dentre estas já foram descritas a síndrome da dermatite e nefropatia (SDN) e as doenças entéricas, respiratórias e reprodutivas (SEGALES, 2012).

A SMD acomete, predominantemente, leitões entre cinco e 12 semanas de idade, embora a doença já tenha sido descrita em leitões com quatro a 24 semanas de idade. A morbidade e mortalidade variam de 70-80% e 4-30%, respectivamente, de acordo com a granja, fase em que o surto aparece e de acordo com o tipo de manejo empregado na criação. As taxas de mortalidade na creche e crescimento-terminação triplicam em relação às médias normais da granja, e em vários rebanhos essas taxas podem normalizar em alguns meses.

A maioria dos suínos afetados morre em menos de oito dias, e os demais sobrevivem, mas a maioria dos suínos evolui para um estado de definhamento extremo, sem possibilidade de recuperação clínica. A SMD é considerada atualmente uma doença multifatorial e vários co-fatores infecciosos e não-infecciosos ou fatores de risco causadores de estresse como densidade elevada, variações térmicas acentuadas, frio, baixa qualidade do ar, mistura de leitões com idades e leitegadas diferentes podem exacerbar os sinais e a gravidade da doença (SEGALES, 2012).



A excreção viral e transmissão pode se dar por várias rotas (nasal, oral e fecal), sendo a via oronasal a rota mais frequente de transmissão (ROSE; OPRIESSNIG, et al. 2011). Os circovírus são muito resistentes às condições ambientais e aos desinfetantes. Portanto, o contato direto ou indireto com suínos infectados, instalações, equipamentos, pessoal contaminado e fômites também podem transmitir o agente. O DNA do PCV2 pode ser detectado intermitente no sêmen de machos infectados por pelo menos 50 dias depois da inoculação (BLOMQVIST; PERSSON, et al. 2011). Não existem diferenças entre os diferentes genótipos (PCV2a ou PCV2b) nas características de excreção viral.

Dentre os diversos sinais clínicos observados nos leitões de rebanhos infectados com o PCV2, o emagrecimento rápido e progressivo é o sinal mais típico (GRAU-ROMA; HJULSAGER, et al. 2009). Evidencia-se também, apatia, anorexia, pelo opaco, dispneia, conjuntivite, palidez e icterícia da pele e mucosas, sinais de pneumonia, diarreia e finalmente caquexia. Entretanto, a forma subclínica pode ocorrer em muitos rebanhos afetados, onde nestes leitões observa-se apenas desempenho insuficiente e maior ocorrência de outros problemas sanitários, especialmente diarreia e pneumonia (SEGALES, 2011). Na área reprodutiva, o PCV2 tem sido associado à ocorrência de mumificação fetal, natimortos, nascimento de leitões fracos e abortos, tanto em condições experimentais como em nível de campo (PENSAERT; SANCHEZ, et al. 2004; BRUNBORG; JONASSEN, et al. 2007). Em trabalho realizado no Brasil investigando essas falhas reprodutivas, dentre os agentes infecciosos que causam problemas reprodutivos, o PCV2 foi o agente mais frequente associado aos quadros patológicos dos leitões (RITTERBUSCH; SA ROCHA, et al. 2011).

No Brasil não há relatos, mas o PCV2 também foi implicado como causador de doença entérica, sendo que o diagnóstico era caracterizado por diarreia, lesão de enterite granulomatosa e depleção de tecido linfoide (placas Peyer) e detecção do agente no intestino. Todavia, por ser um agente imunossupressor, atualmente se considera que os problemas entéricos são parte do quadro sistêmico da circovirose. Assim, os transtornos entéricos ocorrem devido à imunossupressão e consequente manifestação de patógenos entéricos “secundários”, ou pela enterite granulomatosa que poderia alterar a permeabilidade da parede intestinal e levar a quadros de diarreia (BARÓ; SEGALÉS, et al. 2015). Com a introdução da vacinação, em que se observa na maioria das vezes apenas a doença subclínica, os problemas entéricos são causados possivelmente por outros patógenos concomitantes como *E. coli*, *Salmonella spp*, dentre outros (BARÓ; SEGALÉS, et al. 2015)

Da mesma forma, apresentação clínica da circovirose pode variar muito entre rebanhos em função de outras enfermidades que podem ocorrer simultaneamente. Entre elas citam-se: a doença de Aujeszky (DA), a Síndrome Reprodutiva e Respiratória dos Suínos (PRRS), a doença de Glässer, a parvovirose suína, a meningite por *Streptococcus suis*, a salmonelose, a colibacilose, colites, hepatose dietética e broncopneumonia purulenta. Dentre estas, a PRRS parece ser a mais importante, uma vez que a SMD é mais frequente e severa em rebanhos infectados pelo PRRSV (SEGALES, 2011).

As lesões macroscópicas incluem a hipertrofia de linfonodos, atrofia do timo e pulmão não colabado (edema pulmonar), às vezes com pequenas áreas disseminadas de hepatização (SEGALES, 2011). Entretanto, estas lesões nem sempre estão presentes e, portanto, não podem ser utilizadas como único indicador da SMD. O enfartamento dos linfonodos representa um estágio precoce da infecção que



regride e posteriormente os mesmos podem aparecer com tamanho normal ou hipotrófico. Outros órgãos podem apresentar lesões como o fígado (icterícia), rins (pontos brancos) e pele (manchas avermelhadas e arredondadas). Além destas, no Brasil, as polisserosites e as colites são as lesões concomitantes mais frequentes.

As alterações mais consistentes no exame histopatológico são encontradas nos tecidos linfoides (linfonodos, baço, timo, tonsilas e placas de Peyer), no pulmão e nos rins. No pulmão há espessamento da parede alveolar por proliferação das células septais e infiltração de linfócitos e histiócitos que também aparecem ao redor de vasos, brônquios e bronquíolos (pneumonia intersticial). No tecido linfóide ocorre perda da estrutura arquitetônica do tecido, depleção linfóide em diferentes graus de severidade, necrose de células linfoides, especialmente nos centros foliculares, infiltração de histiócitos, às vezes com formação de granulomas e presença de células multinucleadas. Os rins apresentam áreas focais de nefrite/glomerulonefrite, especialmente por infiltração linfo-histiocitária (SEGALES 2011).

### **Controle, vacinas, falhas e comparativo da importância da circovirose suína hoje e 10 anos atrás**

O controle da circovirose suína pode ser dividido entre antes e depois da vacinação de suínos com vacinas comerciais para o PCV2. Antes das vacinas estarem disponíveis, as estratégias de controle tinham como foco minimizar a infecção de suínos por agentes secundários (ou de outras doenças) e corrigir/eliminar os fatores de risco associados a ocorrência da doença (LOPEZ-SORIA; SEGALES, et al. 2005). No Brasil também se popularizou o uso de um macerado de órgãos, inativado por formalina e administrado nos suínos como uma vacina autógena anteriormente ao registro de vacinas comerciais. Atualmente existem quatro vacinas comerciais registradas no Brasil. Uma das vacinas disponíveis é indicada para uso em porcas e marrãs e quatro vacinas são indicadas para a vacinação de leitões. A vacinação das fêmeas confere proteção aos leitões através da transferência passiva de anticorpos. Todas as vacinas são inativadas e baseadas no genótipo PCV2a.

Embora geralmente se vacinem leitões entre 3-4 semanas de vida, o momento ideal para a vacinação seria aquele que combine baixos níveis de anticorpos maternos (AM) com o desenvolvimento de imunidade protetora frente a PCV2 através da vacina antes do aparecimento da infecção natural. Cada granja deve desenvolver o seu próprio programa de vacinação de acordo com os desafios, a imunidade das porcas e dinâmica de infecção (OLIVER-FERRANDO; SEGALES, et al. 2016). As vacinas indicadas para uso em leitões devem ser aplicadas antes da fase de maior exposição ao agente, sendo que algumas preparações recomendam duas aplicações e outras vacinas possuem recomendação para aplicação de dose única. A taxa de rebanhos suínos vacinados para PCV2 no Brasil varia entre 80-98% e vários estudos realizados a campo demonstraram que as vacinas utilizadas são eficientes no controle da circovirose.

Existe o questionamento da interferência de que os altos níveis de AM no momento da vacinação podem provocar uma resposta humoral inferior à vacinação (interferência com a seroconversão). Estudos tem demonstrado que por referência, esta interferência observa-se quando os títulos de anticorpos são > que 10 log<sub>2</sub> IPMA (ensaio de imunoperoxidase em monocamada). Contudo, a resposta celular imune induzida pelas vacinas não parece ser afetada pelos níveis de AM. Com a



finalidade de evitar a referida interferência ou para ter uma maior eficácia da vacina, dever-se-ia atrasar a vacinação dos leitões (OLIVER-FERRANDO; SEGALÉS, et al. 2016). Esta situação poderia dar-se, especialmente, quando se aplica um protocolo vacinal em porcas e leitões.

A vacinação de porcas e/ou marrãs é eficiente quando se pretende reduzir a pressão de infecção das matrizes, aumentar os níveis de anticorpos de fêmeas de reposição, para reduzir falhas reprodutivas e aumentar os níveis de anticorpos maternos dos leitões.

Desta forma, para delinear um programa de vacinação e escolha do produto para o rebanho deve se levar em conta alguns pontos, sendo o produto para leitões ou para porcas/ leitões. Esses pontos incluem a interferência de anticorpos maternos, a maturidade imunológica do leitão, a dinâmica da infecção no rebanho, a ocorrência de problemas reprodutivos e fatores que possam causar imunossupressão (OLIVER-FERRANDO; SEGALÉS, et al. 2016).

Depois do registro e ampla utilização das vacinas comerciais para o PCV2 no Brasil, quando bem utilizadas, a infecção e a doença foram controladas e os índices produtivos melhorados. Assim, a ampla e contínua utilização destas vacinas deu lugar, na maioria das explorações, a um cenário de infecção subclínica por PCV2, conseguindo-se, finalmente, lotes seronegativos a idade de abate. Todavia, práticas inerentes à aplicação da vacina (meia dose, troca de marcas de fabricantes, temperatura de acondicionamento, aplicação em parte do lote) possivelmente fazem com que o vírus (de todos genótipos) continue circulando e causando doença. Em necropsias de casos variados já se nota novamente aumento de linfonodos e em alguns casos há lesões típicas de infecção com PCV2. Observa-se também o agravamento de casos de salmonelose na creche e apresentação tardia na terminação por imunidade insuficiente. Contudo, o quadro visto hoje não se compara com aquele antes do surgimento das vacinas. Em todos os casos, a vacinação contra o PCV2 é, na maioria dos cenários, economicamente rentável. As principais alterações na apresentação clínica nos últimos anos são por falha ou mesmo vacinação incompleta de todos os leitões, mas as vacinas (quando bem usadas) são eficientes.

Em resumo, desde a introdução de vacinas (que são muito efetivas contra o PCV2), a presença e a carga viral diminuíram muito na população suinícola. Atualmente os suínos têm uma carga viral menor e não se detecta vírus por PCR na maioria das explorações, o que sugere que a vacinação contínua conseguiu que algumas explorações negativassem o PCV2 com o tempo. Apesar de que o mecanismo pelo que a vacinação controle a infecção não esteja totalmente claro, o seu uso contínuo tem reduzido fortemente, abaixo de níveis detectáveis, a prevalência de PCV2 em suínos. Ao mesmo tempo, conclui-se que a maioria dos suínos continuam infectados por PCV2 em níveis inferiores ao limite de sensibilidade da PCR, já que mais de 70% das explorações têm animais com anticorpos anti-replicase induzidos pela infecção natural. A infecção também explicaria os casos de circovirose associados a interrupções da vacinação. Portanto, a vacinação continua a ser importante para proteger os animais contra a circovirose.

Comparado com 10 anos atrás, a circovirose hoje é uma doença controlada, incluindo a infecção subclínica. Todavia, assim como em demais países produtores de suínos, no Brasil mesmo com a vacinação quase massiva, ainda se diagnostica infecção por PCV2 e existe o risco de ressurgir. Dentre os pontos críticos para



infecção se agravar estão os fatores de ambiência, mistura de lotes, superlotação, falhas no vazio sanitário e alta pressão de infecção. Embora não seja a principal doença da suinocultura brasileira atualmente, a circovirose continua sendo uma doença multifatorial e nem todos os fatores que desempenham um papel no desenvolvimento da doença estão completamente conhecidos. Por muito tempo procurou-se um agente desconhecido ou “agente X” que poderia ser um vírus (torquetenovírus, parvovirus, ou outros vírus DNA circular de fita simples) ou outro microrganismo. Deste modo, é necessária uma constante monitoria que inclua: medidas de manejo com correção de fatores de risco, protocolos de vacinação adequados, controle de infecções concomitantes, pesquisas sobre o PCV2, a genética do suíno e interações patógeno-hospedeiro.

## Agradecimentos

À Embrapa (02.11.01.006) pelo financiamento do projeto de pesquisa. Aos colegas Daniel Linhares, Danielle Gava, David Barcellos, David Driemeier, Fabiane Zanchin, Geraldo Alberton, Lana Fernandes, Nelson Morés, Ricardo Lippke, Robson Antunes e Roberto Guedes pelos comentários de suas experiências.

## Referências

- BARÓ, J.; J. SEGALÉS; J. MARTÍNEZ (2015). "Porcine circovirus type 2 (PCV2) enteric disease: An independent condition or part of the systemic disease?" *Veterinary microbiology* 176(1): 83-87.
- BLOMQUIST, G.; M. PERSSON; M. WALLGREN; P. WALLGREN; J. M. MORRELL (2011). "Removal of virus from boar semen spiked with porcine circovirus type 2." *Anim Reprod Sci* 126(1-2): 108-114.
- BRUNBORG, I. M.; C. M. JONASSEN; T. MOLDAL; B. BRATBERG; B. LIUM; F. KOENEN; J. SCHONHEIT (2007). "Association of myocarditis with high viral load of porcine circovirus type 2 in several tissues in cases of fetal death and high mortality in piglets. A case study." *J Vet Diagn Invest* 19(4): 368-375.
- CIACCI-ZANELLA, J.; N. MORES (2003). "Diagnosis of post-weaning multisystemic wasting syndrome in pigs in Brazil caused by porcine circovirus type 2." *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia* 55(5): 522-527.
- CIACCI-ZANELLA, J. R.; SCHAEFER, R.; GAVA, D.; MORÉS, N.; BARCELLOS, D. E. S. N. (2015). Novos conhecimentos sobre a infecção por PCV2 e a emergência de novas estirpes virais. *Avanços em Sanidade, Produção e Reprodução de Suínos*. D. E. B. F. P. B. I. W. M. L. Bernardi. Porto Alegre, UFRGS Gráfica. 1: 207-220.
- DVORAK, C. M.; Y. YANG; C. HALEY; N. SHARMA; M. P. MURTAUGH (2016). "National reduction in porcine circovirus type 2 prevalence following introduction of vaccination." *Veterinary microbiology* 189: 86-90.
- GRAU-ROMA, L.; C. K. HJULSAGER; M. SIBILA; C. S. KRISTENSEN; S. LOPEZ-SORIA; C. ENOE; J. CASAL; A. BOTNER; M. NOFRARIAS; V. BILLE-HANSEN; L. FRAILE; P. BAEKBO; J. SEGALÉS; L. E. LARSEN (2009). "Infection, excretion and seroconversion dynamics of porcine circovirus type 2 (PCV2) in pigs from post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) affected farms in Spain and Denmark." *Vet Microbiol* 135(3-4): 272-282.
- LOPEZ-SORIA, S.; J. SEGALÉS; N. ROSE; M. J. VINAS; P. BLANCHARD; F. MADEC; A. JESTIN; J. CASAL; M. DOMINGO (2005). "An exploratory study on risk factors for postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in Spain." *Prev Vet Med* 69(1-2): 97-107.



- OLIVER-FERRANDO, S.; J. SEGALÉS; S. LÓPEZ-SORIA; A. CALLÉN; O. MERDY, F. JOISEL; M. SIBILA (2016). "Evaluation of natural porcine circovirus type 2 (PCV2) subclinical infection and seroconversion dynamics in piglets vaccinated at different ages." Veterinary research 47(1): 121.
- OPRIESSNIG, T.; C.-T. XIAO; P. G. HALBUR; P. F. GERBER; S. R. MATZINGER; X.-J. MENG (2017). "A commercial porcine circovirus (PCV) type 2a-based vaccine reduces PCV2d viremia and shedding and prevents PCV2d transmission to naïve pigs under experimental conditions." Vaccine 35(2): 248-254.
- OPRIESSNIG, T.; C. T. XIAO; P. F. GERBER; P. G. HALBUR (2013). "Emergence of a novel mutant PCV2b variant associated with clinical PCVAD in two vaccinated pig farms in the U.S. concurrently infected with PPV2." Vet Microbiol 163(1-2): 177-183.
- PENSAERT, M. B.; R. E. SANCHEZ, JR.; A. S. LADEKJAER-MIKKELSEN; G. M. ALLAN; H. J. NAUWYNCK (2004). "Viremia and effect of fetal infection with porcine viruses with special reference to porcine circovirus 2 infection." Vet Microbiol 98(2): 175-183.
- RITTERBUSCH, G. A.; C. A. SA ROCHA; N. MORES; N. L. SIMON; E. L. ZANELLA; A. COLDEBELLA; J. R. CIACCI-ZANELLA (2011). "Natural co-infection of torque teno virus and porcine circovirus 2 in the reproductive apparatus of swine." Res Vet Sci.
- ROSE, N. T. Opriessnig, B. Grasland and A. Jestin (2011). "Epidemiology and transmission of porcine circovirus type 2 (PCV2)." Virus Res.
- SEGALES, J. (2011). "Porcine circovirus type 2 (PCV2) infections: Clinical signs, pathology and laboratory diagnosis." Virus Res.
- SEGALES, J. (2012). "Porcine circovirus type 2 (PCV2) infections: clinical signs, pathology and laboratory diagnosis." Virus Res 164(1-2): 10-19.
- ZANELLA, J. R. C.; N. MORÉS; D. E. S. N. D. BARCELLOS (2016). "Main endemic health threats in the swine production chain in Brazil." Pesquisa Agropecuária Brasileira 51(5): 443-453.
- YESKE, P.; LOULA, T.; BRUMM, M.; COLGAN, S. Field and research experiences with PCV2 vaccination. Allen D. Lemman Swine Conference, p.48-51, 2009.