

## PERFIL IMUNOLÓGICO DO PARVOVIRUS SUÍNO FRENTE A DIFERENTES DESAFIOS SANITÁRIOS

### *IMMUNOLOGICAL PROFILE OF PORCINE PARVOVIRUS UNDER DIFFERENT SANITARY CHALLENGES*

**Danielle Gava<sup>\*1</sup> & Ivo Wentz<sup>2</sup>**

1Embrapa Suínos e Aves, CNPSA, Complexo de Laboratórios de Sanidade e Genética Animal, Concórdia – SC.

2Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina Veterinária, Setor de Suínos, Porto Alegre – RS.

\*Autor para correspondência: [danielle.gava@cnpsa.embrapa.br](mailto:danielle.gava@cnpsa.embrapa.br)

### **Resumo**

No processo produtivo da suinocultura, os aspectos relacionados à eficiência reprodutiva são fundamentais, pois determinam o desempenho econômico da cadeia, traduzido pelo número de leitões desmamados por fêmea por ano. O parvovírus suíno (PPV) apresenta grande importância, principalmente em fêmeas não-imunes, por causar perdas reprodutivas significativas. Além disto, a infecção do rebanho brasileiro com o circovírus suíno tipo 2 (PCV2), propiciou a manifestação de outras enfermidades nas criações comerciais. Neste novo cenário, a parvovirose suína passou a ser a principal virose associada ao PCV2, apesar do uso contínuo de vacinas inativadas. No Brasil, a vacinação de matrizes para PPV é prática comum desde a década de 80, porém não há dados recentes sobre o perfil sorológico de nossas criações. Ademais, a variabilidade genética do PPV é pouco conhecida e, apenas recentemente, foram descritas variações nos genomas de amostras de campo, inclusive em regiões imunodominantes do vírus.

## Introdução

O Brasil é um importante produtor mundial de alimentos e o agronegócio é um dos principais segmentos da economia nacional. Atualmente o Brasil é o quarto maior produtor e também o quarto maior exportador de carne suína (ABIEPCS, 2010). O número de animais abatidos por matriz alojada aumentou 12,5% nos últimos três anos, com o número de suínos terminados passando de 19,2 para 21,6 por matriz ao ano (ABIEPCS, 2010).

Fatores como a produtividade e os aspectos reprodutivos são os que interferem diretamente no número de leitões produzidos. Dentre os que influenciam o número de leitões nascidos destacam-se: o número de ovulações, a taxa de fecundação e as perdas gestacionais (morte embrionária e fetal). Atualmente, é possível alcançar um valor médio de 16 a 18 ovulações na nulípara, o que poderia resultar em 11 a 12,5 leitões nascidos vivos, considerando perdas após a ovulação de 5% na taxa de fecundação, mortalidade embrionária de 20%, mortalidade fetal de 5% e natimortalidade de 5% (MORRISON et al. 2002, BORTOLOZZO & WENTZ. 2006).

A exigência pela maximização destes números bem como o grande desafio sanitário do início da década de 2000, marcado pela infecção pelo circovírus suíno tipo 2 (PCV2), exigiram reflexões a respeito da suinocultura no modelo atual e futuro em relação ao potencial de produção (CIACCI-ZANELLA & MORÉS. 2000, CIACCI-ZANELLA & MORÉS. 2003). Atualmente, as principais doenças que afetam os rebanhos suínos são multifatoriais e virais (MORAES & COSTA. 2007, ROEHE et al. 2007). Dentre estas, a parvovirose suína possui grande importância econômica, pois leva a redução do desempenho reprodutivo, principalmente de nulíparas, caracterizado por morte embrionária com reabsorção seguida de retorno ao estro ou leitegadas pequenas, fetos mumificados e natimortos (JOHNSON & COLLINGS. 1971, MENGELING. 1999, ROEHE et al. 2007). A determinação do perfil imunológico do rebanho é de grande valia, pois a partir deste, medidas direcionadas de prevenção podem ser realizadas, diminuindo o impacto da enfermidade no plantel.

## Parvovírus Suíno

### (I) Classificação e caracterização viral

A parvovirose possui como agente etiológico o PPV, cujo isolamento e associação às falhas reprodutivas foram descritos primeiramente por Cartwright & Huck (1967). De acordo com o Comitê Internacional de Taxonomia Viral (ICTV), a família *Parvoviridae* é composta por duas subfamílias (*Parvovirinae* e *Densovirinae*). A subfamília *Parvovirinae* é dividida em cinco gêneros, *Parvovirus*, *Erythrovirus*, *Dependovirus*, *Amdovirus*, *Bocavirus*, e recentemente outros dois gêneros foram propostos: *Hokovirus* e *Cnvirus* (HIJIKATA et al. 2001, FAUQUET & FARGETTE. 2005, LAU et al. 2008). Dentro do gênero *Parvovirus* estão: parvovírus de galinha (ChPV), vírus da panleucopenia felina (FPLV), parvovírus canino (CPV), vírus da enterite das martas (MEV), parvovírus dos mãos-peladas (RPV), vírus minuto dos camundongos (MMV) e parvovírus suíno (PPV) (HORWITZ. 1996, FAUQUET & FARGETTE. 2005, MORAES & COSTA. 2007). Até o presente momento, somente um sorotipo de PPV foi identificado, entretanto existem diferenças de patogenicidade entre isolados de campo (MARTINS SOARES et al. 2003, ZEEUW et al. 2007, STRECK et al. 2011b). Todavia, recentemente, outros vírus pertencentes a esta subfamília, capazes de infectar suínos, foram descritos, como o parvovírus suíno 2 (PPV2) (HIJIKATA et al. 2001), hokovírus suíno (PPV3 ou PHoV) (LAU et al. 2008, CHEUNG et al. 2010) e bocavírus-like (PPV4 ou PBoV1 e PBoV2) (BLOMSTRÖM et al. 2009, CHEUNG et al. 2010), porém a correlação com alguma doença, patogenicidade, possível persistência e prevalência destes vírus permanecem incertos.

Os membros da família *Parvoviridae* são vírus pequenos, esféricos, com capsídeo icosaédrico e compostos por uma molécula de DNA linear de fita simples. O genoma apresenta duas grandes fases abertas de leitura (*Open Reading Frames* - ORFs), sendo que a primeira (ORF1) compreende a metade esquerda (5') e codifica para proteínas não estruturais (*non structural* - NS), NS-1, NS-2 e NS-3. A NS-1 está associada à replicação do genoma viral e a NS-2 com a formação do capsídeo, controle da expressão gênica e também participa da replicação do genoma. A proteína NS-3 ainda não tem função conhecida, contudo, acredita-se que está igualmente relacionada à

replicação viral. A segunda ORF (ORF2) está na metade direita (3') do genoma e codifica para as três proteínas do capsídeo, (*viral protein* - VP), VP1, VP2 e VP3. As duas últimas possuem epítomos que induzem a formação de anticorpos neutralizantes e pequenas diferenças nestas proteínas podem determinar o tropismo por diferentes tecidos e hospedeiros. Além disto, possuem na superfície estruturas características, como protuberâncias, depressões e cilindros, que conferem funções biológicas, como reconhecimento e ligação a receptores celulares e características imunogênicas (RANZ et al. 1989, HORWITZ.1996, MORAES & COSTA. 2007).

Uma característica marcante do PPV é a dependência de células na fase S do ciclo celular para sua replicação. A infecção por este vírus afeta principalmente órgãos que apresentam células com altas taxas de multiplicação, como, as células embrionárias, células da medula óssea e células precursoras do epitélio intestinal (MENGELING, 1999). Em cultivos celulares *in vitro*, multiplica-se principalmente em células renais e testiculares de suínos, com indução de efeito citopático (MIRANDA et al. 1992, ORAVEERAKUL et al. 1992). Por apresentar grande estabilidade no ambiente, podendo manter infectividade durante meses, o PPV é também um importante contaminante em laboratórios e em produtos de origem suína utilizados na saúde humana. Todavia, em estudo realizado com trabalhadores em contato direto com suínos, com pessoas saudáveis e imunodeprimidas, o PPV não foi capaz de infectar humanos (WATTANAVIJARN et al. 1985).

## (II) Epidemiologia e patogenia

A infecção pelo PPV está amplamente distribuída na população suína de todo o mundo, tanto doméstica quanto selvagem, sendo raras as granjas livres do vírus (MENGELING. 1972, RUIZ-FONS et al. 2006). No Brasil, estudos sorológicos em suínos provenientes de granjas comerciais indicam que o vírus já está estabelecido no País há pelo menos duas décadas, causando problemas reprodutivos (MARTINS et al. 1984, GOUVÊIA et al. 1984). Outros trabalhos relataram que a soroprevalência do PPV em granjas comerciais é superior a 80% (BERSANO et al. 1993, RODRIGUEZ et al. 2003), demonstrando que o vírus circula no plantel de suínos brasileiro. A introdução do vírus no rebanho pode ocorrer principalmente pela aquisição de reprodutores infectados.

A transmissão pode ser através de contato oronasal com animais infectados ou a partir de suas secreções e excreções, tendo o sêmen, fetos e envoltórios fetais como importantes fontes de disseminação (GRADIL et al. 1990). Acredita-se que o manejo utilizado, especialmente em relação às condições de isolamento dos animais e o nível de higiene, possa ser o principal responsável pela maior ou menor disseminação viral dentro do plantel.

Após a penetração, o vírus replica-se em tecidos linfóides, medula óssea e criptas intestinais. A viremia ocorre 2-4 dias após a infecção e persiste por 2-3 dias. A infecção pode ser crônica, com replicação do vírus em células intestinais e excreção nas fezes por longos períodos, contribuindo para a contaminação ambiental (MENGELING, 1999). Em fêmeas, após a viremia, o vírus atravessa a placenta e infecta o conceito, contudo, ainda não está claro como o vírus consegue ultrapassar a barreira transplacentária (LAGER et al. 1992). Fisicamente, devido ao seu tamanho, o PPV não conseguiria ultrapassar esta barreira sem auxílio, embora, observou-se que fetos com menor desenvolvimento fazem com que suas placentas sofram um alargamento entre as junções celulares, permitindo maior passagem de nutrientes e moléculas. Especula-se que a passagem do vírus da mãe para o conceito poderia ser realizada também através de fluídos sanguíneos ou linfáticos, de células, como linfócitos e macrófagos, ou por replicação progressiva dos tecidos que isolam o conceito (MENGELING et al. 2000, KRAKOWKA et al. 2000). Embora a replicação viral em macrófagos nunca foi observada, monócitos periféricos e macrófagos são capazes de fagocitar o vírus, permanecendo com a partícula viral por longos períodos (KRAKOWKA et al. 2000).

As fêmeas não imunes são suscetíveis à infecção em qualquer fase da gestação e, como consequência desta infecção, a transmissão transplacentária pode acarretar em morte embrionária ou fetal, levando ao retorno do estro ou ao nascimento de leitões mumificados e/ou natimortos (MENGELING. 1999, ROEHE et al. 2007). Devido à lenta difusão viral pela placenta, muitas vezes, somente uma parte da leitegada pode ser afetada. Este evento leva à apresentação de fetos em diferentes estágios de desenvolvimento, ocasionando leitegadas irregulares, tanto em relação ao desenvolvimento fetal quanto ao número de leitões paridos (MENGELING & CUTLIP. 1976, TOO & LOVE. 1986).

Caso a infecção ocorra até os 30 dias de gestação, pode haver morte parcial ou total dos embriões. Os embriões são reabsorvidos e observa-se retorno ao estro (regular ou irregular). Se sobreviverem mais de quatro embriões até o 12º dia de gestação, a mesma pode ser mantida, apesar do tamanho reduzido da leitegada (MENGELING, 1979). Após o 30º dia de gestação, há deposição de cálcio nos ossos fetais, impedindo a reabsorção. Ocorrendo infecção entre 30 e 70 dias de gestação, acontece a morte dos fetos, onde os tecidos moles são reabsorvidos, mas o tecido ósseo não, levando à mumificação e, possível prolongamento da gestação (MENGELING et al. 1975, LENGHAUS et al. 1978). Após os 65-70 dias de gestação, os fetos geralmente tornam-se imunocompetentes, sendo capazes de responder à infecção. Neste caso, o vírus é eliminado e anticorpos específicos podem ser detectados no soro (MENGELING. 1999, ROEHE et al. 2007). Outra possibilidade para a baixa infectividade do PPV em fetos no último terço da gestação seria uma menor atividade de mitose, resultando em maiores dificuldades para a replicação do vírus (MENGELING et al. 2000).

A ampla distribuição do agente também levanta a possibilidade de alguns suínos serem persistentemente infectados e excretarem o vírus periodicamente. Além disto, há a sugestão da ocorrência de animais portadores imunitolerantes, que nascem infectados, mas sem anticorpos. No entanto estes casos são raros e ainda não comprovados (JOHNSON & COLLINGS, 1971).

## **Imunidade frente ao Parvovírus suíno**

### **(I) Sistema imune e seus componentes**

O sistema imune é o responsável pela elaboração da resposta imunológica, composta por mecanismos de defesa específicos e inespecíficos, que visam combater o agente agressor. Após identificar os invasores, o sistema imune, principalmente através dos linfócitos, tenta neutralizar os efeitos prejudiciais das moléculas isoladas e destruir os microorganismos (TIZARD, 2002). Os linfócitos são agrupados em duas populações principais: linfócitos B, responsáveis pela produção de anticorpos (imunidade humoral), e linfócitos T, responsáveis pela resposta imune mediada por células (imunidade celular). A imunidade humoral mediada por anticorpos, produzidos pelos plasmócitos,

representa um dos mecanismos mais eficientes de defesa do organismo animal diante de um determinado antígeno (BOURNE. 1976, TIZARD. 2002). Na espécie suína, foram descritas quatro classes de imunoglobulinas (Igs) - IgM, IgG, IgA e IgE - sendo as três primeiras mais conhecidas e importantes. A IgG é a única que apresenta subclasses, que são: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5 e IgG; e a IgA ocorre na forma monomérica ou dimérica (BUTLER et al. 2009). A imunidade celular por sua vez, é mediada por linfócitos T auxiliares (Th - CD4<sup>+</sup>) e linfócitos T citotóxicos (Tc - CD8<sup>+</sup>). Os Th secretam várias citocinas, que estimulam a atividade de outras células envolvidas na resposta imunológica. Os linfócitos Tc reconhecem e destroem células infectadas e também secretam algumas citocinas. Esses mecanismos envolvidos na imunidade específica (humoral e celular) são complementares e atuam conjuntamente no combate às infecções víricas (TIZARD. 2002, BUTLER et al. 2009, SALMON et al. 2009).

## (II) Imunoglobulinas nos suínos

A composição de Igs no colostro difere consideravelmente do leite. Altas concentrações de Igs (IgM, IgG e IgA) são encontradas nas primeiras amostras de colostro após o parto. Quase 100% de IgG, 85% de IgM e 40% de IgA presentes no colostro são derivadas do soro da fêmea (BOURNE. 1976, SALMON et al. 2009), já no leite, 70% de IgG e 90% de IgM e IgA são sintetizadas localmente na glândula mamária (BOURNE & CURTIS, 1973). A presença de IgA pode ser devida tanto ao transporte de IgA monomérica ou dimérica pelo sangue, quanto pela migração de células B sensíveis à IgA na glândula mamária, as quais são transformadas e eliminadas pelo leite (SALMON et al. 2009).

A participação relativa dessas Igs cai rapidamente com o transcorrer da lactação e a IgG predominante no início (76% do total) passa para cerca de 11% aos 21 dias de lactação. Por sua vez, a IgA emerge como a principal Ig aos 14 dias de lactação (BOURNE. 1976, KLOBASA et al. 1985). Em média, as concentrações de IgG, IgM e IgA no colostro são da ordem de 95,6; 9,1 e 21,2 mg/mL, respectivamente. Vinte e quatro horas após, estas concentrações caem para 14,2; 2,7 e 6,3, as quais atingem, aos sete dias de lactação, valores estáveis, em torno de 1,5, 1,8 e 4,8 respectivamente para IgG, IgM e IgA (KLOBASA et al. 1987<sup>a</sup>, KLOBASA et al. 1987<sup>b</sup>).

A diferença na composição de Igs é explicada pelas distintas funções do colostro e do leite. O colostro é fonte de anticorpos circulantes para o neonato, enquanto o leite provém proteção local de anticorpos para a mucosa intestinal (WAGSTROM et al. 2000). Esta drástica redução da concentração de anticorpos no colostro justifica a necessidade de viabilizar a maior ingestão possível pelos leitões logo nas primeiras horas após o parto. Além disso, a capacidade de absorção dos neonatos também é rapidamente diminuída e, em torno de 48 horas após o nascimento, a capacidade de absorção de Igs já é praticamente nula, devido à diminuição da permeabilidade intestinal iniciada pelo consumo de proteína e glicose (BROWN et al. 1961, GASKINS & KELLEY. 1995).

A absorção de Igs ocorre por endocitose e subsequente movimento transcelular das macromoléculas pelo epitélio intestinal. Todas as classes de anticorpos são transportadas através do epitélio dos vilos, enquanto que o epitélio das criptas absorve somente IgM e IgA (BUTLER et al. 1981). As Igs colostrais absorvidas entram primeiro no sistema linfático intestinal, e só então atingem a circulação. A IgA é ressecretada na superfície das mucosas, principalmente para os tratos digestivo e respiratório, enquanto que a IgM e IgG farão parte dos anticorpos sanguíneos. Em torno de 24 horas após a ingestão do colostro, linfócitos de origem maternal estão presentes no fígado, pulmão, linfonodos, baço e trato gastrointestinal do neonato (BOURNE, 1976).

### **(III) Como o leitão adquire imunidade**

Os fetos suínos estão muito bem protegidos da estimulação antigênica externa, em função da característica epitélio-corial da placenta materna, na qual seis camadas de tecidos separam a circulação materna da fetal. Essa barreira física de proteção, no entanto, impede a transferência de Igs da mãe para o feto via placenta; assim, o leitão nasce hipo ou agamaglobulinêmico, sendo extremamente dependente da aquisição de imunidade passiva (SALMON. 1984, SALMON et al. 2009). Essa imunidade é conferida pela ingestão de Igs colostrais; além disto, fagócitos (neutrófilos e macrófagos), linfócitos (B e T), células epiteliais, dentre outros, também são

passivamente adquiridos e podem contribuir para a imunidade do leitão recém-nascido (EVANS et al. 1982, GASKINS & KELLEY. 1995, SALMON. 1999).

Os leitões podem adquirir a imunidade passiva recebendo anticorpos da mãe via colostro principalmente nas primeiras 24 a 36 horas após o nascimento. O desenvolvimento e as alterações que ocorrem no intestino de recém-nascidos influenciam a aquisição de anticorpos maternos e a absorção máxima de Igs ocorre de 4 a 12 horas após o nascimento, declinando rapidamente após esse período devido à diminuição da permeabilidade intestinal (BROWN et al. 1961, BUTLER et al. 1981, GASKINS & KELLEY. 1995). A sobrevivência do leitão não depende somente da ingestão dessas macromoléculas, mas também da sua própria capacidade para utilizá-las, reagindo rapidamente a um desafio. Essa capacidade de reação do leitão, no entanto, é bastante limitada, principalmente em virtude da imaturidade do sistema imunológico, que passa por mudanças nas primeiras semanas de vida, incluindo o aumento do número circulante de neutrófilos e aumento da habilidade de resposta aos estímulos externos (BAILEY et al. 2005, BUTLER et al. 2009).

A presença de anticorpos passivos no soro dos leitões suprime a produção de anticorpos endógenos, e o nível de supressão parece ser diretamente proporcional à quantidade de anticorpos adquiridos (KLOBASA et al. 1981, BOERSEMA et al. 1998). Entretanto, apesar da formação de anticorpos contra antígenos específicos ocorrer somente após a queda de anticorpos passivos, a indução de memória acontece na presença destes (BOERSEMA et al. 1998, TIZARD. 2002). Esta barreira formada pela imunidade passiva diminui com o passar do tempo, e ocorre em períodos diferentes para cada agente infeccioso. De um modo geral, os títulos de anticorpos colostrais permanecem altos até cerca de duas a três semanas de idade, e a infecção do leitão por diferentes patógenos ocorre principalmente a partir do momento da queda da imunidade passiva, na ausência de anticorpos protetivos (BOURNE. 1976, SALMON. 1999, BUTLER et al. 2009).

Deve-se considerar ainda, que o processo de imunidade passiva é resultado de desafios imunológicos que a mãe sofreu, sejam eles oriundos de vacinação ou exposição à patógenos (Figura 1). Assim, porcas mais velhas tendem a produzir colostro com maior concentração e melhor padrão qualitativo de Igs, se comparadas às primíparas (KLOBASA et al. 1985, KLOBASA et al. 1987<sup>a</sup>). Ao comparar a transferência de IgA e

IgG via colostro, entre primíparas e fêmeas OP 3, as fêmeas OP 3 apresentaram maior quantidade de Igs no colostro e no soro da progênie, e os leitões, filhos de fêmeas OP 3, tiveram menor taxa de mortalidade na creche e maior ganho de peso (BURKEY et al. 2008). Apesar destas diferenças, de um modo geral, os níveis de Igs no colostro podem ser até três vezes maiores que aqueles encontrados no soro das fêmeas, e os níveis de Igs no soro dos leitões podem ser maiores que os encontrados no soro das mães (BOURNE & CURTIS, 1973).

#### **(IV) Resposta imune frente a infecção por Parvovírus suíno**

A resposta imune ao PPV é pouco conhecida em seus detalhes. Em infecções experimentais, foi observado que células mononucleares periféricas proliferam em contato com o PPV e atingem um platô de resposta após 90-120 dias. A ação das células T citotóxicas e demais linfócitos ainda não apresenta resposta significativa neste período (LADEKJAER-MIKKELSEN & NIELSEN, 2002). Após o primeiro contato com o agente, quando ocorrem re-infecções, o sistema de resposta imunoadquirido passa a ter importância. Entre as células efetivas e importantes para o processamento do antígeno estão células B, macrófagos e, por fim, as células dendríticas que são descritas como as mais eficientes para capturar e processar partículas de PPV. As células T citotóxicas ( $CD8^+$ ) reconhecem estes antígenos processados e realizam parte do controle sobre a infecção viral através da liberação de toxinas, impedindo a disseminação de células infectadas (RUEDA et al. 2004).

Com relação à imunidade passiva, os leitões absorvem grande quantidade de anticorpos anti PPV através do colostro, cujos títulos decaem progressivamente. Em infecções pós-natais, anticorpos anti PPV são detectados a partir de sete dias após a infecção, atingindo níveis máximos em uma a duas semanas após, podendo persistir por meses ou até anos (JOHNSON et al. 1976, PAUL et al. 1982). Este período de duração de anticorpos não está bem determinado e não se sabe se eles são decorrentes da imunidade passiva, de infecção primária ou de sucessivas infecções (Figura 1).

Gava (2011) realizou um estudo em nulíparas a fim de determinar a resposta de anticorpos para PPV após a vacinação, avaliar a transferência de imunidade passiva e estimar a queda de anticorpos colostrais para PPV na leitegada. A maioria das fêmeas

(85,83%) tiveram anticorpos para PPV antes da vacinação, mas depois da vacina, todas as fêmeas soroconverteram. Aos sete dias de idade a maioria dos leitões apresentaram anticorpos para PPV e em torno dos 57 dias de idade somente 35,29% dos leitões eram positivos, alcançando a nulidade de anticorpos para PPV aos 87 dias de idade. A meia-vida estimada dos anticorpos colostrais foi 29,80 dias. A correlação entre o soro dos leitões e da fêmea no momento do parto foi  $r=0,77$  ( $P<0,001$ ) e com o colostro o valor de  $r$  foi 0,72 ( $P<0,001$ ). Além disto, houve diferença somente no número de mumificados entre o primeiro e segundo parto ( $P<0,001$ ).

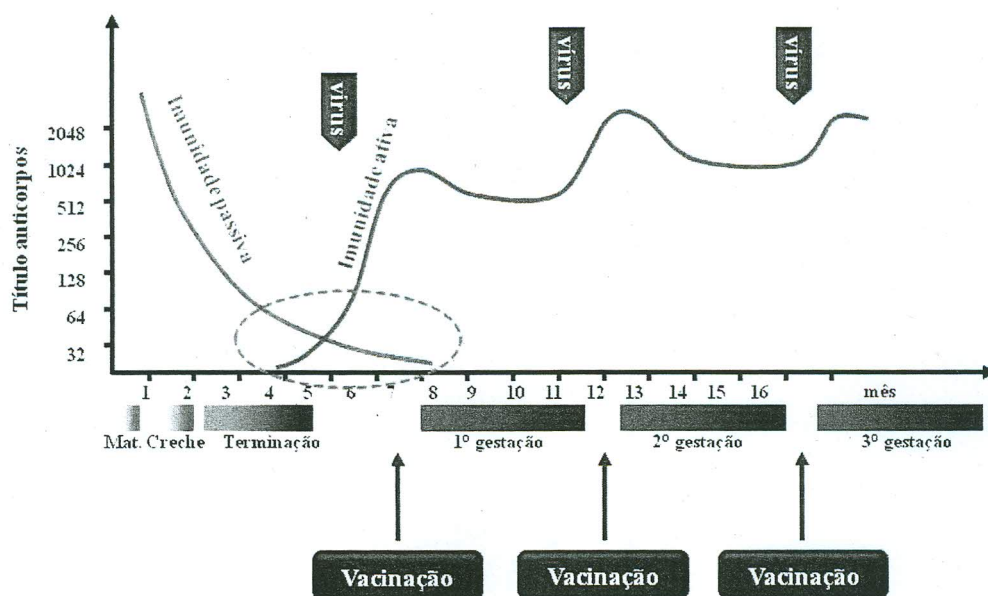


FIGURA 1- Resposta imunológica passiva e ativa, correlacionada com títulos de anticorpos, nas diferentes fases de produção de suínos.

O PPV é capaz de infectar todas as categorias da produção de suínos, contudo as fêmeas nulíparas, que não possuem imunidade para o vírus, são as que apresentam maior risco de infecção seguida de problemas reprodutivos. Em fêmeas pluríparas, com prévio contato ao agente, o efeito do vírus passa a ser reduzido ou nulo (TOO & LOVE. 1986, MENGELING. 1999). As fêmeas nulíparas podem estar protegidas pela presença de anticorpos maternos até três a sete meses de idade, conforme variação individual (JOHNSON et al. 1976, PAUL et al. 1982). Desta forma, enquanto algumas fêmeas estão desprotegidas pela ausência de anticorpos maternos, outras, que ainda apresentam anticorpos maternos, podem ficar desprotegidas pela neutralização do antígeno vacinal ocasionada pelos anticorpos maternos. Em qualquer uma destas situações, as fêmeas

nulíparas estarão suscetíveis à infecção, devido à ausência de resposta humoral (ORAVAINEN et al. 2005).

Existe uma grande controvérsia quanto ao título de anticorpos para PPV considerado protetor. Acredita-se que apenas títulos maiores ou iguais a 80 protegem os animais da infecção (PAUL et al. 1980). Contudo, outros autores afirmam que títulos menores que 80 não protegem contra a infecção, mas podem proteger contra a infecção transplacentária e consequente transtorno reprodutivo em fêmeas vacinadas. Foi demonstrado em animais vacinados desafiados por via oral e nasal com PPV, que títulos a partir de 10 já fornecem proteção (MENGELING, 1979). Cabe salientar que a infecção natural produz títulos mais altos do que a vacinação. Johnson et al. (1976), através de infecção experimental, observaram que infecções com vírus de campo originam imunidade duradoura, com persistência de títulos altos ( $\geq 1024$ ) de 15 meses até quatro anos.

Streck et al. (2011<sup>a</sup>) avaliaram o título de anticorpos e a presença do vírus em diversos animais de diferentes fases de produção e status sanitário. Foi verificado que o percentual de animais positivos era similar em leitões doentes, saudáveis e em fêmeas de reprodução. Dentre as diferentes ordens de parto (OP), diferentemente do esperado, a OP4 foi a que apresentou maiores títulos de anticorpos bem como percentual de detecção viral. O fato de detectar o vírus em leitões possui importância, pois esta categoria pode ser responsável pela manutenção do vírus no plantel. Somado à isto, fêmeas vacinadas apresentaram títulos de anticorpos variados bem como muitas foram positivas por PCR, mostrando que o título de anticorpos para PPV é independente da presença de anticorpos.

Gava (2011) associou a resposta a vacinação ao título de anticorpos. Fêmeas que não apresentaram títulos de anticorpos apresentaram uma tendência ( $P=0,0593$ ) de maior número de natimortos. Em outro estudo, Gava (2011) verificou se diferentes títulos de anticorpos para PPV determinavam diferente proteção. Não houve correlação com o título de anticorpos para PPV com o número de natimortos nem de mumificados. Além disto, não foi observada diferença no percentual de natimortos nem de mumificados nas três diferentes classes de títulos de anticorpos. Quando o título de anticorpos destas fêmeas foram comparadas de acordo com sistema de reposição e

correlacionado com dados reprodutivos, houve diferença entre as três granjas no título de anticorpos ( $P < 0,05$ ) bem como no número de nascidos totais e nascidos vivos.

### (V) Vacinas: o que mudou?

As primeiras vacinas desenvolvidas, ainda durante a década de 70, foram realizadas com o vírus inativado (SUZIKI & FUJISAKI. 1976, JOO & JOHNSON. 1977, MENGELING et al. 1979). Nos anos posteriores, a cepa NADL-2 passou a ser amplamente utilizada para a elaboração da vacina inativada, embora atualmente o tipo de cepa utilizada pela empresas farmacêuticas é considerado um segredo comercial e há poucas informações publicadas (BROWN et al. 1987, PYE et al. 1990, ZEEUW et al. 2007). Ainda assim, as mudanças ocorridas na tecnologia para obtenção do antígeno, adjuvantes e conservantes nas vacinas inativadas possivelmente sejam as principais modificações realizadas (WRATHALL et al. 1984, MOLITOR et al. 1985, ROIC et al. 2006, MA et al. 2011).

Outras apresentações de vacinas tem sido desenvolvidas, como partículas recombinantes expressas em sistema baculovírus (ANTONIS et al. 2006), recombinante expressando a proteína VP2, produzida em *Lactobacillus casei* (YIGANG & YIJING, 2008) e uma vacina híbrida (PPV e PCV2) (PAN et al. 2008). Apesar da tecnologia empregada nestes estudos, a vacina inativada continua sendo largamente utilizada devido a sua maior margem de segurança. No Brasil, só existem comercialmente vacinas inativadas, podendo ser monovalente ou combinada com antígenos.

Apesar do PPV ser um vírus DNA, com menores taxas de mutação, foi verificado que cepas vacinais não apresentavam completa capacidade de neutralização frente à cepas de vírus isolados na Europa (ZEEUW et al. 2007). Mutações no gene VP1 e NS1 também foram detectadas no Brasil, Alemanha, Áustria e Suíça. Além disto, as mutações ocorridas em cepas brasileiras levaram a formação de um novo cluster, que diferem amplamente das cepas de referência Kresse e NADL-2, usadas em vacinas. Essas mutações no gene NS1 vem ocorrendo a 100 anos e do gene VP1 entre os últimos 10-30 anos (STRECK et al. 2011b). Isso leva à repensar a eficiência da vacina utilizada, que é a mesma há aproximadamente 30 anos. Falhas na vacinação podem ocorrer, mas

são de difícil identificação devido à amplitude de fatores envolvidos, que vão desde a fabricação, conservação e aplicação da vacina (ORAVAINEN et al. 2005).

### Conclusões

O manejo utilizado, especialmente em relação às condições de isolamento e o nível de higiene, podem ser responsáveis pela maior ou menor disseminação viral na granja. O principal fator responsável pela introdução do vírus no plantel é a aquisição de reprodutores, devido à isto deve-se ter especial atenção com a origem das fêmeas de reposição bem como a origem do sêmen (JOHNSON et al. 1976, CUTLER et al. 1982). O ponto mais importante é garantir a imunidade da fêmea no momento da cobertura, a fim de evitar os transtornos reprodutivos.

### Referências

- ABIPECS - Associação Brasileira da Indústria Produtora e Exportadora de Carne Suína. Disponível em: <http://www.abipecs.org.br>. Acesso em 15/11/2010.
- ANTONIS, A.F; BRUSCHKE, C.J; RUEDA, P; MARANGA, L; CASAL, J.I; VELA, C; HILGERS, L.A; BELT, P.B; WEERDMEESTER, K; CARRONDO, M.J. & LANGEVELD, J.P. A novel recombinant virus-like particle vaccine for prevention of porcine parvovirus-induced reproductive failure. *Vaccine*. 24, 5481-5490. 2006.
- BAILEY, M; HAVERSON, K; INMAM, C; HARRIS, C; JONES, P; CORFIELD, G; MILLER, B. & STOKES, C. The influence of environment on development of the mucosal immune system. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 108, 189-198. 2005.
- BERSANO, J.G; SCHOTTEN, M.H.S; KROEFF, S.S.E. & BASTOS, G.M. Dados preliminares sobre a ocorrência de anticorpos para o parvovírus suíno no Estado de São Paulo. Anais da Reunião Anual do Instituto. São Paulo, SP, p.17. 1993.
- BLOMSTRÖM, A; BELÁK, S; FOSSUM, C; McKILLEN, J; ALLAN, G; WALLGREN, P. & BERG, M. Detection of a novel porcine boca-like virus in the background of porcine circovirus type 2 induced postweaning multisystemic wasting syndrome. *Virus Research*. 146, 125-129. 2009.
- BOERSEMA, W.J; VAN ROOIJ, E.M; SCHOLTEN, W.J; ZWART, R.J; KIMMAN, T.G. & BIANCHI, A. Silent memory induction in maternal immune young animals. *The Veterinary Quarterly*. 20, 89-92. 1998.

BORTOLOZZO, F.P. & WENTZ, I. Suinocultura em Ação 3: A Fêmea de Reposição. Porto Alegre: Pallotti. 2006. 127p.

BOURNE, F.J. & CURTIS, J. The transfer of immunoglobulins IgG, IgA and IgM from serum to colostrum and milk in the sow. *Immunology*. 24, 157-162. 1973.

BOURNE, F.J. Humoral immunity in the pig. *Veterinary Record*. 98, 499-501. 1976.

BROWN, H; SPEER, V.C; QUINN, L.Y; HAYS, V.W. & CATRON, D.V. Studies on colostrum acquired immunity and active antibody production in baby pigs. *American Journal of Veterinary Research*. 20, 323-328. 1961.

BROWN, T.T; WHITACRE, M.D. & ROBISON, O.W. Use of an inactivated vaccine for prevention of parvovirus-induced reproductive failure in gilts. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 190, 179-181. 1987.

BURKEY, T.E; MILLER, P.S; JOHNSON, R.K; REESE, D.E. & MORENO, R. Does dam parity affect progeny health status? Proceedings of Nebraska Swine Report. Lincoln, EUA, p. 33-36. 2008.

BUTLER, J.E; KLOBASA, F. & WERHAHN, E. The differential localization of IgA, IgM and IgG in the gut of suckled neonatal piglets. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2, 53-65. 1981.

BUTLER, J.E; ZHAO, Y; SINKORA, M; WERTZ, N. & KACSKOVICS, I. Immunoglobulins, antibody repertoire and B cell development. *Developmental and Comparative Immunology*. 33, 321-333. 2009.

CARTWRIGHT, S.F. & HUCK, R.A. Viruses isolated in association with herd infertility, abortions and stillbirths in pigs. *Veterinary Record*. 81, 196-197. 1967.

CHEUNG, A.K; WU, G; WANG, D; BAYLES, D.O; LAGER, K.M. & VINCENT, A.L. Identification and molecular cloning of a novel porcine parvovirus. *Archives of Virology*. 155, 801-806. 2010.

CIACCI-ZANELLA, J.R. & MORÉS, N. Síndrome multissistêmica do definhamento do leitão desmamado (SMDLD) causada pelo circovírus suíno. Memoria do Congresso Mercosur de Producción Porcin. Buenos Aires, p.16. 2000.

CIACCI-ZANELLA, J.R. & MORÉS, N. 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, 522-527. 2003.

CUTLER, R.S; MOLITOR, T.W; LEMAN, A.D. & SAUBER, T.E. Effect of porcine parvovirus serostatus on the reproductive performance of mated gilts in an infected herd. *American Journal of Veterinary Research*. 43, 935-937. 1982.

- EVANS, P.A; NEWBY, T.J; STOKES, C.R. & BOURNE, F.J. A study of cells in the mammary secretions of sows. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 3, 515-527. 1982.
- FAUQUET, C.M. & FARGETTE, D. International Committee on Taxonomy of Viruses and the 3,142 unassigned species. *Virology Journal*. 2, 1-10. 2005.
- GASKINS, H.R. & KELLEY, K.W. Immunology and neonatal mortality. In: VARLEY, M.A. The Neonatal Pig Development and Survival. Cab International: Wallingford, 1995. p.39-55.
- GAVA, D. Caracterização do perfil sorológico de nulíparas suínas e da progênie, frente ao parvovírus suíno. Tese. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil. 2011.
- GOUVÊIA, A.M.G; GOMEZ, M.C. & REIS, R. Alterações reprodutivas e prevalência de anticorpos inibidores de hemaglutinação para o parvovírus suíno no estado de Minas Gerais. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 4, 17-22. 1984.
- GRADIL, C; MOLITOR, T; HARDING, M. & CRABO, B. Excretion of porcine parvovirus through the genital tract of boars. *American Journal of Veterinary Research*. 51, 359-362. 1990.
- HIJIKATA, M; ABE, K; WIN, K.M; SHIMIZU, Y.K; KEICHO, N. & YOSHIKURA, K. Identification of new parvovirus DNA sequence in swine from Myanmar. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 55, 244-245. 2001.
- HORWITZ, M.S. Parvoviridae: The Viruses and Their Replication. In: FIELDS, B.N; KNIPE, D.M. & HOWLEY, P.M. Fields Virology. Philadelphia: Lippincott- Raven, 1996. 2587p.
- JOHNSON, R.H. & COLLINGS, D.F. Transplacental infection of piglets with a porcine parvovirus. *Research in Veterinary Science*. 12, 570-572. 1971.
- JOHNSON, R.H; DONALDSON-WOOD, C. & ALLENDER, U. Observations on the epidemiology of porcine parvovirus. *Australian Veterinary Journal*. 52, 80-84. 1976.
- JOO, H.S. & JOHNSON, R.H. Serological response in pigs vaccinated with inactivated porcine parvovirus. *Australian Veterinarian Journal*. 53, 550-553. 1977.
- KLOBASA, F; WERHAHN, E. & BUTLER, J.E. Regulation of humoral immunity in the piglet by immunoglobulins of maternal origin. *Research in Veterinary Science*. 31, 195-206. 1981.
- KLOBASA, F, AGR, D. & BUTLER, J.E. Absolute and relative concentrations of immunoglobulins G, M, and A, and albumin in the lacteal secretion of sows of different lactation numbers. *American Journal of Veterinary Research*. 48, 176-182. 1987a.

- KLOBASA, F; WERHAHN, E. & BUTLER, J.E. Composition of sow milk during lactation. *Journal of Animal Science*. 64, 1458-1466. 1987b.
- KLOBASA, F; HABE, F; WERHAHN, E. & BUTLER, J.E. The influence of age and breed on the concentrations of serum IgG, IgA and IgM in sows throughout the reproductive cycle. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 10, 355-366. 1985.
- KRAKOWKA, S; ELLIS, J.A; MEEHAN, B; KENNEDY, S; McNEILLY, F. & ALLAN, G. Viral wasting syndrome of swine: experimental reproduction of postweaning multisystemic wasting syndrome in gnotobiotic swine by co-infection with porcine circovirus 2 and porcine parvovirus. *Veterinary Pathology*. 37, 254-263. 2000.
- LADEKJAER-MIKKELSEN, A.S.; & NIELSEN, J. A longitudinal study of cell-mediated immunity in pigs infected with porcine parvovirus. *Viral Immunology*. 15, 373-384. 2002.
- LAGER, K.M; MENGELING, W.L. & LIU, W. Comparison of the virulence of two isolates of porcine parvovirus in 72-day-old porcine fetuses. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 4, 245-248. 1992.
- LAU, S.K.P; WOO, P.C.Y; TSE, H; FU, C.T.Y; AU, W; CHEN, X; TSOI, H; TSANG, T.H.F; CHAN, J.S.Y; TSANG, D.N.C; LI, K.S.M; TSE, C.W.S; NG, T; TSANG, O.T.Y; ZHENG, B; TAM, S; CHAN, K; ZHOU, B. & YUEN, K. Identification of novel porcine and bovine parvoviruses closely related to human parvovirus 4. *Journal of General Virology*. 89, 1840-1848. 2008.
- LENGHAUS, C; FORMAN, A.J. & HALE, C.J. Experimental infection of 35, 50 and 60 day old pig foetuses with porcine parvovirus. *Australian Veterinary Journal*. 54, 418. 1978.
- MA, X; GUO, Z; SHEN, Z; WANG, J; HU, Y. & WANG, D. The immune enhancement of propolis adjuvant on inactivated porcine parvovirus vaccine in guinea pig. *Cellular Immunology*. 270, 13-18. 2011.
- MARTINS, R.M; ROEHE, P.M; GUIMARÃES, L.J. & RANGEL, E.V. Sorologia de parvovírus suíno em granjas do estado de Santa Catarina e Rio Grande do Sul. Anais do V Congresso Nacional de Veterinários Especialistas em Suínos. Curitiba, PR. p.39. 1984.
- MARTINS SOARES, R; CORTEZ, A; HEINEMANN, M.B; SAKAMOTO, S.M; MARTINS, V.G; BACCI, M; DE CAMPOS FERNANDES, F.M. & RICHTZENHAIN, L.J. Genetic variability of porcine parvovirus isolates revealed by analysis of partial sequences of the structural coding gene VP2. *The Journal of General Virology*. 84, 1505-1515. 2003.
- MENGELING, W.L. & CUTLIP, R.C. Reproductive disease experimentally induced by exposing pregnant gilts to porcine parvovirus. *American Journal of Veterinary Research*. 37, 1393-1400. 1976.

MENGELING, W.L; CUTLIP, R.C; WILSON, R.A; PARKS, J.B. & MARSHALL, R.F. Fetal mummification associated with porcine parvovirus infection. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 166, 993-995. 1975.

MENGELING, W.L; BROWN, T.T; PAUL, P.S. & GUTEKUNST, D.E. Efficacy of an inactivated virus vaccine for prevention of porcine parvovirus-induced reproductive failure. *American Journal of Veterinary Research*. 40, 204-207. 1979.

MENGELING, W.L; LAGER, K.M. & VORWALD, A.C. The effect of porcine parvovirus and porcine reproductive and respiratory syndrome virus on porcine reproductive performance. *Animal Reproduction Science*. 60-61, 199-210. 2000.

MENGELING, W.L. Porcine parvovirus: properties and prevalence of a strain isolated in the United States. *American Journal of Veterinary Research*. 33, 2239-2248. 1972.

MENGELING, W.L. Porcine Parvovirus. In: STRAW, B.E; D'ALLAIRE, S; MENGELING, W.L. & TAYLOR, D.J. Diseases of Swine. 8.ed. Iowa State University Press: Ames, 1999. Cap.8, p.119-124.

MENGELING, W.L. Prenatal infection following maternal exposure to porcine parvovirus on either the seventh or fourteenth day of gestation. *Canadian Journal of Comparative Medicine*. 43, 106. 1979.

MIRANDA, A.C.C; REIS, R. & LEITE, R.C. Avaliação da sensibilidade de linhagens celulares ao parvovírus suínos (PPV). *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 43, 297-310. 1992.

MOLITOR, T.W; JOO, H.S. & THACKER, B.J. Potentiating effect of adjuvants on humoral immunity to porcine parvovirus vaccines in guinea pigs. *Veterinary Microbiology*. 10, 209-128. 1985.

MORAES, M.P. & COSTA, P.R.S. Parvoviridae. In: FLORES, E.F. Virologia Veterinária. Editora UFSM: Santa Maria, 2007. Cap.14, p.377-396.

ORAVAINEN, J; HEINONEN, M; TAST, A; VIROLAINEN, J. & PELTONIEMI, O. High porcine parvovirus antibodies in sow herds: prevalence and associated factors. *Reproduction of Domestic Animals*. 40, 57-61. 2005.

ORAVEERAKUL, K; CHOI, C.S. & MOLITOR, T.W. Restriction of porcine parvovirus replication in nonpermissive cells. *Journal of Virology*. 66, 715-722. 1992.

PAN, Q; HE, K. & HUANG, K. Development of recombinant porcine parvovirus-like particles as an antigen carrier formed by the hybrid VP2 protein carrying immunoreactive epitope of porcine circovirus type 2. *Vaccine*. 26, 2119-2126. 2008.

PAUL, P.S; MENGELING, W.L. & BROWN, T.T. Effect of vaccinal and passive immunity on experimental infection of pigs with porcine parvovirus. *American Journal of Veterinary Research*. 41, 1368-1371. 1980.

PAUL, P.S; MENGELING, W.L. & PIRTLE, E.C. Duration and biological half-life of passively acquired colostral antibodies to porcine parvovirus. *American Journal of Veterinary Research*. 43, 1376-1379. 1982.

PYE, D; BATES, J; EDWARDS, S.J. & HOLLINGWORTH, J. Development of a vaccine preventing parvovirus-induced reproductive failure in pigs. *Australian Veterinary Journal*. 67, 179-182. 1990.

RANZ, A.I; MANCLÚS, J.J; DÍAZ-ARCA, E. & CASAL, J.I. Porcine parvovirus: DNA sequence and genome organization. *The Journal of General Virology*. 70, 2541-2553. 1989.

RODRIGUEZ, C.A.R; HOMEM, V.S.F; HEINEMANN, M.B; FERREIRA NETO, J.S; RICHTZENHAIN, L.J. & SOARES, R.M. Soroprevalência de anticorpos anti-parvovírus suíno em suínos do município de Uruará, estado do Pará. *Arquivo do Instituto Biológico*. 70, 501-503. 2003.

ROEHE, P.M; SOBESTIANSKY, J. & BARCELLOS, D. Parvovirose. In: SOBESTIANSKY, J. & BARCELLOS, D. Doenças de Suínos. Cânone Editorial: Goiânia, 2007. p.286-293.

ROIC, B; CAJAVEC, S; ERGOTIC, N; LIPEJ, Z; MADIC, J; LOJKIC, M. & POKRIC, B. Immune complex-based vaccine for pig protection against parvovirus. *Journal of Veterinary Medicine B Infectious Diseases and Veterinary Public Health*. 53, 17-23. 2006.

RUEDA, P; MORÓN, G; SARRASECA, J; LECLERC, C. & CASAL, J.I. Influence of flanking sequences on presentation efficiency of a CD8<sup>+</sup> cytotoxic T-cell epitope delivered by parvovirus-like particles. *Journal of General Virology*. 85, 563-572. 2004.

RUIZ-FONS, F; VICENTE, J; VIDAL, D; HÖFLE, U; VILLANÚA, D; GAUSS, C; SEGALÉS, J; ALMERÍA, S; MONTORO, V. & GORTÁZAR, C. Seroprevalence of six reproductive pathogens in European wild boar (*Sus scrofa*) from Spain: the effect on wild boar female reproductive performance. *Theriogenology*. 65, 731-743. 2006.

SALMON, H; BERRI, M; GERDTS, V. & MEURENS, F. Humoral and cellular factors of maternal immunity in swine. *Developmental and Comparative Immunology*. 33, 384-393. 2009.

SALMON, H. Immunity in the fetus and the newborn infant: a swine model. *Reproduction, Nutrition, Development*. 24, 197-206. 1984.

SALMON, H. The mammary gland and neonate mucosal immunity. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 72, 143-155. 1999.

STRECK, A.F; GAVA, D; SOUZA, C.K; GONÇALVES, K.R; BORTOLOZZO, F.P; WENTZ, I. & CANAL, C.W. Presence of porcine parvovirus in sera from pigs is

independent of antibody titers. *Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift*. 124, 242-246. 2011a.

STRECK, A.F; BONATTO, S.L; HOMEIER, T; SOUZA, C.K; GONÇALVES, K.R; GAVA, D; CANAL, C.W. & TRUYEN, U. High rate of viral evolution in the capsid protein of porcine parvovirus. *Journal of General Virology*. 92, 2628-2636. 2011b.

SUZUKI, H. & FUJISAKI, Y. Immunizing effects of inactivated porcine parvovirus vaccine on piglets. *Bulletin of the National Institute of Animal Health*. 72, 17-23. 1976.

TIZARD, I.R. *Imunologia Veterinária – uma introdução*. 6ªed. Rocca, São Paulo, 2002. 532p.

TOO, H.L. & LOVE, R.J. Some epidemiological features and effects on reproductive performance of endemic porcine parvovirus infection. *Australian Veterinary Journal*. 63, 50-53. 1986.

WAGSTROM, E.A; YOON, K. & ZIMMERMAN, J.J. Immune components in porcine mammary secretions. *Viral Immunology*. 13, 383-397. 2000.

WATTANAVIJARN, W; TESPRATEEP, T. & BURKE, D.S. Absence of porcine parvovirus transmission to man. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 79, 561. 1985.

WRATHALL, A.E; WELLS, D.E; CARTWRIGHT, S.F. & FRERICHS, G.N. An inactivated, oil emulsion vaccine for the prevention of porcine parvovirus-induced reproductive failure. *Research in Veterinary Science*. 36, 136-143. 1984.

YIGANG, X.U. & YIJING, L.I. Construction of recombinant *Lactobacillus casei* efficiently surface displayed and secreted porcine parvovirus VP2 protein and comparison of the immune responses induced by oral immunization. *Immunology*. 124, 68-75. 2008.

ZEEUW, E.J.L; LEINECKER, N; HERWIG, V; SELBITZ, H.J. & TRUYEN, U. Study of the virulence and cross-neutralization capability of recent porcine parvovirus field isolates and vaccine viruses in experimentally infected pregnant gilts. *Journal of General Virology*. 88, 420-427. 2007.