

CONSEQÜÊNCIAS DA INFECÇÃO PELO HERPESVIRUS BOVINO
TIPO 1 SOBRE O SISTEMA REPRODUTIVO DE BOVINOS¹

AMAURI ALCINDO ALFIERI²
ALICE FERNANDES ALFIERI²
KERLEI CRISTINA MÉDICI³

ALFIERI, A.A., ALFIERI, A.F., KERLEI, C.M. Conseqüências da infecção pelo herpesvirus bovino tipo 1 sobre o sistema reprodutivo de bovinos. *Semina: Ci. Agr.*, Londrina, v.19, n.1, p.86-93, mar. 1998.

RESUMO: O *Herpesvirus bovino tipo 1 (BHV-1)* é reconhecidamente um dos principais patógenos de bovinos jovens e adultos. Após a primo infecção, a latência viral induz nos animais o estado de portadores e potenciais transmissores devido aos episódios de reexcreção viral. Esta característica biológica do BHV-1 é responsável pela manutenção e expansão da infecção nos rebanhos. Clinicamente as infecções que compõem o complexo rinotraqueíte infecciosa bovina (IBR) e vulvovaginite pustular infecciosa (IPV) na dependência, entre outros fatores, do subtipo viral podem ocasionar sinais respiratórios, reprodutivos, nervosos e sistêmicos. Mesmo tendo sido identificado no Brasil já na década de 60, apenas recentemente as infecções pelo BHV-1 passaram a ser rotineiramente diagnosticadas através de técnicas sorológicas. Particularmente nos sistemas de criação mais tecnificados, que exigem maiores custos de produção, baixos índices reprodutivos nos rebanhos bovinos podem ser responsáveis pela inviabilidade da exploração. Com isto, infecções que comprometem a esfera reprodutiva assumem grande importância sanitária. Esta revisão tem como objetivo apresentar e comentar alguns tópicos relativos ao agente etiológico, sinais clínicos, diagnóstico, controle e profilaxia das infecções pelo BHV-1 que apresentam como conseqüências, diretas e/ou indiretas, reduções no desempenho reprodutivo dos bovinos.

PALAVRAS-CHAVE: Bovinos; reprodução; herpesvirus bovino tipo 1; vulvovaginite; balanopostite; infertilidade; abortos.

1. INTRODUÇÃO

Herpesvirus Animal

Os Herpesvirus (HV) estão amplamente disseminados na natureza e apresentam uma grande variedade de hospedeiros como insetos, répteis, anfíbios, aves e mamíferos, incluindo o homem e animais domésticos e selvagens. Praticamente todos os animais explorados economicamente apresentam pelo menos uma entidade clínica determinada pelo HV (Wyler et al., 1990).

Os membros da família *Herpesviridae*, identificados pela presença de DNA fita dupla linear, capsídeo icosaédrico e envelope, são classificados, com base em suas propriedades biológicas, em três subfamílias denominadas *alphaherpesvirinae*, *betaherpesvirinae* e *gammaherpesvirinae* (Fenner, 1987).

A versatilidade dos HV ocasiona os mais variados sinais clínicos nas diferentes espécies de animais domésticos. Os gêneros de HV incluídos na subfamília

alphaherpesvirinae, a mais importante em medicina humana e veterinária, caracterizam-se por determinarem infecções agudas e rápida destruição celular. Como conseqüência, são produzidas lesões necróticas, particularmente na pele e nas mucosas dos tratos respiratório e genital, determinando a formação seqüencial de vesículas, pústulas, úlceras e erosões. As infecções sistêmicas são mais freqüentes em animais jovens, desprovidos de imunidade passiva, e comprometem principalmente os sistemas respiratório e digestivo (Gibbs & Rweyemann, 1977; Kahrs, 1977). Em algumas situações, o sistema nervoso central de animais adultos e, principalmente, de animais jovens também pode ser comprometido (French, 1962; Collins et al., 1993). Em fêmeas gestantes a viremia (célula-associada) pode acarretar na transferência transplacentária do vírus, desencadeando uma série de distúrbios reprodutivos caracterizados por mortalidade embrionária (precoce ou tardia), aborto, natimorto e infertilidade (Miller & Van Der Martin, 1986; Kirkbride, 1992).

¹ Apoio financeiro: CNPq e CPG/UEL.

² Laboratório de Virologia Animal, Departamento de Medicina Veterinária Preventiva, Centro de Ciências Agrárias, Universidade Estadual de Londrina, Caixa Postal 6001, Londrina/Pr., CEP 86051-990. E-mail: alfieri@uel.br.

³ Aluno do Programa de Pós Graduação em Sanidade Animal (nível: Mestrado), DMVP/CCA/UEL.

Os vírus integrantes da subfamília *betaherpesvirinae* caracterizam-se por apresentarem, em cultivo celular, um ciclo replicativo longo seguido de citomegalia e lise celular tardia. Esses vírus, apesar de menos freqüentemente estudados, estão associados a infecções respiratórias, sistêmicas e, em algumas situações, a infecções do aparelho reprodutivo (Goyal & Naeem, 1992; Roizmann et al., 1996).

Na subfamília *gammaherpesvirinae* encontram-se os HV que infectam preferencialmente os linfócitos (T e B) levando-os a uma transformação maligna, podendo gerar a formação de tumores linfóides (Reid & Buxton, 1990).

Com relação à resistência da partícula viral às condições de meio ambiente e produtos químicos utilizados em processos de desinfecção, os HV são considerados frágeis e de baixa viabilidade no meio ambiente. Essa característica do virion dos HV deve-se principalmente à presença de um envoltório lipoglicoproteico (envelope). Com isto, evidencia-se a importância da transmissão por contato direto entre animais infectados e susceptíveis. Entretanto, em oposição à maior labilidade dos HV, as infecções, particularmente as primárias, são seguidas da eliminação de um alto título viral (Fenner, 1987; Straub, 1990).

O fator mais importante na cadeia epidemiológica dos HV é o estabelecimento do estado de latência. Nesta situação o vírus permanece "silenciosamente" em células ganglionares sensoriais do animal infectado. O vírus em estado de latência não é detectado por procedimentos virológicos convencionais e pode apresentar subseqüentes e intermitentes episódios de reexcreção viral, não acompanhados de sinais clínicos. O estabelecimento de imunidade celular e humoral, pós-infecção ou mesmo pós-vacinação, não elimina o estado de latência. Com isto, o animal uma vez infectado por HV será portador e potencial transmissor do vírus por toda a sua vida produtiva (Pauli et al., 1981; Ackermann et al., 1982; Rock, 1993).

Herpesvírus Bovino (BHV)

Dentre os HV que comprometem os bovinos o mais importante é o *alphaherpes virinal* Herpesvírus bovino tipo 1 (BHV-1) (Kahrs, 1977; Wittmann, 1990) responsável pelas várias formas de manifestação clínica do complexo rinotraqueíte infecciosa bovina (IBR) e vulvovaginite pustular infecciosa bovina (IPV). Apesar de representar apenas um sorotipo, o BHV-1 pode ser molecularmente classificado em cinco subtipos. Uma estreita correlação entre o quadro clínico e o subtipo molecular é de difícil estabelecimento. Entretanto, o subtipo BHV-1.1 (IBR-like) compreende as amostras víricas implicadas em problemas respiratórios e reprodutivos; os subtipos BHV-1.2_A e BHV-1.2_B (IPV-like) estão relacionados a infecções genitais, mas também podem ser isolados do trato respiratório. Uma correlação possível de ser realizada refere-se aos subtipos BHV-1.3_A e BHV-1.3_B, atualmente

reclassificados como BHV tipo 5, que somente foram isolados, até o momento, a partir do SNC de animais, bezerros e adultos, com quadro clínico neurológico (Pauli et al., 1981; Friedei & Metzger, 1987; Collins et al., 1993; Magyar et al., 1993; Roehe et al., 1997).

O BHV-1 está presente em plantéis de bovinos de praticamente todo o mundo (Gibbs & Rweyemann, 1977; Ludwig, 1983). As taxas de rebanhos e animais portadores do vírus variam consideravelmente. Na Europa a prevalência de anticorpos contra BHV-1 na população bovina varia de 20 a 80% dos rebanhos. Entretanto, alguns países europeus com baixa freqüência de animais sororeagentes como a Suíça, Áustria, Dinamarca, Noruega, Suécia e Finlândia, graças a um programa intensivo de erradicação que incluiu a sorologia de todos os animais e sacrifício dos portadores, são considerados países livres e/ou com a doença sob rígido controle (Ackermann et al., 1990a e 1990b; Straub, 1991; Van Oirschot et al., 1996). Também na Europa, alguns países como a Alemanha e Bélgica, entre outros, optaram pelo controle de IBR/IPV através da utilização de vacinas alteradas geneticamente. Este tipo de imunógeno apresenta como principal virtude a possibilidade da diferenciação de animais soropositivos por vacinação ou por infecção de campo. A implementação de programas imunoprofiláticos com vacinas produzidas com esta metodologia e a utilização simultânea de sorologias periódicas e descarte dos animais infectados constitui medidas indispensáveis nos programas de erradicação de IBR/IPV, particularmente nos países onde os índices de infecção são baixos (Ackermann et al., 1990b; Van Oirschot et al., 1996).

Nos Estados Unidos e Canadá, onde a infecção tem caráter endêmico, não existe uma política nacional de erradicação. Estes países optaram pelo controle através de programas imunoprofiláticos utilizando vacinas com vírus atenuado e/ou vacinas constituídas por vírus inativado. Porém, por iniciativa individual, rebanhos livres destinados principalmente à produção sêmen, embriões e animais para exportação, podem ser encontrados em algumas regiões (Wyler et al., 1990).

No Brasil, vários levantamentos sorológicos, realizados em nível regional por todo o país, têm demonstrado uma alta freqüência de animais e rebanhos soropositivos, com índices que variam de 28,9% a 82,7% (Galvão et al., 1963; Witzmann et al., 1972; Mueller et al., 1981; Ravazzolo et al., 1989; Lovato et al., 1995; Vidor et al., 1995). A infecção apresenta caráter endêmico, tanto em plantéis destinados à produção de leite quanto de carne, e esta situação epidemiológica inviabiliza, pelo menos a curto prazo, a adoção de uma política nacional de erradicação.

As infecções pelo BHV-1 são agrupadas em duas entidades clínicas denominadas genericamente de IBR/IPV. Entretanto, estas denominações não revelam todos os possíveis sinais clínicos observados em bovinos infectados por este vírus (KAHRS, 1977; Ludwig, 1983).

Sob a denominação de IBR/IPV o BHV-1 tem sido isolado a partir de animais expressando quadros

clínicos distintos como: i) Problemas respiratórios compreendendo o trato respiratório superior e, em algumas circunstâncias, o inferior; ii) infecções genitais (vulvovaginite e balanopostite); iii) reprodutivas; iv) metrites; v) conjuntivites; vi) diarreias; vii) mastites; viii) encefalites (Fenner, 1987; Wittmann, 1989; Straub, 1990).

Na esfera reprodutiva as formas de apresentação clínica das infecções pelo BHV-1, ou mesmo recorrência do estado de latência, são muito diversas. Entretanto, independentemente da manifestação clínica, a infecção do aparelho reprodutivo pelo BHV-1 determina, como conseqüência direta e mesmo indireta, redução nos índices reprodutivos dos plantéis infectados (Kahrs, 1977; Ludwig, 1983).

A infecção de plantéis soronegativos trará prejuízos econômicos imediatos com a perda e/ou o custo de tratamento de animais jovens com problemas respiratórios e com as mortalidades, embrionária e fetal, que ocorrem nos rebanhos que apresentam problemas reprodutivos. Em plantéis já infectados, o custo da infecção se manifestará principalmente pelo aparecimento de sinais clínicos em animais jovens, em animais de reposição e também nos reprodutores soronegativos. Em ambas as situações, na ocorrência de distúrbios reprodutivos, o aumento do intervalo entre partos também deve ser considerado em uma análise dos custos da infecção.

2. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Com envolvimento do sistema reprodutivo de bovinos as infecções pelo BHV-1 podem apresentar-se nas formas genital e reprodutiva.

Forma Genital

Mais freqüentemente associadas aos subtipos BHV-1.2_A e HVB1.2_B, as infecções genitais determinam lesões focais, localizadas, não apresentando tendência à generalização. Clinicamente a doença apresenta-se como vulvovaginite ou balanopostite,

- **Vulvovaginite:** A monta natural, a inseminação artificial (IA) e, mesmo o contato direto com a cauda de um animal infectado, podem ser a fonte de infecção. Os sinais clínicos manifestam-se, após um período de incubação de dois a quatro dias, com o surgimento de pequenas vesículas de 1 a 2 mm de diâmetro que evoluem para pústulas e erosões localizadas nas regiões vulvar e caudal da vagina. Micção freqüente e elevação da cauda são os primeiros sinais característicos. O epitélio vulvar apresenta-se edemaciado, hiperêmico e com secreção que rapidamente torna-se mucopurulenta devido à contaminação bacteriana secundária. Excetuando-se o aumento da temperatura corporal (40,5 a 41,5°C), nos estádios iniciais da infecção, não são observados

outros sinais de ordem geral. A evolução do quadro clínico estende-se por uma a duas semanas quando processa-se a reepitelização da mucosa. Em algumas situações podem ocorrer casos de endometrites. Nódulos hiperêmicos localizados nas mucosas vulvar e vaginal, originados por uma reação de hipersensibilidade tardia, podem persistir por várias semanas. Particularmente nas situações onde a infecção bacteriana é intensa, há necessidade de um tratamento local. No período agudo da infecção as vacas não deixam-se montar ou, devido à reação local, não são inseminadas, com conseqüente perda de um a doisaios férteis. Outras conseqüências como mortalidade embrionária e abortos não são freqüentes, sendo raramente observadas após as infecções por BHV-1.2_A e BHV-1.2_B (Fenner, 1987; Murray, 1990; Straub, 1990; Miller, 1991).

- **Balanopostite:** Nos touros o BHV-1 pode ser transmitido de forma direta, por monta natural, ou mecanicamente, com o uso da vagina artificial contaminada. A evolução da infecção é muito semelhante à observada nos casos de vulvovaginite sendo que os sinais clínicos estão limitados ao prepúcio, pênis e, em algumas situações, à porção distal da mucosa uretral. Edema e hiperemia do prepúcio, bem como, aumento da temperatura corporal também são observados. Neste período, o animal recusa-se a realizar a cobertura, natural ou em manequim. As lesões pustulosas na mucosa peniana perduram por mais tempo que nas fêmeas sendo que nódulos hiperêmicos podem ser visíveis por até um mês pós-infecção. Infecções bacterianas secundárias também são freqüentes havendo, em muitas situações, a necessidade de terapia local ou, preferencialmente, parenteral. Como seqüela, processos de fimose e parafimose podem ser observados em alguns casos. No período agudo da doença os touros eliminam altos títulos víricos no sêmen. Após a primeira infecção, devido ao estabelecimento do estado de latência, há também a possibilidade de reexcreção viral pelo sêmen. Durante este período os touros geralmente não manifestam nenhum sinal clínico tornando-se importantes agentes de disseminação do vírus. Deve-se ressaltar que o sêmen de um touro portador do BHV-1 somente apresentará o vírus, nos períodos de recorrência, quando o vírus estiver em fase de replicação ativa. Com isto evidencia-se que nem todos os ejaculados necessariamente contêm o BHV-1. Na dependência do grau genético, o sêmen de animais portadores pode ser utilizado desde que, obrigatoriamente, todos os ejaculados sejam examinados quanto a presença do BHV-1 (Fenner, 1987; Straub, 1990; Miller, 1991).

Forma Reprodutiva

A infecção pelo BHV-1 pode acarretar conseqüências diretas tanto no útero e ovários quanto no embrião ou feto, determinando falhas reprodutivas. O vírus pode atingir estas estruturas basicamente por duas maneiras: i) por viremia, posterior à primo infecção ou recrudescência do estado de latência viral ii) deposição direta do vírus no útero através da monta natural por touro excretando o vírus ou IA com sêmen contaminado (Miller, 1991).

No útero, a replicação do BHV-1 determina a formação de um processo de endometrite necrosante, com tendência à resolução em uma a duas semanas, resultando em infertilidade temporária (Miller, 1991). Quando a infecção ocorre próximo ao período de ovulação, os ovários são particularmente comprometidos. A replicação viral nessas estruturas determinará o desenvolvimento de um quadro de ooforite com necrose e hemorragias por todo o ovário, principalmente no corpo lúteo, com conseqüente queda na concentração de progesterona e falha na prenhez. O ciclo estral seguinte será normal para a maioria dos animais porém, em uma pequena proporção, poderá ser evidenciado um atraso de até dois meses (Miller & Van Der Martin, 1986; Spire et al., 1995).

Ainda com relação às falhas reprodutivas, em um foco de IBR, aproximadamente três a seis semanas pós-infecção, uma percentagem de até 30% das fêmeas gestantes pode apresentar aborto, atingindo com maior freqüência animais no segundo e terceiro trimestres de gestação. Entretanto, deve-se ressaltar que a observação de um maior índice de abortos nestes estádios gestacionais refere-se unicamente à dificuldade, em condições de campo, da caracterização dos abortos que ocorrem no primeiro trimestre de gestação uma vez que o BHV-1 pode comprometer o desenvolvimento do embrião e do feto em qualquer período gestacional (Canant, 1984 e 1985; Kirkbride, 1985).

O BHV-1 pode determinar mortalidade embrionária já a partir do sétimo dia pós-fertilização. Até este período os embriões estão protegidos pela zona pelúcida (ZP) que apresenta receptores para o BHV-1. Com isto, o vírus fica aderido à ZP, não sendo eliminado pelas lavagens a que rotineiramente os embriões são submetidos quando da realização da técnica de transferência de embriões (TE). Com a perda da ZP o embrião fica susceptível e a mortalidade de embriões precoces pode ser ocasionada pela própria atividade citotóxica do BHV-1 nas células embrionárias, ou mesmo por alterações fisiopatológicas no ambiente uterino, que são incompatíveis com o desenvolvimento normal do embrião (Miller & Van Der Martin, 1986; Miller, 1987; Spire et al., 1995). Quando da realização da TE, uma prática comprovadamente eficaz na eliminação do BHV-1 aderido à ZP, é o tratamento do embrião com soro hiperimune anti-BHV-1 ou, preferencialmente, com tripsina na concentração final de 0,25% p/v (Singh et al., 1983; Guerin et al., 1989).

Até o 15º dia de gestação a mortalidade de embriões determina o retorno ao cio a intervalos regulares. Embriões mortos após este período são igualmente eliminados e a vaca apresenta ciclo estral com intervalo irregular (KASTELIC, 1994).

No período fetal a morte é acompanhada de aborto, mais facilmente identificado a partir do quarto mês de gestação, e raramente mumificação fetal. Natimortos e mortalidade neonatal também podem ser conseqüências da infecção pelo BHV-1 em períodos finais de gestação. Anteriormente, ou mesmo após um aborto determinado por IBR, a fêmea não apresenta nenhum outro sinal clínico de ordem sistêmica (Canant, 1985).

Por ser um aborto tardio, que ocorre até 48 horas ou mais após a morte, o feto pode apresentar sinais moderados de autólise. À necrópsia não são encontradas lesões patognomônicas porém, algumas alterações macroscópicas, por sua maior freqüência, são sugestivas de um aborto induzido pelo BHV-1. Além de hemorragias generalizadas, que também podem ocorrer em infecções por outros microrganismos, as alterações mais significativas são observadas no fígado e rins. O fígado pode apresentar superfície amarelada, consistência elástica e com pequenos pontos esbranquiçados, caracterizando áreas de necrose focal. Os rins e a gordura perirrenal podem estar envolvidos por um edema hemorrágico com grande destruição da córtex renal permanecendo apenas uma fina camada aderida à cápsula. A medula renal também pode apresentar-se totalmente destruída sendo que, em muitas ocasiões, pode-se encontrar somente debris celulares imersos em um líquido vermelho escuro (Canant, 1984 e 1985).

3. DIAGNÓSTICO

Diagnóstico Clínico

O diagnóstico clínico de qualquer forma de apresentação das infecções pelo BHV-1 somente é sugestivo nos casos de vulvovaginite e balanopostite onde as lesões são bastante características. Porém, mesmo nesta situação, devem ser descartadas outras etiologias como principalmente as infecções por micoplasmas (Ruhnke et al., 1984). Para todas as outras formas de apresentação clínica envolvendo o trato reprodutivo como mortalidade embrionária precoce e/ou tardia, abortos, natimortos e endometrites o diagnóstico clínico é praticamente impossível. Várias outras infecções, e mesmo causas de falhas reprodutivas de origem não infecciosa, determinam sinais clínicos semelhantes. Mesmo nas primo infecções, onde focos de abortos podem ocorrer semanas após a identificação de doença respiratória em bezerros, o diagnóstico é apenas sugestivo pois há necessidade de diagnóstico diferencial (Larson, 1996).

Com isto, conclui-se que para a realização de um diagnóstico conclusivo das infecções pelo BHV-1, independentemente de sua forma de apresentação, há necessidade do apoio de uma estrutura laboratorial.

Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico laboratorial de IBR pode ser sorológico ou etiológico. A sorologia, realizada mais freqüentemente por soroneutralização (SN) ou ensaio imunoenzimático (ELISA), é importante na demonstração de animais já expostos ao vírus e que apresentam soroconversão. A identificação de problemas clínicos determinados pelo BHV-1, através de provas sorológicas, somente pode ser realizada por sorologia pareada onde evidencia-se um aumento no título de anticorpos presentes em amostras de soro, do mesmo animal, colhidas com intervalo de três a quatro semanas. Desta forma, a sorologia pareada é útil somente nos casos de infecções recentes onde os títulos de anticorpos séricos são crescentes. Em animais com infecções latentes, ou mesmo vacinados, observa-se uma flutuação nos títulos com tendência de queda ao longo do tempo. Nessas situações, a sorologia indicará exposição do animal ao vírus, de campo ou vacinal, não sendo possível o diagnóstico apenas com o recurso sorológico (Gibbs & Rweyemann, 1977; Wyler et al., 1990; Babiuk et al., 1996).

Em rebanhos endemicamente infectados pelo BHV-1, onde uma grande proporção dos animais são soropositivos, na avaliação de problemas reprodutivos de origem infecciosa também devem ser consideradas outras etiologias. Não são raras as situações em que animais soropositivos para IBR apresentam abortos ou outro distúrbio reprodutivo ocasionado por exemplo pela diarreia viral bovina (BVD) ou leptospirose. Com isto, nesses plantéis, é fundamental que em situações de problemas reprodutivos o diagnóstico sorológico não fique restrito a IBR. Também deve ser incluído o diagnóstico de outras doenças infecciosas que afetam o trato reprodutivo como BVD, leptospirose, brucelose, micoplasmose, campilobacteriose, tricomonose e neosporose.

Principalmente pela característica de induzir infecções latentes, com portadores assintomáticos, os distúrbios reprodutivos ocasionados pela infecção do BHV-1, somente podem ser conclusivamente identificados através de um diagnóstico etiológico. Para isto poderão ser realizados isolamento viral em cultivo celular, imunofluorescência e imunoperoxidase diretas e mesmo hibridização e reação da polimerase em cadeia (PCR). A identificação da partícula viral, antígenos ou genoma vírico pode ser obtida a partir de fragmentos de órgãos de feto abortado (fígado, rim, pulmão, baço, linfonodos e timo e do cotilédone fetal, que após a coleta devem ser mantidos sob refrigeração evitando-se o congelamento (Sass et al., 1974; Mohanty, 1975; Singh et al., 1986; Gee et al., 1996).

A tentativa de isolamento viral sempre deve ser acompanhada de outras informações relativas ao rebanho. O perfil sorológico, tanto para IBR quanto para outras infecções características do trato reprodutivo bovino, bem como a história clínica detalhada, abrangendo inclusive informações sobre os animais

jovens, também devem ser monitorados. Todos estes dados são importantes na análise global dos problemas reprodutivos uma vez que, o índice de sucesso nas tentativas de isolamento viral a partir de fragmentos de órgãos colhidos em situações de aborto bovino é baixo. Como o aborto por IBR é considerado tardio e o vírus é lábil às flutuações de temperatura, na maioria das vezes a partícula vírica pode estar presente no material a ser analisado em uma forma não infectante, inviabilizando desta forma o seu isolamento. Por estas razões o isolamento do BHV-1 em casos de abortos, comprovadamente ocasionados por IBR, somente é obtido em aproximadamente 40% dos casos (Misra & Misra, 1987; Kirkbride, 1992; Larson, 1996).

Metodologias alternativas para o diagnóstico etiológico do BHV-1, que dispensam a infeciosidade da partícula viral, como a detecção de antígenos víricos por imunofluorescência ou imunoperoxidase diretas, utilizando anticorpos mono ou policlonais, e a detecção do genoma viral por técnicas de hibridização e PCR contribuirão, sem dúvida, com um aumento significativo na freqüência de detecção do BHV-1 em abortos bovinos (Wyler et al., 1990; Gee et al., 1996).

4. CONTROLE E PROFILAXIA

Para a profilaxia e controle de IBR/IPV, várias condutas podem ser adotadas com a finalidade de impedir a entrada do BHV-1 no rebanho ou mesmo, no sentido de atenuar os sinais clínicos e conseqüentes prejuízos econômicos ocasionados por esta virose.

A identificação de animais soropositivos ao BHV-1 em plantéis bovinos, com ou sem sinais clínicos compatíveis com IBR/IPV, é uma importante conduta a ser inicialmente adotada. Nos casos em que o rebanho é constituído apenas por animais soronegativos deve-se prescrever medidas que evitem a introdução da infecção. Tais medidas são mais facilmente aplicadas em plantéis considerados fechados, onde os animais de reposição são criados na propriedade. Em situações contrárias, todos os animais a serem incorporados aos rebanhos deverão ser soronegativos em pelo menos duas provas sorológicas, realizadas com intervalo de 30 dias. A utilização de sêmen certificadamente livre do BHV-1, bem como o controle de saída e retorno dos animais no rebanho, como é o caso de feiras e exposições, também são condutas que necessariamente devem ser adotadas em rebanhos livres (Ackermann et al., 1990a; Straub, 1990; Philpott, 1993; Gee et al., 1996).

Nas situações em que há uma pequena proporção de animais soropositivos deve-se analisar a possibilidade da criação de plantéis livres. Para isto, 100% dos animais terão que ser avaliados sorologicamente com descarte de todos os reagentes ou, separação em grupos de animais soronegativos e soropositivos com eliminação gradual dos positivos. Sorologias periódicas serão necessárias para identificação dos animais que possam apresentar soroconversão. As medidas, já

comentadas anteriormente, para evitar a introdução do vírus no rebanho terão que ser rotineiras. A adoção destas práticas para o estabelecimento ou a manutenção de um rebanho livre da infecção pelo BHV-1 requer uma análise de custo bastante criteriosa. Deverão ser avaliados os custos diretos e indiretos ocasionados pelas diversas formas de apresentação clínica de IBR no plantel, custos com monitorias sorológicas periódicas, manejo diferenciado e descarte dos animais sororeagentes, bem como o grau genético dos animais. Enfim, todos os riscos e custos da manutenção de rebanhos livres terão que ser analisados uma vez que, na hipótese de uma falha no controle, com posterior introdução do vírus nos plantéis, os prejuízos econômicos determinados pela infecção poderão ser elevados (Ackermann et al., 1990a e 1990b).

Nos rebanhos endemicamente infectados, com alta proporção de animais sororeagentes, as condutas a serem adotadas também devem ser precedidas de uma análise crítica dos prejuízos econômicos determinados pela infecção. Deverão ser consideradas todas as possíveis formas de manifestação clínica da doença, seu impacto na produtividade do rebanho, bem como, os custos da adoção de técnicas imunoproláticas.

Em virtude da gama de variáveis a serem observadas e analisadas as ações para controle e profilaxia, incluindo imunoprofilaxia, desta virose terão que ser analisadas individualmente.

Para a imunoprofilaxia de IBR/IPV, no Brasil, são disponíveis dois tipos de vacinas. Vacinas com vírus inativados e vacinas com vírus atenuados, termosensíveis (mutantes ts), de uso intramuscular, são autorizadas pelo Ministério da Agricultura e do Abastecimento (MAA). Frequentemente, os dois tipos de vacinas também incluem outros agentes infecciosos de doenças respiratórias ou reprodutivas de bovinos como os vírus parainfluenza 3 (PI 3), respiratório sincicial bovino (BRSV), diarreia viral bovina (BVD) e alguns sorovares de leptospira. Vacinas bivalentes (BHV-1/BVD) também podem ser encontradas.

As vacinas com vírus atenuados por metodologias tradicionais, como passagens sucessivas em cultivo celular, ainda não são autorizadas pelo MAA para uso no Brasil. Estas vacinas, mesmo sendo consideradas bons imunógenos, podem trazer sérias consequências quando aplicadas em fêmeas gestantes. Considerando a liberação do vírus vacinal no meio ambiente, mesmo quando administradas somente em bezerros, o manejo

deve evitar o contato direto, e mesmo indireto, dos animais imunizados com fêmeas gestantes pois o risco de problemas reprodutivos é grande. Entretanto, deve-se ressaltar que as vacinas autorizadas pelo MAA, e em uso no Brasil, são comprovadamente seguras para uso em todas as categorias de animais, inclusive fêmeas gestantes (Schipper & Kelling, 1975; Smitssart et al., 1987; Donkersgoed et al., 1991; Cravens et al., 1996).

Para melhor desempenho, as vacinas devem ser administradas no período que antecede à cobertura ou IA, sendo que na primeira vacinação são necessárias duas doses com intervalos de três a quatro semanas. Este esquema providencia bons níveis de anticorpos durante todo o período gestacional. Bezerras filhas de mães vacinadas, que receberam adequadamente o colostro, deverão ser vacinadas, também com duas doses, entre o quinto e sexto mês de vida. Bezerras filhas de vacas negativas e não vacinadas poderão receber a primeira dose já a partir dos dois a três meses de idade. Para as revacinações, que deverão ocorrer num intervalo máximo de nove meses a um ano, apenas uma dose de vacina é necessária (Smitssart et al., 1987; Sibbel et al., 1988; Donkersgoed & Babiuk, 1991).

Deve ainda ser considerado que a prática regular de imunoprofilaxia, com as vacinas disponíveis no mercado, inviabiliza o uso da sorologia no diagnóstico das infecções pelo BHV-1. Nesta situação, os casos de suspeita clínica de IBR/IPV deverão ser confirmados através da realização do diagnóstico etiológico, já comentado anteriormente.

Este aspecto negativo das vacinas atualmente em uso no Brasil somente poderá ser contornado com a utilização de imunógenos elaborados com vírus alterado geneticamente (vacinas deletadas / vacinas com marcadores genéticos). Porém, esta tecnologia vacinal tem como fator limitante ao seu uso em grande escala o elevado custo das vacinas bem como do sistema de diagnóstico diferencial (Ackermann et al., 1990a e 1990b).

Por fim deve-se ressaltar que, assim como ocorre em todas as herpesviroses, as vacinas para IBR/IPV podem reduzir a frequência e mesmo a intensidade dos sinais clínicos porém, não eliminam o ciclo infeccioso uma vez que animais susceptíveis, mesmo vacinados, são passíveis de sofrerem infecções pelo BHV-1 (Ackermann et al., 1990a). Entretanto, em muitas situações, pode haver redução da circulação do vírus no rebanho.

ALFIERI, A.A., ALFIERI, A.F., KERLEI, C.M. The effects of Bovine herpesvirus type 1 infection on reproductive system of cattle. *Semina: Ci. Agr., Londrina*, v.19, n.1, p.86-93, mar. 1998.

ABSTRACT: Bovine herpesvirus type 1 (BHV-1) is recognized a major pathogen in young and adults bovines. After the first infection, the viral latency induces the animals of the carrier state and possible transmitters due to its viral reexcretion episodes. This BHV-1 biological characteristics is responsible for the maintenance and expansion of the infections which composes the Infectious bovine rhinotracheitis (IBR) and Infectious pustular vulvovaginitis (IPV) complex. In the dependency, among other factors, of the viral subtype may determine respiratory, reproductive, nervous and systemic signals. Despite of being identified in the 60s in Brazil, only recently BHV-1 infections were diagnosed in a routine, by serologic techniques. In the present cattle raising system, low levels of reproduction on bovine herd may be responsible for impossibility of the production. Therefore, the infections that undertake the reproductive scale assume a vast sanitary importance. This review has as objective to present and make comments on some topics related to etiologic agent, clinic signal symptoms, diagnosis, control and prophylaxis of BHV-1 infection that undertake the breeding reproduction on bovines.

KEY WORDS: Bovine, reproduction, bovine herpesvirus type 1, vulvovaginitis, balanopostitis, infertility, abortions.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACKERMANN, M., PETERHANS, E., WYLER, R. DNA of the bovine herpesvirus type 1 in the trigeminal ganglia of latent infected calves. *Am. J. Vet. Res.*, v.43, p.36-40, 1982.
- ACKERMANN, M.; BELAK, S., BITSCH, V., EDWARDS, S., MOUSSA, A., ROCKBORN, G., THIRY, E. Round table on infectious bovine rhinotracheitis/infectious pustular vulvovaginitis virus infection diagnosis and control. *Vet. Microbiology*, v.23, p.361-363, 1990a.
- ACKERMANN, M., MULLER, H.K., BRUCHER, L., KIHNN, U. A eradication of bovine rhinotracheitis in switzerland: review and prospects. *Vet. Microbiol.*, v.23, p.365-370, 1990b.
- BABIUK, L.A., HURK, S.D.L.; TIKOO, S.K. Immunology of bovine herpesvirus 1 infection, special issue: Infectious Bovine Rhinotracheitis and other ruminant herpesvirus infections. *Vet. Microbiol.*, v.53, p.31-42, 1996.
- CANANT, J.C. Diagnosis of the cause of bovine abortion. part 1. *Mod. Vet. Pract.*, v.65, n.12, p. 929-931, 1984.
- CANANT, J.C. Diagnosis of the cause of bovine abortion part 2. *Mod. Vet. Pract.*, v.66, n.1, p.47-50, 1985.
- COLLINS, J.L.; AYRES, V.K., WHESTONE, C.A., VAN RUNEN, L.H.S. Antigenic differences between the major glycoproteins of bovine herpesvirus type 1.1 and encephalitis herpesvirus type 1.3. *J. Gen. Virol.*, v.74, p.1509-1517, 1993.
- CRAVENS, R.L., ELLSWORTH, M.A., SORENSEN, C.D., WHITW, A.K. Efficacy of a temperature-sensitive modified-live bovine herpesvirus type 1 vaccine against abortion and stillbirth pregnant heifers. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, v.201, n.12, p.2031-2034, 1996.
- DONKERSGOED, J.V., BABIUK, L.A. Diagnosing and managing the respiratory form of infectious bovine rhinotracheitis. *Vet. Med.*, v.86, n.1, p.86-94, 1991.
- DONKERSGOED, J.V., VAN DEN HURK, J.V., MC CARTEY, D., HARLAND, R.J. Comparative serological responses in calves to eight commercial vaccine against infectious bovine rhinotracheitis, parainfluenza 3, bovine respiratory syncytial and bovine viral diarrhea viruses. *Canadian Vet. J.*, v.32, p.727-733, 1991.
- FENNER, F. Diseases caused by *Alphaherpesviruses*. In: FENNER, F. (Ed). *Vet. Virol.* [London] : Academic Press, 1987. p.347-367.
- FRENCH, E.L. A specific virus encephalitis in calves: isolation and characterization of the causal agent. *Aust. Vet. J.*, v.38, p.216-221, 1962.
- FRIEDEI, K., METZER, A.E. Reactivity of monoclonal antibodies to proteins of a neurotropic bovine herpesvirus 1 (BHV 1) strain. *Arc. Virol.*, v.94, p.109-122, 1987.
- GALVÃO, C., DORIA, J.D., ALICE, F.J. Anticorpos neutralizantes para o vírus da Rinotraqueite Infeciosa Bovina em bovinos do Brasil. *Inst. Biol. Bahia*, v.1, n.6, p.15-25, 1963.
- GEE, A.L.W., WAGTER, L.H.A., HAGE, J.J. The use of polymerase chain reaction assay for the detection of bovine herpesvirus 1 in semen during a natural outbreak of Infectious Bovine Rhinotracheitis. *Vet. Microbiol.*, v.53, p.163-168, 1996.
- GIBBS, E.P., RWEYEMANN, M.M. Bovine Herpesvirus part 1. *Vet. Bull.*, v.47, p.317-343, 1977.
- GOYAL, S.M., NAEEM, K. Bovid herpesvirus-4: a review. *Vet. Bull.*, v.62, n.3, p.181-201, 1992.
- GUÉRIN, B., GUIENNE, B.L.E., CHAFFAUX, S., HARLAY, T; ALLEITA, M., THIBIER, M. Contamination des ovocytes et des embryos fecondos in vitro apeis infection experimentale de vaches donneuses par le virus Herpes Bovin type 1 (BHV-1). *Rewell Med. Vet.*, v.165, p.827-833, 1989.
- KAHRS, R.F. Infectious Bovine Rhinotracheitis: A review and update. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, v.171, n.10, p.1055-1064, 1977.
- KASTELIC, J.P. Noninfectious embryonic loss in cattle. *Vet. Med.*, v.79, n.12, p.584-589, 1994.
- KIRKBRIDE, C.A. Managing an outbreak of livestock-2 : diagnosis and control of bovine abortion. *Vet. Med.*, v.80, n.5, p.70-79, 1985.
- KIRKBRIDE, C.A. Etiologic agents in a 10 year study of bovine abortions and stillbirths. *J. Vet. Diagn. Invest.*, v.4, n.2, p.160-175, 1992.
- LARSON, B.L. Diagnosing the cause of bovine abortions and other perinatal deaths. *Vet. Med.*, v.81, p.478-486, 1996.
- LOVATO, L.T., WEIBLEM, R., TOBIAS, F.L., MORAES, M.P. Herpesvirus bovino tipo 1 (HVB-1): Inquérito sorológico epidemiológico no rebanho leiteiro do Estado do Rio Grande do Sul, Brasil. *Ciênc. Rural*, v.25, n.3, p.425-430, 1995.

- LUDWIG, H. Bovine Herpesvirus. In: ROIZMAN, B. (ed) *The herpesviruses*. New York : [s.n.] 1983. v.2 p.135-214.
- MAGYAR, G., TANYI, J., HORNYÁK, A. Restriction endonuclease analysis of Hungarian bovine herpesvirus isolates from diferent clinical forms of IBR/IPV and encephalitis. *Acta Vet. Hung.*, v.4, n.1-2, p.159-170, 1993.
- MILLER, J.M. Early embryony death in heifers after inoculation with bovine Herpesvirus-1 and reactivation of latent virus in reproductive tissues. *Am. J. Vet. Res.*, v.45, n.11, p.292-301, 1987.
- MILLER, J.M. The effectus of IBR virus infection on reproductive function of cattle. *Vet. Med.*, v.86, n.1, p.95-98, 1991.
- MILLER, J.M., VAN DER MARTIN, M.J. Experimentaly induced infectious bovine rhinotracheitis virus infections during early pregnancy: effect on the bovine corpus luteun and conceptus. *Am. J. Vet. Res.*, v.47, p.223-228, 1986.
- MISRA, P.K. & MISRA, A. Infectious bovine rhinotracheitis virus infection and infertility in cows, heifers and bulls. *Indian J. of Anim. Sci.*, v.57, n.4, p.267-271, 1987.
- MOHANTY, S.B. Immunoferritin and immune electron microscopic study of bovine herpesvirus strain. *Am. J. Vet. Res.*, v.36, p.319-323, 1975.
- MUELLER, S.B.K., IKUNO, A.A., MACHADO, J.S., LIMA, R.M.A., RICHTZENHAIN, L.J., TAKI, E.M. Prevalência de anticorpos contra o vírus da Rinotraqueite Infecciosa Bovina/Vulvovaginite Pustular Infecciosa (IBR/IPV) em bovinos do Estado de São Paulo. *O Biológico*, v.47, n.2, p. 55-59, 1981.
- MURRAY, R.D. A field investigation of causes of abortion in dairy cattle. *Vet. Records*, v.127, n.22, p.543-547, 1990.
- PAULI, B., DAROI, G., STORZ, J., LUDWIG, H. IBR/IPV viruses: genome structure and diseases. *Med. Microbiol. Immunol.*, v.169, p.129, 1981.
- PHILPOTT, M. The dangres of diseases transmission by artificial insemination and embryo transfer. *Br. Vet. J.*, v.149, n.4, p.339-369, 1993.
- RAVAZZOLO, A.P., PIZZOL, M.D., MOOJEN, V. Evidência da presença de anticorpos para o vírus da Rinotraqueite Infecciosa dos bovinos, em alguns municípios do Estado do Rio Grande do Sul, Brasil. *Arq. Fac. Vet. Univ. Fed. Rio Grande do Sul*, v.17, p. 89-95, 1989.
- REID, H.V. & BUXTON, B. Malignant catarrhal fever and the gamma herpesvirinae of bovidae. In: *HERPESVIRUS diseases of cattle, horses and pigs.*, London: Academic Press, 1990. p.116-162.
- ROCK, D.L The molecular bases of latent infections by alphaherpesviruses. *Semin. Virol.*, v.4, p.157-165, 1993.
- ROEHE, P.M., SILVA da T.C., NARDI, N.B., OLIVEIRA, L.G., ALMEIDA ROSA, J.C. Diferenciação entre os vírus da Rinotraqueite infecciosa bovina (BHV-1) e Herpesvírus da encefalite bovina (BHV-5) com anticorpos monoclonais. *Pesq. Vet. Bras.*, v.17, n.1, p.41-44, 1997.
- ROIZMANN, B., DESROSIERS, R.C., FLECKENSTEIN, B., LOPEZ, C., MINSON, A.C., STUDDERT, M.J. The family Herpesviridae: an update. *Arc. Virol.*, supl.10, p.114-127, 1996.
- RUHNKE, H.L., PAIMER, N.C., DOIG, P.A., MILLER, R.B. Bovine abortion and neonatal death associated with *Ureaplasma diversum*. *Theriogenology*, v.21, p.295-301, 1984.
- SASS, B., MOHANTY, S.B., HETRICK, F.M. Fluorescent antibody study of a new bovine herpesvirus. *Am. J. Vet. Res.*, v.35, p.1344-1346, 1974.
- SCHIPPER, I.A., KELLING, C.L. Evaluation of inactivated Infectious Bovine Rhinotracheitis vaccines. *Can. J. Comp. Med.*, v.39, p.402-405, 1975
- SIBBEL, R.L., BASS, E.P., THOMAS, P.C. How long a killed IBR vaccine protect against challeng? *Vet. Medicine*, v.83, n.1, p.90-93, 1988.
- SINGH, E.L., HARE, W.C.D; THOMAS, F.C., EAGLESOME, M.D., BIELANSKI, A. Embryo transfer as a means of controlling the transmission of viral infections: IV - Non transmission of infectious bovine rhinotracheitis/infectious pustular vulvovaginites virus following trypsin treatment of exposed embryos. *Theriogenology*, v.20, p.169-176, 1983.
- SINGH, B.K., BREENIVASAN, A., TONGAOKAKAR, S.S., KANT, R., CHOUDHUR, R.N.R. Isolation of Infectious Bovine Rhinotracheitis virus from semen and aborted fetus of dairy cattle. *Indian J. of Anim. Sci.*, v.56, n.8 , p.823-828, 1986.
- SMITSSART, E.N., BRATARRICH, A.C., RUIZ, M., SARDI, S., VIEIRA, F.J.B. Comportamiento inmunogenico de vacunas inactivadas polivalentes para herpesvirus bovino 1. *Rev. Med. Vet.*, v.68, n.3, 1987.
- SPIRE, M.F., EDWARDS, J.F., LEIROID, H.W., CORTESE, V.S. Absence of ovarian lesions in IBR seropositive heifers subsequently vaccinated with a modified live IBR virus vaccine. *Agri Prat. Med.*, v.16, n.7, p.33-38, 1995.
- STRAUB, O.C. Infectious Bovine Rhinotracheitis Virus. In: DINTER, Z., MORUM, B. (Ed), *Virus Infections of Ruminants*. [s.l. : s.n.], 1990. p.71-99.
- STRAUB, O.C. BHV 1 infectious: Relevance and spread in Europe. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, v.14, n.2, p.175-186, 1991.
- VAN OIRSCHOT, J.T., KAASHOEK, M.J., RIJSEWIJK, F.A.M. Advances in development and evaluation of bovine herpesvirus 1 vaccines. *Vet. Microbiol.*, v.53; p.43-54, 1996.
- VIDOR, T., HAEFEN, D.C., LEITE, T.E., COSWIG, L.T. Herpesvírus Bovino tipo 1 (BHV-1). Sorologia de rebanhos com problemas reprodutivos. *Ciênc. Rural*, v.25, n.3, p.421-424, 1995.
- WITTMANN, G. *Herpesvirus diseases of cattle, horses and pigs*. London : Academic Press, 1989. 345p.
- WIZIGMANN, G., VIDOR, T., RICCI, Z.M.T. Investigações sorológicas sobre a ocorrência e incidência do vírus PI-3, IBR e Diarréia a vírus -enfermidade das mucosas- dos bovinos no Estado do Rio Grande do Sul. *Bol. Inst. Pesq. Vet. Desidério Finamor*, v.1, p.52-58, 1972.
- WYLER, R., ENGELS, M., SCHWYZR, M. Infectious bovine rhinotracheitis/ vulvovaginites (BHV-1). In: *Herpesvirus Diseases of cattle, horses and pigs*, London: Academic Press, 1990. p.01-07.