

Artigo de Revisão

Circovirose Suína¹

Ticiano do Nascimento França^{2*}, Carlos Torres Ribeiro⁴, Bernardo Melo da Cunha⁴ e Paulo Vargas Peixoto³

	Página
Abstract	59
Resumo	60
I. Introdução	60
II. Resultados	60
1. Aspectos históricos	60
2. Caracterização e classificação do vírus	60
3. Principais enfermidades determinadas pelo PCV-2	61
3.1. Síndrome Definhante Multissistêmica de Suínos Desmamados (SDMSD)	61
3.2. Tremor Congênito Suíno (TCS)	64
3.3. Síndrome da Nefropatia e Dermatite Porcina (SNDP)	65
4. Enfermidades associadas ou correlatas ao PCV-2	65
4.1. Síndrome Respiratória e Reprodutiva Porcina (SRRP)	65
4.2. Pneumonia Necrotizante Proliferativa (PNP)	66
4.3. Falha reprodutiva	67
5. Infecção por circovírus em humanos	67
III. Discussão e Conclusão	68
IV. Referências	68

ABSTRACT.- França T.N., Ribeiro C.T., Cunha B.M. & Peixoto P.V. 2005. [Porcine Circovirose: a review.] Circovirose Suína. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 25(2):59-72. Universidade Estácio de Sá, Curso de Medicina Veterinária, Disciplina de Anatomia Patológica, Estrada Boca do Mato 850, Vargem Pequena, RJ 22783-320, Brazil. E-mail: ticianaf@uol.com.br

The literature of Porcine Circovirose, including the main data on epidemiology and clinical, macroscopic and microscopic alterations of the infection of swine by Porcine Circovirus type 2 (PCV-2), is reviewed. There are various forms of infection: the [Porcine] Postweaning Multisystemic Wasting Syndrome (PMWS), Porcine Congenital Tremor, Porcine Dermatitis and Nephropathy Syndrome, and other associated or correlated diseases as the Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome, Proliferative Necrotizing Pneumonia, and reproductive disorders. As PMWS already has been reported from southern Brazil and from the state of Rio de Janeiro, the objective of this review is to draw attention to the implications of this virosis for swine production in Brazil and its economical importance.

INDEX TERMS: Porcine Circovirose, Porcine Circovirus type 2, Porcine Postweaning Multisystemic Wasting Syndrome, Porcine Congenital Tremor, Porcine Dermatitis and Nephropathy Syndrome, Proliferative Necrotizing Pneumonia, reproductive disorders of swine

¹ Recebido em 10 de agosto de 2004.

Aceito para publicação em 14 de setembro de 2004.

Revisão ampliada e atualizada da Tese de Doutorado do primeiro autor, apresentada ao Curso de Ciências Veterinárias da UFRRJ, em 8 de julho de 2004.

² Disciplina de Anatomia Patológica, Curso de Medicina Veterinária da

Universidade Estácio de Sá (UNESA), Estrada Boca do Mato 850, Vargem Pequena, Rio de Janeiro 22783-320. *E-mail: ticianaf@uol.com.br

³ Depto Nutrição Animal e Pastagem, Instituto de Zootecnia, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ). E-mail: peixotop@ufrj.br

⁴ Médico Veterinário autônomo.

RESUMO. - Por meio de revisão da literatura pertinente foram coligidos e são apresentados os principais dados relativos aos aspectos epidemiológicos, clínicos, anatômico e histopatológicos observados na infecção por Circovírus Porcino tipo 2 (PCV-2) em suínos. São abordados a Síndrome Definhante Multissistêmica dos Suínos Desmamados (SDMDS), o Tremor Congênito Suíno (TCS), a Síndrome da Nefropatia e Dermatite Porcina (SNDP), bem como outras enfermidades associadas ou correlatas, a Síndrome Respiratória e Reprodutiva Porcina (SRRP), a Pneumonia Necrotizante Proliferativa (PNP) e as falhas reprodutivas. Uma vez que a SDMDS já foi registrada na Região Sul do Brasil e no Estado do Rio de Janeiro esse estudo objetiva chamar a atenção para o especial significado dessa virose para a suinocultura brasileira, em função dos prejuízos econômicos por ela determinados.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Circovirose Suína, Circovírus Porcino tipo 2, Síndrome Definhante Multissistêmica dos Suínos Desmamados, Tremor Congênito Suíno, Síndrome da Nefropatia e Dermatite Porcina, Síndrome Respiratória e Reprodutiva Porcina, Pneumonia Necrotizante Proliferativa.

I. INTRODUÇÃO

A circovirose suína, enfermidade reconhecida apenas recentemente, foi descrita na Alemanha, Reino Unido, Canadá, Nova Zelândia, Estados Unidos (Kiupel et al. 1998), Dinamarca, Irlanda do Norte (Allan et al. 1999b), Grécia (Saoulidis et al. 2002), Tailândia (Kiatipattanasakul-Banlunara et al. 2002), Espanha (Segalés et al. 1997), França (Madec et al. 2000), Hungria (Molnár et al. 2002), Coreia (Choi et al. 2000), Japão (Onuki et al. 1999), México (Trujano et al. 2001), Argentina (Sarradel et al. 2002) e no Brasil (Zanella & Morés 2003, França 2004).

Em suínos, duas síndromes principais são associadas a esse vírus: o *Tremor Congênito Suíno* (TCS), que afeta animais recém-nascidos, e uma nova doença denominada *Síndrome Definhante Multissistêmica de Suínos Desmamados* (SDMDS) (Clark 1997). A natureza infecciosa da primeira, foi determinada há alguns anos, entretanto a SDMDS parece ser uma doença emergente em suínos (Clark 1997, Allan et al. 1998, Lukert & Allan 1999). A *Síndrome da Nefropatia e Dermatite Porcina* (SNDP), caracterizada por lesões cutâneas e renais, também foi associada à infecção por circovírus (Smith et al. 1993, Saoulidis et al. 2002).

Infecções por vírus da Família *Circoviridae* verificadas em frangos (Todd 2000), psitacídeos (Ritchie et al. 1989, Smyth & Carroll 1995), pombos (Todd 2004), gansos (Todd 2004) e canários (Biagini 2004), são determinadas, respectivamente, por CAV (vírus da anemia viral dos frangos), PBFDV (vírus da doença do bico e da pena dos psitacídeos), CoCV (circovírus columbiforme), GoCV (circovírus de ganso) e CaCV (circovírus de canários). A esse agente também tem sido atribuído um potencial zoonótico, tanto por sua amplitude genotípica, como pela detecção de anticorpos contra o circovírus em humanos, em amplas áreas geográficas (Morozov et al. 1998).

Esse trabalho tem o objetivo de coligir os principais dados referentes à circovirose suína com o intuito de informar e alertar para o elevado potencial de perdas econômicas que essa enfermidade apresenta à suinocultura mundial e nacional.

II. RESULTADOS

Os principais dados relacionados às enfermidades determinadas pelo Circovírus Porcino (PCV) são a seguir apresentados.

1. Aspectos históricos

O circovírus porcino (PCV) foi identificado pela primeira vez por Tischer et al. (1974), como um contaminante de cultivo celular (PK-15 ou linhagem celular de rim de porco). Estudos sorológicos realizados na Alemanha (Tischer et al. 1982, 1986), Canadá (Dulac & Afshar 1989), Nova Zelândia (Horner 1991), Grã-Bretanha (Edwards & Sands 1994), Irlanda do Norte (Allan et al. 1994b) e Estados Unidos da América (Hines & Luckert 1995) revelaram que a infecção por PCV em suínos adultos era de ampla distribuição em todos esses países. A primeira referência à Síndrome Definhante Multissistêmica de Suínos Desmamados (SDMDS), doença de etiologia desconhecida que vinha ocorrendo na Europa e nos Estados Unidos, foi feita no Canadá em 1991 (Clark 1997). Imediatamente diversos outros autores confirmaram essas observações, principalmente na América do Norte, Europa e Ásia (Harding 1997, Allan et al. 1998, Ellis et al. 1998, Meehan et al. 1998, Morozov et al. 1998, Choi et al. 2002). Logo a seguir, uma nova entidade também associada ao PCV-2, a Síndrome da Nefropatia e Dermatite Porcina (SNDP), foi descrita na Inglaterra (Smith et al. 1993).

Em relação ao Brasil, à SDMDS foi diagnosticada no Estado de Santa Catarina (Zanella & Morés 2003) e no Estado do Rio de Janeiro (França 2004, França et al. 2005), após a introdução de suínos provenientes do Paraná e São Paulo.

2. Caracterização e classificação do vírus

Os circovírus suínos caracterizam-se por serem pequenos, com DNA de fita simples (KIM et al. 2003a), de aproximadamente 17 nm de diâmetro, icosaédricos, circulares, não-envelopados, com densidade 1,33-1,34 em CsCl (Tischer et al. 1974) e por possuírem um dos menores genomas entre os vírus que infectam vertebrados, com aproximadamente 1.760 nucleotídeos (Todd 2000). Por ser o primeiro vírus animal a apresentar um genoma circular de DNA, o novo nome foi proposto e passou a constituir um novo gênero, denominado Circovírus (Tischer et al. 1982, Lukert et al. 1995).

Mais tarde, o agente foi agrupado pelo Comitê Internacional de Taxonomia Viral, em uma nova família de vírus DNA, denominada *Circoviridae* (Lukert et al. 1995). O circovírus resiste à inativação quando exposto a ambiente ácido (pH 3), a clorofórmio, a temperaturas entre 56°C e 70°C (Allan et al. 1994c), ao congelamento, à luz ultra-violeta e a desinfetantes (Shibata et al. 2003). O agente permanece estável em fezes e secreções respiratórias (Shibata et al. 2003). O PCV pode replicar em algumas linhagens celulares suínas e é dependente de proteínas celulares expressas durante a fase S do ciclo celular (Tischer et al. 1982, 1987). Infecção persistente nos cultivos celulares, principalmente em células PK-15, tem sido descrita (Lukert & Allan 1999). A replicação em cultivos de monócitos e macrófagos derivados da medula óssea, do sangue e de linfonodos de suínos foi demonstrada por Allan et al. (1994b). O PCV foi dividido em tipo 1, contaminante de células de culturas laboratoriais, apatogênico

para suínos e tipo 2 (citopatogênico), associado à SDMSD (Fenaux et al. 2000). O genoma do PCV tem 6 (Bukh et al. 1988) ou 7 ORFs (open reading frames) e uma ausência de regiões intergênicas, bem como apresenta similaridades com circovírus de plantas e com o geminivírus (Meehan et al. 1997).

O vírus pode ser detectado por imunohistoquímica (Ellis et al. 1998), hibridização "in situ" (Nawagaitgul et al. 2000), imunofluorescência indireta (Allan & Ellis 2000), teste de reação em cadeia da polimerase - PCR (Laroche et al. 1999, Calsamiglia et al. 2002) e por isolamento viral (Tischer et al. 1982).

Os "primers" (segmentos de DNA) utilizados para a realização da técnica de PCR foram designados por serem específicos para PCV-2, contendo uma seqüência de nucleotídeos para a região da ORF2 (open reading frame 2) que codifica proteínas para formação do capsídeo viral (Fenaux et al. 2000).

Há autores que consideram a imunohistoquímica e a hibridização "in situ" adequadas à detecção de PCV-2, porém não recomendam sorologia, PCR ou isolamento viral (Kim et al. 2002). O sangue total e o soro são os melhores materiais coletados para análise por PCR de PCV-2, porém também com as fezes há resultado satisfatório (Shibata et al. 2003). Alguns pesquisadores observaram bons resultados através da avaliação de amostras teciduais formalizadas pela hibridização *in situ* (Kim & Chae 2003b) e pela imunohistoquímica (McNeilly et al. 1999). Por outro lado, outros autores (Pinto et al., 2003b) descreveram que a adequação dos protocolos da técnica de PCR permite entender a utilização desse método mesmo em tecidos formalizados e parafinizados; esses autores detectaram o PCV-2 em 17 dos 18 amostras de tecido parafinado.

Em casos de SDMSD, ácidos nucléicos ou antígenos (Ag) de PCV-2 são geralmente encontrados no citoplasma de histiócitos, de células multinucleadas e de outras células de linhagem monocítica/macrofágica como macrófagos alveolares, células de Kupffer e células dendríticas foliculares de tecidos linfóides (Rosell et al. 1999, Allan & Ellis 2000). Esporadicamente detecta-se DNA ou Ag de PCV-2 no citoplasma dos epitélios respiratório e renal, endotélio vascular, linfócitos, células ductais e acinares pancreáticas e núcleos de monócitos, macrófagos, células musculares lisas, hepatócitos e enterócitos (McNeilly et al. 1999, Rosell et al. 1999, Sirinarumit et al. 2000).

3. Principais enfermidades determinadas pelo PCV

3.1. Síndrome Definhante Multissistêmica dos Suínos Desmamados (SDMSD)

Patogenia. Muitos autores são da opinião que a SDMSD seja causada pela co-infecção do PCV-2 com outros patógenos, como o Parvovírus Porcino - PPV (Kim et al. 2003) ou o vírus da Síndrome Respiratória e Reprodutiva Porcina - PRRSV (Rovira et al. 2002). Acredita-se que estes vírus, por estimularem a migração e proliferação de células histiocíticas, bem como a síntese de DNA e citocinas, propiciariam as condições ideais para o desenvolvimento do PCV-2, cujo método de replicação, ainda não bem compreendido, parece ter como único requisito a nova síntese de DNA celular e um certo tropismo por células de origem histiocítica (Kim et al. 2003). Reproduziu-se o quadro típico de SDMSD em leitões gnotobióticos infectados com PCV-2 e co-infectados com PPV (Allan et al. 1999, Krakowka et al. 2000, Kim

et al. 2003). Por outro lado, em outro estudo experimental, não houve reprodução dos sinais clínicos e das lesões anatômicas e histopatológicas características associadas à SDMSD em leitões SPF ("specific pathogen-free"), que receberam colostro, infectados experimentalmente com PCV-2 e co-infectados com PPV (Fernandes et al. 2003b). Têm sido demonstradas co-infecções de PCV-2 e PPV em casos de SDMSD (Kim & Chae 2004), porém o PCV-2 sozinho pode causar a síndrome em leitões privados do colostro (Fenaux et al. 2002). A co-infecção agrava as lesões (Fenaux et al. 2002). Acredita-se que, por estimular a proliferação de histiócitos, o PPV criaria as condições ideais para a replicação do PCV-2, devido ao aumento da síntese de DNA (Kim et al. 2003).

Muito se debate acerca de como o PCV-2 entra na célula; duas hipóteses têm sido levantadas. Através da fagocitose de outras células infectadas (endocitose) ou pela possível existência de um receptor para PCV-2 na superfície de macrófagos; esse receptor, porém, até o momento, não foi identificado. Talvez a presença de PCV-2 possa se dar por ambos mecanismos (Darwich et al. 2004). Em outras circovirose, a replicação do vírus depende de polimerases presentes no núcleo celular e ocorre durante a fase S do ciclo. Dessa forma, a replicação vírica seria mais eficiente em tecidos com marcada atividade mitótica (Tischer et al. 1987).

Em casos de SDMSD é comum encontrarmos, além do PCV-2, outros agentes. Em um estudo retrospectivo na Coreia, com 133 animais que apresentavam emagrecimento pós-desmame, todos estavam infectados por PCV-2, porém só em 20 animais foi detectado apenas o PCV-2; 43 estavam infectados, concomitantemente, com o *Haemophilus parasuis*, com o PRRSV, com *Actinobacillus pleuropneumoniae* e com o vírus da Influenza Suína - SIV (Kim et al. 2002). De fato, existe uma significativa redução na proliferação linfocitária mediada por macrófagos após a infecção por PCV-2, o que indica que o vírus interfere com a função imunológica normal. Em caso de infecções pelo PCV-2 e por outros agentes, a depleção linfóide pode potencializar a SDMSD; adicionalmente, a destruição de macrófagos indica um efeito patogênico direto do vírus, aumentando a susceptibilidade a outros agentes (Kim et al. 2002). A predileção do PCV-2 por macrófagos, monócitos, histiócitos e macrófagos apresentadores de antígenos (Ag) do pulmão, timo e baço, sugere que a patogênese da infecção possa estar associada à disfunção imune (Zanella & Morés 2003). Por outro lado, sugere-se que a infecção de macrófagos é uma consequência da fagocitose de partículas virais contidas em restos de linfócitos apoptóticos (Shibahara et al. 2000), o que implicaria em replicação vírica também dentro de macrófagos.

Especificamente em relação à localização intranuclear, os Ag de PCV-2 têm sido detectados mais freqüentemente no núcleo de hepatócitos e de outras células epiteliais (Rosell et al. 2000). A grande quantidade de vírus presente em macrófagos pode significar apenas o resultado da acumulação de partículas virais durante uma infecção prolongada, provavelmente iniciada algumas semanas antes do início dos sinais clínicos (Darwich et al. 2004). Em condições experimentais, o período de incubação pode chegar a 2-4 semanas (Allan et al. 1999a, Balash et al. 1999, Bolin et al. 2001, Harms et al. 2001), período no qual o acúmulo

de vírus necessário para iniciar a doença é alcançado. Quanto maior a quantidade de antígeno vírico detectada, maior a depleção linfóide (Rosell et al. 1999, Darwich et al. 2002, Chianini et al. 2003, Darwich et al. 2003).

O grau de depleção linfocítica parece estar relacionado com o estágio da infecção. Assim nas infecções mais avançadas, a depleção linfóide é maior em áreas foliculares. Em estágios iniciais e intermediários de infecção (parâmetro clínico medido em porcos na fase inicial da doença), a SDMSD cursou com aumento da população mononuclear fagocitária (MAC387 + cells) (Shibahara et al. 2000, Sarli et al. 2001). Isto foi atribuído à perda de células linfóides em zonas interfoliculares dos linfonodos e à infiltração por macrófagos nestes órgãos. Nos estágios finais da doença observaram-se redução de linfócitos T e B, de linhagens celulares macrófágicas e na "expressão" de antígenos víricos no endotélio de vênulas (Anti-human-F-VIII-related antigen+). Em adição, houve aumento da população de macrófagos, monócitos e granulócitos na "medula-like" de linfonodos (Sarli et al. 2001). Se a expressão de Ag vírico está diminuída em vênulas, seria mais difícil para os linfócitos alcançarem os linfonodos, contribuindo, dessa forma, para a aparência característica de depleção linfóide nos animais com SDMSD (Darwich et al. 2004).

Kim & Chae (2003b) verificaram que o PCV-2 induz à expressão de MCP1 (Proteína-1 quimiotáxica para monócitos) em macrófagos e outras células inflamatórias de linfonodos infectados. Tudo indica que este mediador químico pode estar envolvido no recrutamento de células mononucleares nas lesões granulomatosas. As células gigantes, componente celular comum na lesões de SDMSD que contém grande quantidade de MCP1, contribuiriam para o início e a manutenção do processo granulomatoso. Os resultados deste estudo sugerem fortemente que a MCP1 pode ter um papel importante no desenvolvimento e na progressão das lesões durante a infecção por PCV-2. O mecanismo não é completamente conhecido, porém o PCV-2 estimularia as células gigantes e os macrófagos epitelióides a produzirem MCP-1 nos linfonodos, atraindo assim novas células mononucleares. As células gigantes são consideradas iniciadoras e mantenedoras deste processo inflamatório granulomatoso (Kim & Chae 2003b).

A diminuição na expressão de IL-10 (interleucina 10) mRNA tem sido associada à depleção e à atrofia tímica em animais com SDMSD, bem como a diminuição da IL-2 em baço, IL-4 em tonsilas e linfonodos, IL-12p40 em baço e linfonodos inguinais e IFN- α (interferon- α) e IL-10 em linfonodos inguinais (Darwich et al. 2003). Com relação a citocinas pró-inflamatórias tem sido reportado que os níveis de IL-8 mRNA estão altos em tecidos com lesões leves ou moderadas, com pequena quantidade de vírus, entretanto ela seria baixa em lesões severas (Darwich et al. 2003b); outros autores porém não confirmaram esse aspecto, apenas os altos níveis de MCP-1 (Kim & Chae 2003). Sugere-se que o DNA viral persiste no organismo suíno durante muito tempo após a infecção, mesmo sem sinais clínicos. Isso seria importante no mecanismo da transmissão adulto-jovem (Kim et al. 2003). O vírus pode ser detectado no sangue total muito tempo depois que o animal sofreu a infecção. Já em saliva e fezes, esse período é menor (Shibata et al. 2003). Os relatos demonstram que há importantes diferenças entre as cepas víricas, pois diversos pes-

quisadores conseguiram reproduzir a SDMSD com PCV-2 isolado ou em associação a outros vírus, como o PRRSV. Diferenças no manejo, via de administração, dose, ingestão de colostro, idade, imuno-estimulação, bem como particularidades individuais, também teriam algum papel no desenvolvimento da doença (Allan et al. 1999b, Bolin et al. 2001, Rovira et al. 2002). Em algumas situações, a inoculação isolada de PCV-2 leva às alterações microscópicas características da SDMSD, mas não produz os sinais clínicos correspondentes (Rovira et al. 2002).

Epidemiologia. O estudo sorológico indica que a distribuição do PCV é ampla na Europa e nos EUA, podendo atingir 20 e 80% dos animais em algumas propriedades (Lukert & Allan 1999). Geralmente, a doença manifesta-se de forma mais grave em granjas de ciclo completo com fluxo contínuo e em granjas de terminação de suínos de múltiplas origens (Pescador et al. 2003). Segundo Allan et al. (1994a), os anticorpos (Ac) maternos contra o PCV desaparecem entre a 8ª e a 9ª semanas depois do parto; os Ac séricos induzidos pelo contato com o vírus já podem ser detectados entre a 13ª e a 15ª semanas, o que indicaria uma exposição ao PCV entre 11ª e 13ª semanas de idade. Essa época corresponde à transferência dos leitões para a unidade de engorda/terminação (Allan et al. 1994a).

O PCV-2 pode ser transmitido de suínos infectados para não-infectados pelas formas horizontal e vertical; o vírus foi detectado em sêmen de suíno infectado experimentalmente com PCV-2 (Larochelle et al. 2000, Kim et al. 2001). A associação do PCV-2 com abortos e natimortos indica que a transmissão transplacentária também pode ser um fator importante se matrizes soro-negativas forem infectadas durante a prenhez (Allan & Ellis 2000, West et al. 1999). De acordo com Lukert & Allan (1999), a SDMSD é observada em suínos entre a 8ª e a 12ª semanas de idade, porém outros autores a verificaram em animais entre a 7ª e a 15ª semanas (Harding et al. 1998, Rosell et al. 1999, Darwich et al. 2004, Segalés et al. 2004) e entre a 8ª e a 16ª semanas (Allan & Ellis 2000). Outros autores ainda registraram a SDMSD entre a 4ª e a 14ª semanas (Mori et al. 2000, Sorden 2000) e, até mesmo, entre a 6ª e 8ª semanas de idade (Lukert & Allan, 1999). Segundo Madec et al. (2000), o período de transmissão ocorreria entre a 5ª e a 16ª semanas, com fase crítica e mortes ocorrendo por volta da 13ª semana. Com frequência observa-se co-infecção por *Mycoplasma hyopneumoniae* (Pneumonia enzoótica), *Escherichia coli* (Colibacilose), *Actinobacillus pleuropneumoniae* (antiga Pleuropneumonia por Haemophilus), *Haemophilus parasuis* (Doença de Glässer), *Salmonella* sp, *Staphylococcus* sp, PRRSV (Sorden 2000) e, menos frequentemente, com *Pneumocystis carinii* (Clark 1997) e *Cryptosporidium parvum* (Nunez et al. 2003).

Na maioria das propriedades onde a SDMSD foi diagnosticada não havia taxa elevada de mortalidade; em algumas havia somente um aumento entre 1-2% de mortalidade, com recuperação dos suínos e taxas retornando à normalidade em alguns meses (Fernandes et al. 2003b). Mori et al. (2000) observaram taxas de mortalidade de 5-6% e Sorden (1999) de 10%, porém, em algumas propriedades, esta chegaria à aproximadamente 50%. Verificou-se ainda súbito aumento da mortalidade de suínos em crescimento (Magar et al. 2000, Calsamiglia et al. 2002). Tipicamente, os sinais clínicos são evidentes em 5-15% do grupo (muitos destes suínos morrem ou são sacrificados); a maior parte dos

problemas ocorre no final da fase de amamentação (desmame) ou no início do período de engorda (Sorden 1999). A morbidade e a mortalidade em suínos desmamados podem ser superiores a 50% em algumas criações (Harding 1997), em geral, porém, a morbidade oscila entre 5 e 50%, enquanto a taxa de mortalidade atinge quase 100% nos animais que ficam doentes (Morozov et al. 1998). Já segundo Darwich et al. (2004), quando da ocorrência de SDMSD, cerca de 5-20% dos porcos entre 7 e 15 semanas de idade serão afetados, dos quais 80% morrerão e aproximadamente 20% desses que desenvolveram o quadro clínico, se recuperarão.

Anticorpos para PCV foram encontrados no soro de 85% dos porcos de abatedouro na Alemanha, em 53% das amostras nos Estados Unidos e em 86% na Inglaterra (Sorden 1999). Na Alemanha, foram detectados por ELISA e por imunofluorescência indireta baixos níveis de anticorpos anti-PCV no soro de 12-69% de camundongos e no de 35% de bovinos (Tischer et al. 1995b). O contato com suínos infectados, instalações, equipamentos e fômites são fatores prováveis na transmissão horizontal do vírus; fatores de risco causadores de estresse, como densidade elevada, baixa qualidade do ar, água e ração, mistura de lotes com procedência e idades diferentes e presença de enfermidades concomitantes podem intensificar as manifestações clínicas e favorecer o desenvolvimento da doença (Madec et al. 2000). Os prejuízos determinados pela SDMSD, além das mortes, devem-se ao declínio das taxas de crescimento e à queda na conversão alimentar determinada pela elevação do número de suínos refugos e/ou debilitados (Zanella et al. 2003a).

Manifestações clínicas. Animais afetados pela SDMSD apresentam desidratação, perda de peso, emaciação, taquipnéia, dispnéia, icterícia (Harding 1997, Zanella & Morés 2003), por vezes, diarreia aquosa (Balasch et al. 1999), letargia (Allan et al. 1999b) e distúrbios do sistema nervoso (Harding 1997), caracterizados por tremores, desordens locomotoras, prostração (Albina et al. 2001), convulsões (Nielsen et al. 2003) e depressão (Choi et al. 2002). Adicionalmente pode ocorrer aumento de linfonodos (Morozov et al. 1998), principalmente superficiais inguinais e mesentéricos (Rosell et al. 1999) e lesões de pele nas extremidades das orelhas, nos membros posteriores e na região ventrocaudal (Zanella & Morés 2003), representadas por pápulas e placas avermelhadas e, por vezes, crostas; cianose das orelhas e região perianal também pode ser observada (Madec et al. 2000). Tosse, respiração ofegante e pela boca (Liu et al. 2002), pêlos grosseiros e fracos (Albina et al. 2001, Saoulidis et al. 2002) e morte súbita (Mori et al. 2000) também foram relatados. Alguns autores correlacionam o PCV-2 a desordens reprodutivas e abortos (West et al. 1999).

Alterações hematológicas e bioquímicas. Em porcos com SDMSD, o número de linfócitos está significativamente baixo (especialmente CD8+ e células B) e de monócitos e neutrófilos claramente aumentado, com uma inversão da proporção linfócito/neutrófilo (Segalés & Domingo 2002, Darwich et al. 2003). Por outro lado, não há alteração no número total de leucócitos. Porcos com SDMSD, geralmente tem anemia normocítica hipocrômica com leve aumento inicial do número de células vermelhas (Darwich et al. 2003). O nível de haptoglobina e MAP-pig (proteínas da fase aguda da SDMSD)

está aumentado (Segalés et al. 2003). É provável que a elevação nas MAP-pig e haptoglobina esteja relacionada ao aumento do número total de células vermelhas e à diminuição do volume corpuscular médio de hemoglobina e do ferro sérico. Esses resultados sugerem que a anemia vista na SDMSD é o resultado de um processo inflamatório crônico no qual o seqüestro de ferro ocorre no sistema retículo-endotelial (Darwich et al. 2003). De acordo com Segalés et al. (2000), porém, a anemia que ocorre na SDMSD, do tipo microcítica ou hipocrômica, característica de perda de sangue, sugere fortemente que ela seria secundária à ulceração gástrica, mais do que devida à infecção por PCV-2.

Achados anátomo-patológicos. À necropsia observam-se vários graus de emagrecimento corporal. A pele encontra-se pálida e icterica em 20% dos casos. Os pulmões apresentam-se "armados" (não-colapsados), firmes ou "emborrachados", em parte escurecidos (Clark 1997, Morozov et al. 1998, Rosell et al. 1999). A superfície pulmonar pode estar mosqueada por lóbulos marron-acinzentados entremeados por lóbulos amarelados e róseos. Grandes áreas atelectásicas ou consolidadas são comuns nos lobos intermediário e cranial. Hemorragias podem ser observadas em casos severos. Alguns autores ainda verificaram hidropericárdio e ascite (Sarradell et al. 2002). Macroscopicamente, o fígado não evidencia alterações na metade dos casos, porém nos outros apresenta-se mosqueado, com lóbulos menores, mais proeminentes e com aumento do tecido conectivo interlobular (Lukert & Allan 1999). Ocasionalmente, o tecido hepático pode encontrar-se vermelho-amarelado (Kim et al. 2003), indicando hepatite intersticial (Hines & Lukert 1995), ou pálido (Zanella & Morés 2003). Outro achado importante é o aumento de volumes dos linfonodos (3-4 vezes), principalmente os mesentéricos, tráqueo-brônquicos e mediastínicos, que tornam-se homoganeamente pálidos na superfície de corte (Morozov et al. 1998, Kim et al. 2003). O baço, em geral, está aumentado de volume, não-congesto e carnoso (pulposo) na superfície de corte. Os rins evidenciam focos brancos bem visíveis na superfície subcapsular, palidez e aumento de volume em função do edema. Ocasionalmente são verificadas "lesões granulomatosas" em diversos locais (Hines & Lukert 1995). Petéquias e hiperemia podem ocorrer no cólon espiral e ceco (Lukert & Allan 1999). Muitas vezes, o ceco apresenta-se dilatado, com conteúdo "diarréico" (Madec et al. 2000). Ulceração da parte esofágica do estômago, hemorragia e necrose cutâneas semelhantes às que ocorrem na Síndrome da Nefropatia e Dermatite Porcina e polisserosite serofibrinosa, também podem ser observadas (Rosell et al. 1999). No Japão, Mori et al. (2000) verificaram enterite necrotizante fibrinosa (1/7), meningite fibrinosa (2/7) e polisserosite fibrinosa (2/7), juntamente com linfadenopatia generalizada (7/20). Em animais co-infectados por PCV-2 e PRRSV foi encontrada, com certa frequência, hiperqueratose da mucosa gástrica (Rovira et al. 2002).

Achados histopatológicos. As lesões mais típicas são os infiltrados inflamatórios granulomatosos multifocais em linfonodos, placas de Peyer, tonsilas, timo e baço, compostos por macrófagos epitelióides e células gigantes multinucleadas (Clark 1997, Rosell et al. 1999, Kim et al. 2003), com corpúsculos de inclusão basofílicos (Clark 1997, Rosell et al. 1999) ou anfófilicos, intracitoplasmáticos e/ou intranucleares (Morozov

et al. 1998, Kim et al. 2003). Estes corpúsculos, apesar de muito característicos, não são encontrados em todos os casos de circovirose (Kim et al. 2002). Nas zonas foliculares e paracorticais dos linfonodos verificam-se ainda variados graus de depleção linfóide dos linfócitos maduros nos centros foliculares, que podem estar necróticos (coagulação) ou com detritos celulares (Rosell et al. 1999, Kim et al. 2003, Zanella & Morés 2003). Nos linfonodos também foi verificada depleção de pequenos linfócitos de zonas paracorticais, dependentes de linfócitos T (Rosell et al. 1999). Grandes células mononucleares e algumas figuras mitóticas foram observadas entre os componentes do estroma. Observam-se ainda agregados de grandes células histiocíticas nos seios corticais, entre os seios trabeculares e, em casos mais severos, nas zonas parafoliculares; depleção dos cordões de linfócito da medular e diminuição dos seios medulares também pode ocorrer (Rosell et al. 1999).

No baço pode haver depleção linfóide peri-arteriolar, associada à infiltração de células histiocíticas. Células sinciciais e inclusões intracitoplasmáticas em histiocitos foram ocasionalmente vistas nesse órgão. Nas placas de Peyer e tonsilas verificam-se depleção linfóide em áreas interfoliculares e nos centros foliculares e, esporadicamente, presença de células sinciciais dentro de folículos linfóides. Infiltração por histiocitos nas áreas interfoliculares e inclusões intracitoplasmáticas em macrófagos também podem estar presentes nas placas de Peyer e tonsilas. Com frequência células sinciciais são vistas na lâmina própria das vilosidades intestinais, porém raramente dentro de vasos linfáticos dessas vilosidades. Células grandes com abundante citoplasma eosinofílico foram observadas dentro de folículos linfóides, tratando-se provavelmente de células foliculares dendríticas. (Rosell et al. 1999)

Nos pulmões evidencia-se pneumonia intersticial linfo-histiocítica, multifocal ou difusa (Rosell et al. 1999), com leve a marcada hiperplasia de pneumócitos tipo II (Morozov et al. 1998, Kim et al. 2002) e infiltrados macrófagos difusos ou associados a brônquios, a bronquíolos e aos espaços peri-bronquiolares e septais, causando o espessamento dessas estruturas (Rosell et al. 1999, Kim et al. 2003). Os alvéolos podem conter neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, linfócitos e detritos de "fibronectina". Pode haver, também, fibrose multifocal da lâmina própria das vias aéreas e bronquiolite obliterante (Morozov et al. 1998). Na mucosa nasal de dois suínos verificaram-se edema, infiltração linfo-histiocítica na submucosa e umas poucas áreas de inflamação peri-vascular granulomatosa (Kiupel et al. 1998). Por vezes, os infiltrados linfo-histiocíticos, em diversos órgãos, apresentam fibrose circunjacente (Kim et al. 2003).

Nos rins observam-se nefrite intersticial linfo-histiocítica multifocal e pielite (Clark 1997, Rosell et al. 1999, Kiupel et al. 1998, Kim et al. 2002), com vasculite, em especial, do córtex (Zanella & Morés 2003). Rosell et al. (1999) verificaram glomerulite exsudativa aguda, "com cilindros de fibrina" no espaço de Bowman e no lúmen dos túbulos contornados proximais. Kiupel et al. (1998) detectaram focos inflamatórios envolvidos por proliferação fibroblástica, em especial no interstício da região peri-pélvica; poucos vasos peri-pélvicos estavam envolvidos por inflamação granulomatosa, porém havia atrofia tubular leve e hiperplasia regenerativa. No fígado há hepatite intersticial

linfo-histiocítica periportal ou difusa (Rosell et al. 1999, Clark 1997), acompanhada de vacuolização, tumefação hepatocelular, colapso sinusoidal (Kim et al. 2002) e necrose multifocal de grupos de hepatócitos (Zanella & Morés, 2003); verifica-se também fibrose periportal, perda de muitos hepatócitos, infiltrados mononucleares (Rosell et al. 1999), hiperplasia de ductos biliares e necrose individual hepatócitos; alguns hepatócitos apresentam núcleos tumefeitos e vesiculares, com citoplasma espumoso, tumefeito, turvo e/ou vacuolizado (Kiupel et al. 1998).

Gliose multifocal discreta (Zanella & Morés 2003) e nódulos gliais dispersos na substância branca (Kiupel et al. 1998), meningoencefalite mononuclear, miocardite linfo-plasmocítica e adenolite linfo-plasmocitária multifocal leve também podem ser observadas (Rosell et al. 1999). Em adição, serosa, cérebro, olhos e pele de dois animais apresentaram leve a moderada perivascularite granulomatosa segmental. Vasos da cápsula de linfonodos, de membranas serosas, tecidos peri-oculares, leptomeninges e de derme superficial também foram afetados. Na pele pode haver áreas de inflamação intra-epitelial envolvidas por células epiteliais picnóticas e linfócitos, que causam ruptura da membrana basal, afetando a derme (Kiupel et al. 1998).

Profilaxia. Uma vez que não há qualquer referência específica quanto ao tratamento da infecção pelo PCV-2, as ações deveriam concentrar-se nas medidas preventivas. Ainda não existe uma vacina comercial disponível e o controle da circovirose suína é baseado em medidas de manejo, como a redução do estresse e de outros fatores que possam alterar o estado imunológico, do contato suíno-suíno, boa higiene (vazio sanitário) com uso de desinfetantes efetivos para o vírus e boa nutrição. A mistura de animais de diversas idades e de leitegadas diferentes, a enxertia de leitões na maternidade, a alta densidade e a desuniformidade dos lotes são fatores que prejudicam o controle da circovirose (Zanella et al. 2003a).

3.2. Tremor Congênito Suíno (TCS)

O tremor congênito suíno - TCS (mioclonia congênita) é caracterizado por tremores da cabeça e dos membros em recém-nascidos (Edwards & Mulley, 1999). Dois tipos de TCS têm sido descritos com base na deficiência (tipo A) ou não (tipo B) de mielina no sistema nervoso central e periférico (Segalés et al. 2004). Em adição, o TCS tipo A tem sido subdividido em 5 subtipos diferentes (AI-AV), associados a anormalidades genéticas, intoxicação por triclorfon em fase intra-uterina e infecção uterina por alguns vírus (Edwards & Mulley 1999). O TCS subtipo AII tem sido tradicionalmente associado com viroses não-identificadas, porém HINES (1994) sugeriu que o circovírus, mais precisamente o PCV-2, é o agente causal deste subtipo de TCS (Stevenson et al. 2001).

Lukert & Allan (1999) também associaram o PCV ao TCS, principalmente quando porcas prenhes soro-negativas são introduzidas em uma granja e expostas ao vírus. O número de porcos afetados dentro de uma leitegada pode variar consideravelmente. A enfermidade caracteriza-se por tremores bilaterais que afetam a musculatura esquelética. Esses autores verificaram que os sinais clínicos ocorrem nos primeiros dias de vida, são altamente variáveis e os tremores variam de leves a intensos. Os sintomas diminuem quando os animais deitam-se

ou adormecem, porém podem ser iniciados ou acentuados por estímulo externo (ruído repentino ou frio). Tremores severos podem causar morte na primeira semana de vida, em função da incapacidade de mamar dos leitões. A maior parte dos porcos que sobrevivem, recuperam-se em 3 semanas. Paradoxalmente antígenos de PCV não têm sido demonstrados em células da medula espinhal nem o vírus foi isolado desse tecido (Lukert & Allan 1999).

Parte dos produtores relata que alguns animais nunca se recuperam totalmente e continuam a tremer durante a fase de crescimento e terminação. Não são observados achados de necropsia nessa enfermidade. Em casos severos de TCS, há retardo na deposição de mielina no cordão espinhal (Lukert & Allan 1999). Lamar (1971) reportou diminuição da mielina nos nervos espinhais de porcos afetados com um a 13 dias de idade. Estudos iniciais com infecção experimental com PCV em suínos soro-negativos, de diversas idades, falharam em reproduzir a doença clínica (Tischer et al. 1986, Allan et al. 1995). Tischer et al. (1986), porém, isolaram também o vírus dos porcos infectados e Allan et al. (1995) demonstraram, através de imunohistoquímica, que o vírus replicou em órgãos e tecidos. Em ambos os estudos utilizou-se PCV cultivado em células PK-15, existindo a possibilidade da cepa ter sido atenuada após várias passagens em cultivo celular. Hines (1994) isolou o PCV de cultura de células renais de um porco com tremor congênito. O PCV isolado foi usado para infectar 4 porcas soro-negativas durante a gestação, pelas vias subcutânea e oral/intranasal. A maioria dos leitões que nasceu destas porcas exibiu tremores que persistiram por 2-3 semanas. Esses tremores foram mais suaves do que no suíno do qual o vírus foi isolado. O vírus foi re-isolado de culturas de células do rim, do intestino delgado, do ceco e do cólon de 5 porcos que apresentaram experimentalmente tremor congênito.

Um dado curioso, é que ácido nucléico de PCV-2 foi detectado em tecidos neurais e fígado de porcos afetados por TCS e de porcos normais; o PCV-2 foi detectado por hibridização "in situ" em grandes e pequenos neurônios, células de Purkinje e em oligodendrócitos (Stevenson et al. 2001). Por outro lado, na Europa, em casos de TCS subtipo AII, não foi evidenciada qualquer associação com o PCV-2 (Kennedy et al. 2003). Desta maneira, a associação entre PCV-2 e TCS, até o presente momento, não está completamente elucidada e estudos futuros são necessários para entender o papel do PCV-2 no TCS (Segalés et al. 2004).

O tremor congênito suíno (AII) foi primeiramente associado ao PCV por Hines & Lukert (1994). Este trabalho antecede o descobrimento da SDMSD e a caracterização genética do PCV-2. De qualquer forma, as informações recentes parecem suportar essa conclusão. Stevenson (1999) demonstrou a presença de PCV-2 por hibridização "in situ" e imunofluorescência em grande número de neurônios no cerebelo, cérebro e cordão espinhal de porcos com TCS-AII. Wellenberg et al. (2000), por outro lado, reportaram lesões cerebrais e meníngeas em um pequeno número de porcos afetados por SDMSD. Há necessidade de maiores investigações sobre a importância do PCV-2 em doenças do SNC, que talvez possam explicar a morte súbita em suínos relatada em alguns surtos de SDMSD (Harding 2004).

3.3. Síndrome da Nefropatia e Dermatite Porcina (SNDP)

A SNDP, descrita primeiramente no Reino Unido em 1993 (Smith et al. 1993), foi identificada, mais tarde, em muitos países produtores de carne suína (Drolet et al. 1999). Mais recentemente, a SNDP foi reportada pela primeira vez na Grécia, durante o inverno (Saoulidis et al. 2002). Embora a etiologia não esteja bem determinada, a SNDP tem sido associada à infecção pelo vírus da síndrome respiratória e reprodutiva porcina (PRRSV), ao circovírus suíno tipo 2 (PCV-2) e, até mesmo, a *Pasteurella multocida* (Thompson et al. 2001). Os primeiros sinais clínicos desta síndrome incluem lesões de pele, perda de peso e edema de membros em porcos no crescimento (Saoulidis et al. 2002) no desmame e na fase inicial de engorda, porém, geralmente, é esporádica (Gresham et al. 2000, Thompson et al. 2001). Animais severamente afetados podem apresentar claudicação, febre, anorexia ou perda de peso; morte súbita pode ocorrer, mas é rara (Duran et al. 1997, Drolet et al. 1999). A enfermidade não foi responsiva a nenhum agente microbiano ou terapia de suporte (Drolet et al. 1999). Suínos afetados podem ter lesões em vários locais como pele, rins, pulmões, estômago, cavidades corporais e linfonodos (Smith et al. 1993, Segalés et al. 1998, Drolet et al. 1999). Na necropsia verificam-se grandes máculas e placas, redondas a irregulares, vermelhas principalmente na área perineal, membros, orelhas, abdômen e tórax ventral. Os rins apresentavam-se aumentados de volume, pálidos e com petéquias no córtex. Também podem ser verificados efusão serosa na pleura e cavidades peritoniais, aumento de linfonodos, pneumonia e ulceração gástrica (Saoulidis et al. 2002). As lesões microscópicas são caracterizadas, principalmente, por vasculite necrotizante e glomerulonefrite. O exame histopatológico revelou vasculite necrotizante sistêmica, principalmente em vasos de pequeno calibre, associada à necrose epidermal e hemorragias dermais. Glomerulonefrite necrotizante, esclerose glomerular, necrose tubular, inflamação intersticial e fibrose também foram observadas (Saoulidis et al. 2002). Alguns autores acreditam que a SNDP é uma doença vascular imunomediada que afeta principalmente a pele e os rins (Smith et al. 1993, White & Higgins 1993, Harding 2004). As lesões microscópicas são características de hipersensibilidade do tipo 3, desordem imunomediada causada por deposição de complexos imunes nas paredes dos capilares glomerulares e outros vasos (Duran et al. 1997, Drolet et al. 1999).

Em casos de SNDP, ocasionalmente células sinciciais estão presentes nos seios trabeculares de linfonodos mesentéricos e Ag e DNA de PCV-2 têm sido demonstrados em tecidos pelos métodos de imunohistoquímica e de hibridização "in situ", respectivamente (Saoulidis et al. 2002). Em 2002, Saoulidis et al. descreveram SNDP e SDMSD concomitantes, em duas granjas, em animais no final da amamentação e em fase de crescimento, entre 8 e 13 semanas de idade. No momento, a SNDP é um problema significativo na Europa, porém, no Canadá, essa enfermidade é pouco freqüente (Harding 2004). A PDNS deve ser considerada no diagnóstico diferencial da infecção por *Erysipelothrix rhusiopathiae* e por *Actinobacillus suis* (Harding 2004).

4. Enfermidades associadas ou correlatas ao PCV-2

4.1. Síndrome Respiratória e Reprodutiva Porcina (SRRP)

A SRRP cursa com doença respiratória em leitões desmamados e lactentes (Loula 1991). Em 1991, a doença foi denominada

SRRP com a intenção de substituir os vários termos que haviam surgido e causavam confusões, como doença misteriosa suína, doença da orelha azul, síndrome da infertilidade e aborto suína e síndrome respiratória e aborto epidêmico porcino. O vírus da SRRP (PRRSV) determina uma doença endêmica denominada complexa doença respiratória porcina (CDRP) e, esporadicamente, doença reprodutiva aguda, com baixa incidência de abortos. Por ser semelhante ao vírus da arterite viral equina, o PRRSV foi classificado no gênero *Arterivirus*, da família *Arteriviridae*. O PRRSV pode causar infecção persistente assintomática ou uma doença severa, já que exibe considerável plasticidade genômica (Plagemman 1996). Maes (1997) verificou, em três granjas, infecção vertical, em 80-100% dos porcos com 8-9 semanas de vida. Os sinais clínicos podem variar de acordo com a cepa do vírus, com o estado imunitário e o manejo. Em granjas livres da infecção, animais de todas as idades são susceptíveis. Nessas granjas, a doença cursa com inapetência, febre, dispnéia e distúrbios reprodutivos (Benfield et al. 1999). Segundo Thacker & Thacker (2000), o CDRP é caracterizado por crescimento baixo ou desigual, diminuição da ingestão de alimentos, tosse e outros sintomas de pneumonia. Esta condição frequentemente aparece em porcos com 16-20 semanas de idade. Os patógenos mais frequentemente envolvidos no CDRP são o PRRSV e *Mycoplasma hyopneumoniae*, entretanto outras bactérias e vírus também têm sido detectados em surtos de CDRP, sendo o PCV-2 um destes agentes (Thacker & Thacker 2000). As lesões macroscópicas e microscópicas CDRP variam de caso para caso e dependem dos agentes envolvidos, contudo, muitas vezes, não há diferenças claras entre a CDRP e a SDMSD. As lesões macroscópicas causadas pelo PCV-2 seriam virtualmente indistinguíveis daquelas produzidas pelo PRRSV ou outras infecções bacterianas (Harms & Sorden 2000), porém a presença de células epiteliais tumefeitas nas vias aéreas e infiltração linfo-histiocítica e fibroplasia na mucosa e submucosa são consideradas características da infecção pelo PCV-2 (Clark 1997).

Em propriedades endemicamente afetadas, os sintomas predominam em animais lactentes ou em crescimento e são caracterizados por baixo rendimento de carcaça, anorexia, letargia, linfopenia, febre, dispnéia, cianose em extremidades, bem como exacerbação de outras doenças endêmicas (Benfield et al. 1999); em porcos desmamados e em terminação verificam-se anorexia, letargia, hiperpnéia, dispnéia e hiperemia cutânea. Observa-se também, com menor frequência, falha reprodutiva em porcas. Durante a fase aguda da doença, abortos podem ocorrer em 1-3% das porcas entre o 21º e 109º dias de gestação. Há leitões normais, pequenos e natimortos (fetos mumificados ou autolisados também podem ser observados) nas leitegadas afetadas. Tipicamente, quando novamente cobertas, estas porcas não ficam prenhes, apresentando retorno ao estro ou baixa concepção. Machos reprodutores apresentam anorexia, letargia e sinais respiratórios e, adicionalmente, falta de libido e redução na qualidade do sêmen (Benfield et al. 1999).

4.2. Pneumonia Necrotizante Proliferativa (PNP)

A pneumonia necrotizante proliferativa (PNP) foi descrita pela primeira vez em granjas no Canadá, como uma enfermidade associada a problemas respiratórios em unidades de creche e

engorda (Morin et al. 1990). O diagnóstico da PNP baseia-se em achados histopatológicos que incluem necrose bronquial/bronquiolar, presença de células necróticas, de grandes macrófagos e de material proteináceo dentro de alvéolos, proliferação de pneumócitos tipo II e bronquiolite necrotizante; ocasionalmente verificam-se membranas hialinas e células gigantes multinucleadas em alvéolos e espessamento dos septos alveolares por infiltração mononuclear (Laroche et al. 1994). De início acreditou-se que ela seria causada por uma nova variante do vírus da influenza suína tipo A (Girard et al. 1992). Alguns anos após, o PRRSV foi considerado como o agente primário ou predisponente da PNP (Laroche et al. 1994). Subseqüentemente, PRRSV foi repetidas vezes isolado de pulmões com lesões de PNP, negativos para o vírus da influenza suína - SIV (Magar et al. 1994). A transmissão experimental de PRRSV provocou lesões similares àquelas observadas em casos de PNP, porém mais leves (Magar et al. 1993, Magar et al. 1995). Laroche et al. (1994) verificaram, por estudos imunohistoquímicos, em material de suínos naturalmente infectados entre 1988 e 1993, que o PRRSV, com frequência, estava associado à PNP, enquanto que o envolvimento do SIV era raro nessa enfermidade. Mais recentemente demonstrou-se a presença de antígeno de PCV em lesões microscópicas típicas de PNP, sugerindo que o PCV tem um papel mais importante nesta doença (Harding 2004).

Alguns autores acreditam que esta enfermidade seria o resultado da co-infecção pelo PRRSV e PCV-2 (Pesch et al. 2000). A aplicação do método de PCR em 192 pulmões de suínos com lesões de PNP-like revelou que 85,4% apresentavam infecção concomitante pelo PRRSV e PCV-2 (Pesch et al. 2000). Em um trabalho recente, todavia, o DNA do PRRSV foi demonstrado por PCR em todos os casos de PNP avaliados, enquanto que o DNA do PCV-2 só foi verificado em 1/3 destes casos (Laroche et al. 1999). Em 60 animais lactentes (3 dias a 3 semanas) ou desmamados (6-14 semanas), Drolet et al. (2003) observaram presença de PRRSV em 92% (55/60) dos casos, de PCV-2 em 42% (25/60) dos casos e de SIV em apenas 2% (1/60) dos casos; 50% dos animais estavam infectados apenas por PRRSV e 42% estavam co-infectados por PRRSV e PCV-2. Nesse mesmo trabalho, o PCV-2 não foi detectado em pulmões de animais com PNP em amamentação, estando presente apenas em animais com infecção concomitante por PRRSV (Drolet et al. 2003). De fato, a PNP tem sido observada em porcos afetados pelo SDMSD e também ocorre, com frequência, associada a outras viroses e bacterioses (Quintana et al. 2001), porém Drolet et al. (2003) acreditam que a presença constante de PCV-2 em casos de PNP é apenas um reflexo da alta incidência de PCV-2 em porcos, sem a presença de sintomas. E mais, que a presença do PCV-2 não é essencial para a PNP, porém contribui para potencializar as lesões desta enfermidade, porque todos os porcos neonatos e aproximadamente 1/3 dos porcos desmamados com PNP foram negativos para PCV-2. Assim esses dados indicariam que o PRRSV é o principal agente etiológico da PNP. Por outro lado, as lesões bronquiais/bronquiolares, em alguns casos, parecem estar associadas à presença de PCV-2 no núcleo de células epiteliais bronquiais/bronquiolares (Drolet et al. 2003).

As lesões macroscópicas no pulmão causadas pelo PCV-2 são virtualmente indistinguíveis daquelas induzidas por PRRSV ou

por agentes sistêmicos como *Salmonella* sp (Harms & Sorden 2000), entretanto, lesões microscópicas de porcos infectados por PCV-2, como presença de células epiteliais descamadas nas vias aéreas e infiltração linfo-histiocítica e fibroplasia na submucosa e ou mucosa em todos os lobos pulmonares têm sido consideradas bastante características da infecção pelo PCV-2 (Clark 1997).

4.3. Falha reprodutiva

O envolvimento do PCV-2 na gênese de falhas reprodutivas em suínos tem causado interesse considerável, embora esse tipo de ocorrência não seja freqüente em surtos de SDMSD. No Canadá (West et al. 1999, O'Connor et al. 2001), nos EUA e Oeste da Europa (Janke 2000, Ohlinger et al. 2000), há trabalhos que associam a falha reprodutiva em porcos ao PCV-2, reportando aborto, mumificação fetal e de recém-natos com quantidade variável de antígeno de PCV-2 em tecidos e em lesões cardíacas - miocardite (Harding 2004). Também foi sugerida transmissão vertical em surto de SDMSD em porcos privados de colostro (Jolie et al. 2000). Por outro lado, mais recentemente, foram realizados exames retrospectivos em tecidos do sistema reprodutor de suínos, coletados entre 1995 e 1998, e nenhum antígeno ou ácido nucléico de PCV-1 e PCV-2 foi detectado pelo PCR ou por imuno-histoquímica (Bogdan et al. 2001); concluiu-se que as alterações reprodutivas associadas com PCV-2 podem constituir uma recente manifestação clínica da doença e que a transmissão vertical não é o mecanismo primário para a disseminação do vírus.

O tropismo celular do PCV-2 parece mudar com a idade do porco. Sánchez et al. (2003) reportaram que fetos de porcos infectados no útero aos 57, 75 e 92 dias de gestação têm diferentes distribuições do vírus no tecido. Fetos inoculados aos 57 dias tinham elevada quantidade de vírus em miócitos cardíacos e, em menor escala, em macrófagos e hepatócitos. Na fase final da gestação ou após o nascimento, o vírus foi encontrado principalmente em macrófagos e era escasso em outros tecidos. Em adição observou-se apenas 5% ou menos de células com PCV-2 no núcleo. Em um segundo estudo, linfócitos T foram infectados quando leitões eram inoculados após o nascimento com PCV-2 (Sánchez et al. 2003). Quando fetos suínos foram infectados com PCV-2, a distribuição do vírus foi relacionada com tecidos ou células com alta taxa mitótica, semelhante ao que ocorre com miócitos cardíacos de fetos (Sánchez et al. 2003). Antígeno viral de PCV não foi observado em células fetais com baixa taxa mitótica, como linfócitos em repouso (Gilpin et al. 2003). Nos leitões, em geral, o antígeno do PCV-2 foi encontrado no citoplasma de monócitos/macrófagos e de outras células apresentadoras de antígeno, como células de Kupffer e células dendríticas, porém raramente no núcleo destas células (Rosell et al. 1999, Gilpin et al. 2001, Chianini et al. 2003, Gilpin et al. 2003, Vincent et al. 2003). Em consequência, alguns autores sugerem que a propriedade fagocitária dos macrófagos é responsável pela presença do vírus em seu citoplasma e que as células monocíticas/macrofágicas não são as que suportam a replicação de PCV-2 (Gilpin et al. 2003).

A patogênese da ocorrência natural de SDMSD em animais adultos é altamente especulativa no presente momento. Alguns

experimentos preliminares têm sugerido que infecção intra-uterina, no momento do cruzamento, deve ter um papel importante no desenvolvimento de desordens reprodutivas no terço final da gestação (Cariolet et al. 2001b). Em contraste, os mesmos pesquisadores observaram que o PCV-2 não foi capaz de atravessar a barreira placentária quando foi inoculado pelas vias intra-traqueal e intra-muscular, em porcas gestantes (Cariolet et al. 2001a). Abortos têm sido esporadicamente associados com a infecção pelo PCV-2, em especial, em granjas recentemente formadas (West et al. 1999, Sanford 2002). Embora poucos casos naturais de aborto tenham sido analisados, o coração é o órgão onde ocorre a replicação e as lesões degenerativas no feto (West et al. 1999). O PCV-2 já foi isolado de leitões abortados no Canadá; um dos animais tinha severa miocardite com grande quantidade de antígeno de PCV-2 detectado por imunohistoquímica no coração, fígado, pulmão, rim e em outros órgãos; não foi estabelecida se havia associação com PPV, PRSSV e enterovírus nesse surto (West et al. 1999).

Estudos experimentais com PCV-2 em fetos também suportam que o coração tem um papel importante na patogênese da infecção viral (Pensaert et al. 2001). Este fato contrasta com a ocorrência natural de SDMSD, na qual lesões cardíacas, raramente, são observadas e sinais clínicos de insuficiência cardíaca são pouco importantes (Segalés et al. 2004). Por outro lado, embora infecções subclínicas tenham sido descritas em porcas (Calsamiglia et al. 2002), essa infecção ainda não foi conhecida na leitegada. Infecção subclínica em cachaços tem sido reportada em experimentos e casos naturais (Larochelle et al. 2000, Le Tallec et al. 2001), mas sua relevância e implicações clínicas para uma futura ninhada também são desconhecidas (Segalés et al. 2004).

5. Infecção por Circovírus em humanos

O TT vírus (TTV) foi inicialmente descrito em um paciente japonês dialítico com hepatite pós-transfusional, de origem desconhecida, classificada como não-A-G (Nishizawa et al. 1997). O TTV-like minivírus (TLMV) foi descoberto em 1999, em um estudo sobre a prevalência do TTV, em amostras sanguíneas de pacientes saudáveis (Takahashi et al. 1998, 2000). Esses vírus são os primeiros circovírus responsáveis por infecção em humanos (Biagini 2004).

O TTV ainda tem sido detectado em várias populações sem patologia comprovada (Biagini 2004). Estudos epidemiológicos permitiram o reconhecimento da distribuição global do TTV em áreas urbanas e rurais da África, Ásia, Europa, América do Norte e do Sul (Prescott & Simmonds, 1998), inclusive no Brasil (Vasconcelos et al. 2001). Acreditava-se que o TTV seria transmitido através do sangue, porém dada sua alta prevalência em várias amostras biológicas (plasma, saliva, fezes), sugere-se que a dispersão seja feita por diversas vias, em particular pela saliva (Gallian et al. 2002). Outros modos de transmissão, como as vias sexual e maternal, ainda têm sido sugeridos por outros estudos (Davidson et al. 1999, Iso et al. 2001). Da mesma forma, o TLMV tem alta prevalência na população (aproximadamente 75%) e é detectável em várias amostras biológicas (Biagini 2004). Em certas regiões da Noruega observou-se, em humanos, até 90% de prevalência de reações sorológicas ao TTV e 48% ao TLMV (Moen et al. 2002). Na França, a prevalência de TLMV em pacien-

tes dialíticos foi de 95,1% (Gallian et al. 2002). Alguns pesquisadores sugeriram que o TTV seria o agente etiológico da hepatite E e da hepatite não-A, mas seu verdadeiro papel nessas doenças ainda é incerto (Lin et al., 2000). Verificou-se também que a excreção fecal de TTV em crianças é mais marcada na fase em que estas têm maior interação com o meio ambiente (7-12 meses de idade); crianças com menos de 6 meses não apresentaram TTV nas fezes (Lin et al. 2000). Adicionalmente, na Alemanha, foram detectados por ELISA e por imunofluorescência indireta, baixos níveis de anticorpos contra circovírus porcino (Ac-PCV) no soro de 30% de seres humanos (Tischer et al. 1995b).

III. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Além das perdas diretas causadas pela morte dos animais, a circovirose determina pesados prejuízos econômicos em função de menor conversão alimentar, maior susceptibilidade do animal a infecções secundárias e associação do vírus com outros patógenos, principalmente PRRSV, PPV, SIV, *Mycoplasma* e *Haemophilus*. Por conseguinte, torna-se muito importante o reconhecimento da SDMSD e de outras formas de infecção por PCV-2 (tremor congênito suíno e síndrome da nefropatia e da dermatite porcina), além de doenças associadas ou correlatas como a SRRP, a PNP e, até mesmo, a peste suína e a salmonelose, pois a infecção concomitante na SDMSD, em virtude da queda da imunidade, pode tornar problemático o seu reconhecimento, não obstante a histopatologia característica. Existe ainda uma grande dificuldade no implemento de métodos profiláticos e tratamento, pois atualmente não se conhece, de forma clara e inequívoca, uma forma capaz de controlar a circovirose suína de modo eficiente e nem um tratamento efetivo para essa enfermidade. No Brasil, a SDMSD foi diagnosticada em 2000, na Região Sul (Zanella & Mores 2003) e, em 2002, no Estado do Rio de Janeiro (França 2004), porém a presença de antígenos víricos de PCV-2 já foi detectada em São Paulo (Castro et al. 2003) e Minas Gerais (Pinto et al. 2003a). No Mato Grosso do Sul detectaram-se antígenos de PCV-1 (Castro et al. 2003) que, porém, não é patogênico. Apesar das dificuldades no controle da SDMSD, algumas medidas como limitação do contato suíno-suíno, evitando-se misturas de lotes (origem e idade diferentes), remoção dos animais doentes, redução na introdução de animais no rebanho (fornecedor único), implementação do vazio sanitário nas fases de maternidade e creche, uniformização dos lotes, instalação de bebedouros de modelos adequados aos leitões (Zanella et al. 2003a), segregação de classes, melhor ventilação e redução do número de animais (Deguchi & Akuzawa 1998) causam melhoria da higiene e redução do estresse dos animais podendo diminuir o grau de infecção dos suínos. Em virtude da emergência da SDMSD no Brasil, seria importante que as autoridades sanitárias desenvolvessem estratégias adequadas com o objetivo de minorar os prejuízos advindos dessa doença.

IV. REFERÊNCIAS

- Albina E., Truong C., Hutet E., Blanchard P., Carioles R., L'hospitalier R., Mahé D., Allée C., Morvan H., Amenna N., Le Dimna M., Madec F. & Jestin A. 2001. An experimental model for post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in growing piglets. *J. Comp. Pathol.* 123:292-303.
- Allan G.M. & Ellis J. 2000. Porcine circovirus: a review. *J. Vet. Diagn. Invest.* 12:3-14.
- Allan G.M., Mackie D.P., McNair J., Adair B.M. & McNulty M.S. 1994a. Production, preliminary characterization and applications of monoclonal antibodies to porcine circovirus. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 43:357-371.
- Allan G.M., McNeilly F., Foster J.C. & Adair B.M. 1994b. Infection of leucocyte cell cultures from different species with porcine circovirus. *Vet. Microbiol.* 41:267-279.
- Allan G.M., Phenix K.V., Todd D. & McNulty M.S. 1994c. Some biological and physico-chemical properties of porcine circovirus. *J. Vet. Med.* 41:17-26.
- Allan G.M., McNeilly F., Cassidy J.P., Reilly G.A.C., Adair B., Ellis W.A. & McNulty, M.S. 1995. Pathogenesis of porcine circovirus: experimental infections of colostrum deprived piglets and examination of pig foetal material. *Vet. Microbiol.* 44:49-64.
- Allan G.M., McNeilly F., Kennedy S., Daft B., Clarke E.G., Ellis J.A., Haines D.M., Meehan B.M. & Adair B.M. 1998. Isolation of porcine circovirus-like viruses from pigs with a wasting disease in the USA and Europe. *J. Vet. Diagn. Invest.* 10:3-10.
- Allan G.M., Kennedy S., McNeilly F., Foster J.C., Ellis J.A., Krakowka S.J., Meehan B.M. & Adair B.M. 1999a. Experimental reproduction of severe wasting disease by co-infection of pigs with porcine circovirus and porcine parvovirus. *J. Comp. Pathol.* 121:1-11.
- Allan G.M., McNeilly F.M., Meehan B.M., Kennedy S., Mackie D.P., Ellis J.A., Clark E.G., Espuna E., Saubi N., Riera P., Boetner A. & Charreyre C.E. 1999b. Isolation and characterization of circoviruses from pigs with wasting syndromes in Spain, Denmark and Northern Ireland. *Vet. Microbiol.* 66:115-123.
- Balasz M., Segalés J., Rosell C., Domingo M., Mankertz A., Urniza A. & Plana-Durán J. 1999. Experimental inoculation of conventional pigs with tissue homogenates from pigs with post-weaning multisystemic wasting syndrome. *J. Comp. Pathol.* 124:39-158.
- Benfield D.A., Collins J.E., Dee S.A., Halbur P.G., Joo H.S., Lager K.M., Mengeling W.L., Murtaugh M.P., Rossow K.D., Stevenson G.W. & Zimmerman J.J. 2004. Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome, p.201-276. In: Straw B.E.S., D'allaire S., Mengeling W.L. & Taylor D.J. (ed.) *Diseases of Swine*. 8th ed. Iowa State University Press, Ames.
- Biagini P. 2004. Human circoviruses. *Vet. Microbiol.* 98:95-101.
- Bogdan J., West K., Clark E., Konoby C., Haines D., Allan G.M., McNeilly F., Meehan B., Krakowka S. & Ellis J.A. 2001. Association of porcine circovirus 2 with reproductive failure in pigs: a retrospective study. *Can. Vet. J.* 42(7):548-550.
- Bolin S.R., Stoffregen W.C., Nayar G.P. & Hamel A.L. 2001. Postweaning multisystemic wasting syndrome induced after experimental inoculation of cesarean-derived, colostrum-deprived piglets with type 2 porcine circovirus. *J. Vet. Diagn. Invest.* 13:185-194. (Cit. Segalés 2003)
- Bukh H.J., Blab I. & Tischer I. 1988. Replication of negative strand DNA of single-stranded porcine circovirus genome, p.54. In: Joint Meeting of Section Virologie and Virus Group, Soc. Gen. Microbiol., Abstr. p.54. (Cit. Lukert & Allan 1999)
- Calsamiglia M., Segalés J., Quintana J., Rosell C. & Domingo M. 2002. Detection of porcine circovirus types 1 and 2 in serum and tissue samples of pigs with and without postweaning multisystemic wasting syndrome. *J. Clin. Microbiol.* 40(5):1848-1850.
- Cariolet R., Blanchard P., Ledimma M., Mahé D., Jolly J.P., Boissésion C., Truong C., Ecobichon P., Madec F. & Jestin, A. 2001a. Experimental infection of pregnant SPF sows with PCV2 through tracheal and muscular routes. *Proc. Europ. Soc. Vet. Virology, PMWS*, p.128. (Cit. Segalés et al. 2004)
- Cariolet R., Blanchard P., Ledimma M., Mahé D., Keranflec'h A., Julou P., Beaurepaire B., De Boissésion C., Truong C. & Jestin A. 2001b. Consequences of PCV2 experimental infection of non immune SPF sows using the intra uterine route. *Proc. Europ. Soc. Vet. Virology, PMWS*, p.129. (Cit. Segalés et al. 2004)

- Castro A.M.M.G., Ruiz V.L.A., Castro Jr F.G., Bersano J.G., Moreno A.M. & Cortez, A. 2003. Detecção e diferenciação de circovírus suíno tipo 1 e 2 (PCV-1 e PCV-2) em suínos nas fases de creche e crescimento/terminação em diferentes Estados brasileiros e em suínos do Estado de São Paulo. Anais 11^o Congr. Bras. Vet. Especialistas em Suínos, Goiânia, p.107-108. Embrapa Suínos e Aves, Concórdia.
- Chianini F., Majó N., Segalés J., Dominguez M. & Domingo M. 2003. Immunohistochemical characterization of PCV2 associate lesions in lymphoid and non-lymphoid tissues of pigs with natural postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). *Vet. Immunol. Immunopathol.* 94:63-75.
- Choi C., Chae C. & Clark E.G. 2000. Porcine postweaning multisystemic wasting syndrome in Korean pig: detection of porcine circovirus 2 infection by immunohistochemistry and polymerase chain reaction. *J. Vet. Diagn. Invest.* 12:151-153.
- Choi C., Kim J., Kang I.J. & Chae, C. 2002. Concurrent outbreak of PMWS and PDNS in a herd of pigs in Korea. *Vet. Rec.* 151:484-485.
- Clark, E.G. 1997. Post-weaning multisystemic wasting syndrome. *Proc. Am. Assoc. Swine Pract.* 28:499-501.
- Darwich L., Segalés J., Domingo M. & Mateu E. 2002. Changes in CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺, CD8⁺, and immunoglobulin M-Positive peripheral blood mononuclear cells of postweaning multisystemic wasting syndrome-affected pigs and age-matched uninfected wasted and healthy pigs correlate with lesions and Porcine Circovirus Type 2 load in lymphoid tissues. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 9(2):236-242.
- Darwich L., Pie S., Rovira A., Segalés J., Domingo M., Oswald I.P. & Mateu E. 2003. Cytokine mRNA expression profiles in lymphoid tissues of pigs naturally affected by postweaning multisystemic wasting syndrome. *J. Gen. Virol.* 84:2117-2125.
- Darwich L., Segalés J. & Mateu E. 2004. Pathogenesis of postweaning multisystemic wasting syndrome caused by Porcine circovirus 2: na immune riddle. *Arch. Virol.* 149(5):857-874.
- Davidson F., MacDonald D., Mokili J.L., Prescott L.E., Graham S. & Simmonds P. 1999. Early acquisition of TT virus (TTV) in an area endemic for TTV infection. *J. Infect. Dis.* 179:1070-1076.
- Deguchi E. & Akuzawa M. 1998. Effects of fighting after grouping on plasma cortisol concentration and lymphocytes blastogenesis of peripheral blood mononuclear cells induced by mitogens in piglets. *J. Vet. Med. Sci.* 60:149-153.
- Drolet R., Thibault S., D'allaire S., Thompson J. & Done S. 1999. Porcine dermatitis and nephropathy syndrome (PDNS): an overview of the disease. *Swine Hlth Prod.* 6:283-285.
- Drolet R., Larochelle R., Morin M., Delisle B. & Magar R. 2003. Detection rates of porcine reproductive and respiratory syndrome virus, Porcine Circovirus Type 2, and Swine Influenza Virus in porcine proliferative and necrotizing pneumonia. *Vet. Pathol.* 40:143-148.
- Dulac G.C. & Afshar A. 1989. Porcine circovirus antigens in PK-15 cell line (ATCC CCL-33) and evidence of antibodies to circovirus in Canadian pigs. *Can. J. Vet. Res.* 53:431-433.
- Duran C.O., Ramos-Vara J. & Render J.A. 1997. Porcine dermatitis and nephropathy syndrome: a new condition to include in the differential diagnosis list for skin discolouration in swine. *Swine Hlth Prod.* 5(6):241-244. (Cit. Harding 2004)
- Edwards S. & Sands J.J. 1994. Evidence of circovirus infection in British pigs. *Vet. Rec.* 134:680-681.
- Edwards M.J. & Mulley R.C. 1999. Genetic, developmental, and neoplastic diseases, p.695-721. In: Straw B.E., D'allaire S., Mengeling W.L. & Taylor D.J. (ed.) *Diseases of Swine*. 8th ed. Iowa State University Press, Ames. (Cit. Segalés et al. 2004)
- Ellis J.A., Hassard L., Clark E., Harding J., Allan G.M., Willson P., Strokappe J., Martin K., McNeilly F., Meehan B., Todd D. & Haines D. 1998. Isolation of circovirus from lesions of pigs with postweaning multisystemic wasting syndrome. *Can. Vet. J.* 39(1):44-51.
- Fenaux M., Halbur P.G., Gill M., Toth T.E. & Meng X.J. 2000. Genetic characterization of type 2 porcine circovirus (PCV-2) from pigs with postweaning multisystemic wasting syndrome in different geographic regions of North America and development of a differential PCR-restriction fragment length polymorphism assay to detect and differentiate between infections with PCV-1 and PCV-2. *J. Clin. Microbiol.* 38(7):2494-2503.
- Fenaux M., Halbur P.G., Haqshenas G., Royer R., Thomas P., Nawagitgul P., Gill M., Toth T.E. & Meng X.J. 2002. Cloned genomic DNA of type 2 porcine circovirus is infectious when injected directly into the liver and lymph nodes of pigs: characterization of clinical disease, virus distribution, and pathologic lesions. *J. Virol.* 76(2):541-551.
- Fernandes L.T., Ciacci-Zanella J.R., Trombetta C., Schiochet M.F. & Kramer B. 2003a. Estudo da transmissão horizontal de circovírus suíno tipo 2 (PCV2) entre suínos. Anais 11^o Congr. Bras. Vet. Especialistas em Suínos, Goiânia, p.93-94. Embrapa Suínos e Aves, Concórdia.
- Fernandes L.T., Ciacci-Zanella J.R., Trombetta C., Sobestiansky J., Oliveira S. & Brito L.A.B. 2003b. Avaliação da patogenicidade do circovírus suíno tipo 2 (PCV2) isolado no Estado de Santa Catarina através de coinfecção experimental com parvovírus suíno. Anais 11^o Congr. Bras. Vet. Especialistas em Suínos, Goiânia, p.89-90. Embrapa Suínos e Aves, Concórdia.
- França T.N. 2004. Surto de Circovirose (Síndrome Definhante Multissistêmica de Suínos Desmamados) no Estado do Rio de Janeiro. Tese de doutorado, Univ. Fed. Rural do Rio de Janeiro. 110p.
- França T.N., Peixoto P.V., Brito M.F., Driemeier D., Mores N. & Zanella J. 2005. Surto de Circovirose (Síndrome Definhante Multissistêmica de Suínos Desmamados) no Estado do Rio de Janeiro. *Pesq. Vet. Bras.* 25(1):39-53.
- Gallian P., Biagini P., Attoui H., Cantaloube J.F., Dussol B., Berland Y., Micco P. & Lamballerie X. 2002. High genetic diversity revealed by the study of TLMV infection in French hemodialysis patiente. *J. Med. Virol.* 67(4):630-635.
- Gilpin D.F., Stevenson L.S., McCullough K., Krakowka S., Meehan B.M., Mcneilly F., Foster J.C., Adair B., Welsh M. & Allan G.M. 2001. Studies on the in vitro effect of porcine circovirus type 2 infection of porcine monocyctic cells. *Proc. ssDNA Viruses of Plants, Birds, Pigs and Primates. ZOOPOLE Développement (ISPAIA), Saint-Malo, France*, p.97.
- Gilpin D.F., McCullough K., Meehan B.M., McNeilly F., McNair I., Stevenson L.S., Foster J.D., Ellis J.A., Krakowka S., Adair B.M. & Allan G.M. 2003. In vitro studies on the infection and replication of porcine circovirus type 2 in cells of the porcine immune system. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 94:149-161.
- Girard C., Morin M. & Elazhary Y. 1992. Experimentally induced porcine proliferative and necrotizing pneumonia. *Vet. Rec.* 130:206-207. (Cit. Harding 2004)
- Gresham A., Giles N. & Weaver J. 2000. PMWS and porcine dermatitis nephropathy syndrome in Great Britain. *Vet. Rec.* 147:115. (Cit. Harding 2004)
- Harding J.C.S. 1997. Post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS): preliminary epidemiology and clinical presentation. *Proc. 28th Annu. Meet. Am. Assoc. Swine Practitioners, Quebec City, Canada*, p.503.
- Harding J.C.S. 2004. The clinical expression and emergence of porcine circovirus 2. *Vet. Microbiol.* 98(2):131-135.
- Harding J.C.S., Clark E.G., Strokappe J.H., Willson P.I. & Ellis J.A. 1998. Postweaning multisystemic wasting syndrome: epidemiological and clinical presentation. *Swine Hlth Prod.* 6:249-254.
- Harms P.A. & Sorden S.D. 2000. Porcine circovirus-associated pneumonia. *Proc. 16th IPVS on PMWS: a new emerging disease of swine*, p.33-37. (Cit. Segalés et al. 2004)
- Harms P.A., Sorden S.D., Halbur P.G., Bolin S.R., Lager K.M., Morozov I. & Paul P.S. 2001. Experimental reproduction of severe disease in CD/CD pigs concurrently infected with type 2 porcine circovirus and porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Vet. Pathol.* 38(5):528-539.
- Hines R.K. 1994. Porcine circovirus as a cause of congenital tremors Type

- A-II proved by fulfilling Koch's postulates. Ph.D. Diss., Univ. Georgia. (Cit. Lukert & Allan 1999)
- Hines R.K. & Lukert P.D. 1994. Porcine circovirus as a cause of congenital tremors in newborn pigs. *Proc. Am. Assoc. Swine Practitioners*, Chicago, p.344-345.
- Hines R.K. & Lukert P.D. 1995. Porcine circovirus: a serological survey of swine in the United States. *Swine Hlth Prod.* 3(2):71-73.
- Horner G.W. 1991. Pig circovirus antibodies present in New Zealand pigs. *Surveillance*, Wellington, 18(5):23.
- Iso K., Suzuki Y. & Takayama M. 2001. Mother-to-infant transmission of TT virus in Japan. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 75:11-19.
- Janke B. 2000. Case report: porcine circovirus as a cause of reproductive problems. *Proc. Iowa Vet. Med. Assoc.*, Ames, p.101. (Cit. Harding 2004)
- Jolie R., Runnels P. & McGavin D. 2000. Post-weaning multisystemic wasting syndrome in a group of caesarian derived colostrums deprived pigs. *Proc. 16 th Int. Pig Vet. Soc. Congr.* (Cit. Harding 2004)
- Kennedy S., Segalés J., Rovira A., Scholes S., Domingo M., Moffett D., Meehan B., O'Neill, R., McNeilly F. & Allan G.M. 2003. Absence of evidence of porcine circovirus infection in piglets with congenital tremors. *J. Vet. Diagn. Invest.* 15(2):151-156.
- Kiatipattanasakul-Banlunara W., Tantilertcharoen R., Suzuki K., Albarenque S.M., Thanawongnuwech R., Nakayama H. & Doi K. 2002. Detection of porcine circovirus 2 (PCV-2) DNA by nested PCR from formalina-fixed tissues of post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) pigs in Thailand. *J. Vet. Med. Sci.* 64(5):449-452.
- Kim J. & Chae C. 2003a. A comparison of the lymphocyte subpopulations of pigs experimentally infected with porcine circovirus 2 and/or parvovirus. *Vet. J.* 165:325-329.
- Kim J. & Chae C. 2003b. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 but not interleukin-8 in granulomatous lesions in lymph nodes from pigs with naturally occurring postweaning multisystemic wasting syndrome. *Vet. Pathol.* 40:181-186.
- Kim J. & Chae C. 2003c. Optimal enhancement of in situ hybridization for the detection of porcine circovirus 2 in formalin-fixed, paraffin-wax-embedded tissues using a combined pretreatment of thermocycler and proteinase K. *Res. Vet. Sci.* 74:235-240.
- Kim J. & Chae C. 2004. Concurrent presence of porcine circovirus type 2 and porcine parvovirus in retrospective cases of exsudative dermatitis in pigs. *Vet. J.* 167:104-106.
- Kim J., Han D.U., Choi C. & Chae C. 2001. Differentiation of porcine circovirus PCV-1 and PCV-2 in boar semen using a multiplex nested polymerase chain reaction. *J. Virol. Methods* 98(1):25-32.
- Kim J., Chung H.K., Jung T., Cho W.S., Choi C. & Chae C. 2002. Postweaning multisystemic wasting syndrome of pigs in Korea: prevalence, microscopic lesions and coexisting microorganisms. *J. Vet. Med. Sci.* 64(1):57-62.
- Kim J., Choi C. & Chae C. 2003. Pathogenesis of postweaning multisystemic wasting syndrome reproduced by co-infection with Korean isolates of porcine circovirus 2 and porcine parvovirus. *J. Comp. Pathol.* 128:52-59.
- Kiupel M., Stevenson G.W., Mittal S.K., Clark E.G. & Haines D.M. 1998. Circovirus-like Viral Associated Disease in weaned pigs in Indiana. *Vet. Pathol.* 35:303-307.
- Krakowka S., Ellis J.A., Meehan B., Kennedy S., McNeilly F. & Allan G.M. 2000. Viral wasting syndrome of swine: experimental reproduction of PMWS in gnotobiotics swine by co-infection with porcine circovirus-2 (PCV-2) and porcine parvovirus (PPV). *Vet. Pathol.* 37:254-263.
- Lamar C.H. 1971. Characterization of peculiar cellular structures in the spinal cord of pigs affected with myoclonia congenita. 1971. M.S.Thesis, Purdue Univ., West Lafayette.
- Larochelle R., Sauvageau R. & Magar R. 1994. Immunohistochemical detection of swine influenza virus and porcine reproductive and respiratory syndrome in porcine proliferative and necrotizing pneumonia cases from Quebec. *Can. Vet. J.* 35:513-525.
- Larochelle R., Morin M., Antaya M. & Magar R. 1999. Identification and incidence of porcine circovirus in routine field cases in Quebec as determined by PCR. *Vet. Rec.* 145:140-142.
- Larochelle R., Bielanski A., Muller P. & Magar R. 2000. PCR detection and evidence of shedding of porcine circovirus type 2 in boars semen. *J. Clin. Microbiol.* 38:4629-4632.
- Le Tallec B., Pozzi N., Blanchard P., Mahé D., Jestin A. & Guérin B. 2001. Longitudinal study of boars naturally infected by PCV2. *Proc. Europ. Soc. Vet. Virol.*, PMWS, p.120. (Cit. Segalés et al. 2004)
- Lin C.L., Kyono W., Tongson J., Chua P.K., Easa D., Yanagihara R. & Nerurkar V.R. 2000. Fecal excretion of a novel human circovirus, TT virus, in healthy children. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 7(6):960-963.
- Liu Q., Wang L., Willson P., O'Connor B., Keenlside J., Chirino-Trejo M., Meléndez R. & Babiuk L. 2002. Seroprevalence of porcine circovirus type 2 in swine populations in Canada and Costa Rica. *Can. J. Vet. Res.* 66:225-231.
- Loula T. 1991. Mystery pig disease. *Agri-Practice* 12:23-34. (Cit. Benfield et al. 1999)
- Lukert P., De Boer G.F., Dale J.L., Keese P., McNulty M.S., Randles J.W. & Tischer I. 1995. Family Circoviridae, p.166-168. In: Murphy, F. A., Fauquet, C.M., Bishop, D.H.L., Ghabrial, S.A., Jarvis, A.W., Martelli, G.P., Mayo, M.A., Summers, M.D. (ed.) *Virus Taxonomy. Classification and Nomenclature of Viruses*. 6th Rep. Int. Committee on Taxonomy of Viruses, New York.
- Lukert P.D. & Allan G.M. 1999. Porcine Circovirus, p.119-124. In: Straw B.E., D'allaire S., Mengeling W.L. & Taylor D.J. (ed.) *Disease of Swine*. 8th ed. Iowa State University Press, Ames.
- Madeç F., Eveno E., Morvan P., Hamon L., Blanchard P., Cariolet R., Amenna N., Morvan H., Truong C., Mahé D., Albina E. & Jestin A. 2000. Post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in pigs in France: clinical observations from follow-up studies on affected farms. *Livestock Prod. Sci.* 63:223-233.
- Maes D. 1997. Descriptive epidemiological aspects of the seroprevalence of five respiratory disease agents in slaughter pigs from fattening herds. *Epidemiol. Santé Anim.* 31:31-32. (Cit. Benfield et al. 1999)
- Magar R., Larochelle R., Robinson Y. & Dubuer C. 1993. Immunohistochemical detection of porcine reproductive and respiratory syndrome virus using colloidal gold. *Can. J. Vet. Res.* 57:300-304.
- Magar R., Carman S., Thomson G. & Larochelle R. 1994. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus identification in proliferative and necrotizing pneumonia cases from Ontario. *Can. Vet. J.* 35:523-524.
- Magar R., Robinson Y., Dubuc C. & Larochelle R. 1995. Isolation and experimental oral transmission in pigs of a porcine reproductive and respiratory syndrome virus isolate, p.139-144. In: Talbot P.J. & Levy G.A. (ed.) *Corona and Related Viruses*. Plenum Press, New York.
- Magar R., Larochelle R., Thibault S. & Lamontagne L. 2000. Experimental transmission of porcine circovirus type 2 (PCV2) in weaned pigs: a sequential study. *J. Comp. Pathol.* 123(4):258-269.
- McNeilly F., Kennedy S., Moffett D., Meehan B.M., Foster J.C., Clarke E.G., Ellis J.A., Haines D.M., Adair B.M. & Allan G.M. 1999. A comparison of in situ hybridization and immunohistochemistry for the detection of a new porcine circovirus in formalin-fixed tissues from pigs with post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). *J. Virol. Methods* 80(2):123-128.
- Meehan B.M., Creelan J.L., McNulty M.S. & Todd D. 1997. Sequence of porcine circovirus DNA: affinities with plant circoviruses. *J. Gen. Virol.* 78:221-227. (Cit. Allan et al. 1999)
- Meehan B.M., McNeilly F., Todd D., Kennedy S., Jewhurst V.A., Ellis J.A., Hassard L.E., Clark E.G., Haines D.M. & Allan G.M. 1998. Characterization of novel circovirus DNAs associated with wasting syndromes in pigs. *J. Gen. Virol.* 79:2171-2179.
- Moen E.M., Huang L. & Grinde B. 2002. Molecular epidemiology of TTV-like mini virus in Norway. *Archs Virol.* 147(1):181-185.

- Molnár T., Glavits R., Szeredi L. & Dan A. 2002. Occurrence of porcine dermatitis and nephropathy syndrome in Hungary. *Acta Vet. Hung.* 50(1):5-16.
- Mori M., Sato K., Akachi A., Asahi S., Taniguchi S. & Narita M. 2000. Retrospective study of porcine circovirus 2 infection in Japan: seven cases in 1989. *Vet. Pathol.* 37(6):667-669.
- Morin M., Girard C., Elazhary Y., Fajardo R., Drolet R. & Lagacé A. 1990. Severe proliferative and necrotizing pneumonia in pigs: a newly recognized disease. *Can. Vet. J.* 31:837-839.
- Morozov I., Sirinarumitr T., Sorden S.D., Halbur P.G., Morgan M.K., Yoon K.J. & Paul P.S. 1998. Detection of a novel strain of porcine circovirus in pigs with postweaning multisystemic wasting syndrome. *J. Clin. Microbiol.* 36(9):2535-2541.
- Nawagitgul P., Morozov I., Bolin S.R., Harms P.A., Sorden S.D. & Paul P.S. 2000. Open reading frame 2 of porcine circovirus type 2 encodes a major capsid protein. *J. Gen. Virol.* 81:2281-2287.
- Nielsen J., Vincent I.E., Botner A., Ladekjaer-Mikkelsen A.S., Allan G.M., Summerfield A. & McCullough K.C. 2003. Association of lymphopenia with porcine circovirus type 2 induced postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). *Vet. Immunol. Immunopathol.* 92:97-111.
- Nishizawa T., Okamoto H., Konishi K., Yoshizawa H., Miyakawa Y. & Mayumi M. 1997. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 241:92-97.
- Nunez A., McNeilly F., Perea A., Sanchez-Cordon P.J., Huerta B., Allan G.M. & Carrasco L. 2003. Coinfection by *Cryptosporidium parvum* and porcine circovirus type 2 in weaned pigs. *J. Vet. Med. B, Infect. Dis. Vet. Publ. Hlth* 50(5):255-258.
- O'Connor B., Gauvreau H., West K., Bogdan J., Ayroud M., Clark E.G., Konoby C., Allan G.M. & Ellis J.A. 2001. Multiple porcine circovirus 2 associated abortion and reproductive failure in a multiple-site swine production unit. *Can. Vet. J.* 42:551-553. (Cit. Harding 2004)
- Ohlinger V.F., Schmidt U. & Pesch S. 2000. Studies on pathogenic aspects of the post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). *Proc. 16th Int. Pig Vet. Soc. Congr.* (Cit. Segalés et al. 2004)
- Onuki A., Abe K., Togashi K., Kawashima K., Taneichi A. & Tsunemitsu H. 1999. Detection of porcine circovirus from lesions of a pig with wasting disease in Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 61(10):1119-1123.
- Pensaert M.B., Sánchez R.E. & Nauwynck H.J. 2001. Transmission of porcine circovirus type 2 from the sow to the litter. *Proc. Europ. Soc. Vet. Virol., PMWS*, p.84-85. (Cit. Segalés et al. 2004)
- Pescador C.A., Rozza D.B., Zlotowski P., Borowski S.M., Barcellos D.E. & Driemeier D. 2003. Principais lesões histopatológicas associadas a circovirose em suínos das fases de crescimento e terminação em rebanhos suínos do Rio Grande do Sul. *Anais 11th Congr. Bras. Vet. Especialistas em Suínos, Goiânia*, p.105-106. Embrapa Suínos e Aves, Concórdia.
- Pesch S., Schmidt U. & Ohlinger V.F. 2000. Proliferative necrotizing pneumonia (PNP) is a result of coinfection with porcine reproductive and respiratory disease virus (PRRSV) and porcine circovirus type 2 (PCV2). *Proc. 16th Int. Pig Vet. Soc. Congr.*, p.581. (Cit. Darwich et al. 2004)
- Pinto F.F., Lobatto Z.I.P., Nascimento E.F., Rocha M.A. & Barbosa C.N. 2003a. Detecção do circovírus suíno 2 (PCV-2) em tecidos coletados de suínos do Estado de Minas Gerais utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR). *Anais 11º Congr. Bras. Vet. Especialistas em Suínos, Goiânia*, p.105-106. Embrapa de Suínos e Aves, Concórdia.
- Pinto F.F., Lobato Z.I.P., Nascimento E.F., Rocha M.A. & Barbosa C.N. 2003b. Influência do processamento tecidual na detecção do circovírus suíno tipo 2 (PCV-2) utilizando a técnica de PCR. *Anais 11º Congr. Bras. Vet. Especialistas em Suínos, Goiânia*, p.103-104. Embrapa Suínos e Aves, Concórdia.
- Plagemann P.G.W. 1996. Lactate dehydrogenase-elevating virus and related viruses, p.1105-1120. In: Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M. et al. (ed.) *Fields Virology*. 3rd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia. (Cit. Benfield et al. 1999)
- Prescott L.E. & Simmonds P. 1998. Global distribution of transfusion-transmitted virus. *N. Engl. J. Med.* 339:776-777.
- Quintana J., Segalés J., Rosell C., Calsamiglia M., Rodriguez-Arrijoja G.M., Chianini F., Folch J.M., Maldonado J., Canal M., Plana-Durán J. & Domingo M. 2001. Clinical and pathological observations on pigs with postweaning multisystemic wasting syndrome. *Vet. Rec.* 149:357-361.
- Ritchie B.V.V., Niagro F.D., Luckert P.D., Steffens W.L. & Latimer K.S. 1989. Characterization of a new virus from cockatoos with psittacine beak and feather disease. *Virology* 171:83-88.
- Rosell C., Segalés J., Plana-Durán J., Balasch M., Rodriguez-Arrijoja G.M., Kennedy S., Allan G.M., McNeilly F., Latimer K.S. & Domingo M. 1999. Pathological, immunohistochemical, and in-situ hybridization studies of natural cases of postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in pigs. *J. Comp. Pathol.* 120(1):59-78.
- Rosell C., Segales J. & Domingo M. 2000. Hepatitis and staging of hepatic damage in pigs naturally infected with porcine circovirus type 2. *Vet. Pathol.* 37(6):687-692.
- Rovira A., Balasch M., Segalés J., García L., Plana-Durán J., Rosell C., Ellerbrok H., Mankertz A. & Domingo M. 2002. Experimental inoculation of conventional pigs with porcine reproductive and respiratory syndrome virus and Porcine Circovirus 2. *J. Virol.* 76(7):3232-3239.
- Sánchez, R.E., Meerts, P., Nauwinck, H.J., Pensaert, M.B. 2003. Change of porcine circovirus 2 target cells in pigs during development from fetal to early postnatal life. *Vet. Microbiol.* 95:15-25.
- Sanford S.E. PCV2-related reproductive failure in start-up herds. 2002. *Proc. 17th Int. Pig Vet. Soc. Congr.*, p.P1. (Cit. Segalés et al. 2004)
- Saoulidis K., Kyriakis S.C., Kennedy S., Lekkas S., Miliotis Ch.C., Allan G.M., Balkamos G.C. & Papoutsis P.A. 2002. First report of post-weaning multisystemic wasting syndrome and porcine dermatitis and nephropathy syndrome in pigs in Greece. *J. Vet. Med. B, Infect Dis. Vet. Publ. Hlth* 49(4):202-205.
- Sarli G., Mandrioli L., Laurenti J., Sidoli L., Cerati C., Rolla G. & Marcato P.S. 2001. Immunohistochemical characterization of the lymph node reaction in pig post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). *Vet. Immunol. Immunopathol.* 83(1-2):53-67.
- Sarradell J., Perez A.M., Andrada M., Rodriguez F., Fernandes A. & Segalés J. 2002. PMWS in Argentina. *Vet. Rec., Letters*, 9:323.
- Kim J. & Chae C. 2004. Concurrent presence of porcine circovirus type 2 and porcine parvovirus in retrospective cases of exsudative epidermitis in pigs. *Vet. J.* 167:104-106.
- Segalés J. & Domingo M. 2002. Postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in pigs. A review. *Vet. Quart.* 24:109-124.
- Segalés J., Sitjar M., Domingo M., Dee S., Del Pozo M., Noval R., Sacristan C., De Las Heras A., Ferro A. & Latimer K.S. 1997. First report of post-weaning multisystemic wasting syndrome in pig in Spain. *Vet. Rec.* 141:600-601.
- Segalés J., Piella J., Marco E., Mateu-De-Antonio E.M., Espunã E. & Domingo M. 1998. Porcine dermatitis and nephropathy syndrome in Spain. *Vet. Rec.* 142:483-486.
- Segalés J., Pastor J., Cuenca R. & Domingo M. 2000. Haematological parameters in postweaning multisystemic syndrome affected pigs. *Vet. Rec.* 146:675-676.
- Segalés J., Piñeiro C., Lampreave F., Nofrarías M., Andrés M., Morales J. & Domingo M. 2003. Acute phase protein concentration are increased in serum of postweaning multisystemic wasting syndrome naturally affected pigs. *Proc. 4th Europ. Colloquium on Acute Phase Proteins, Segovia, Spain*, p.113.
- Segalés J., Rosell C. & Domingo M. 2004. Pathological findings associated with naturally acquired porcine circovirus type 2 associated disease. *Vet. Microbiol.* 98:137-149.
- Shibahara T., Sato K., Ishikawa Y. & Kadota L. 2000. Porcine circovirus induces B lymphocyte depletion in pigs with wasting disease. *J. Vet. Med. Sci.* 62:1125-1131.

- Shibata I., Okuga Y., Yazawa S., Ono M., Sasaki T., Itagaki M., Nakajima N., Okabe Y. & Hidejima I. 2003. PCR detection of porcine circovirus type 2 DNA in whole blood, serum, oropharyngeal swab, and feces from experimentally infected pigs and field cases. *J. Vet. Med. Sci.* 65(3):405-408.
- Sirinarumitr T., Morozov I., Nawagitgul P., Sourden S.D., Harms P.A. & Paul P.S. 2000. Utilization of a rate enhancement hybridization buffer system for rapid in situ tissues of pigs with postweaning multisystemic wasting syndrome. *J. Vet. Diagn. Invest.* 12(6):562-565.
- Smith W.J., Thomson J.R. & Done S. 1993. Dermatitis/nephropathy syndrome of pigs. *Vet. Rec.* 132:47. (Cit. Segalés et al. 2004)
- Smyth J.A. & Carrol B.P. 1995. Circovirus infection in European racing pigeons. *Vet. Rec.* 136:173-174.
- Sorden S.D. 2000. Update on porcine circovirus and post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). *Swine Hlth Prod.* 8:133-136.
- Sorden S.D., Harms P.A., Nawagitgul P., Cavanaugh D. & Paul P.S. 1999. Development of a polyclonal-antibody-based immunohistochemical method for the detection of type 2 porcine circovirus in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *J. Vet. Diagn. Invest.* 11(6):528-530.
- Stevenson G.W., Kiupel M., Mittal M.S. & Kanitz C.L. 1999. Ultrastructure of porcine circovirus in persistently infected PK-15 cells. *Vet. Pathol.* 36:368-378. (Cit. Choi et al. 2002a)
- Stevenson G.W., Kiupel M., Mittal S.K., Choi J., Latimer K.S. & Kanitz C.L. 2001. Tissue distribution and genetic typing of porcine circoviruses in pigs with naturally occurring congenital tremors. *J. Vet. Diagn. Invest.* 13:57-62.
- Takahashi K., Hoshino H., Ohta Y., Yoshida N. & Mishiro S. 1998. Very high prevalence of TT virus (TTV) infection in general population of Japan revealed by a new set of PCR primers. *Hepatology Res.* 12:233-239.
- Takahashi K., Iwasa Y., Hijikata M. & Mishiro S. 2000. Identification of a new human DNA virus (TTV-like minivirus, TLMV) intermediately related to TT virus and chicken anemia virus. *Archs Virol.* 145:979-993.
- Thacker B. & Thacker E. 2000. The PRDC battle continues. *Pig Prog.*, p.16-18. (Cit. Segalés et al. 2004)
- Thomson J.R., MacIntyre N., Henderson L.E.A. & Meikle C.S. 2001. Detection of *Pasteurella multocida* in pigs with porcine dermatitis and nephropathy syndrome. *Vet. Rec.* 149:412-417.
- Tischer I., Rasch R. & Tochtermann G. 1974. Characterization of papovirus and picornavirus-like particles in permanent pig kidney cell lines. *Zbl. Bakteriol., Parasitenkunde, Infektionskrankh. Hyg., Med. Mikrobiol. Parasitol., Reihe A*, 226(2):153-167.
- Tischer I., Gelderblom H., Vettermann W. & Koch M.A. 1982. A very small porcine virus with circular single-stranded DNA. *Nature* 295:64-66.
- Tischer I., Mielsch W., Wolff D., Vagt M. & Griem W. 1986. Studies on epidemiology and pathogenicity of porcine circovirus. *Archs Virol.* 91(3-4):271-276.
- Tischer I., Peters D., Rasch R. & Pociuli S. 1987. Replication of porcine circovirus: induction by glucosamine and cell cycle dependence. *Archs Virol.* 96:39-57.
- Tischer I., Peters D. & Pociuli S. 1995a. Occurrence and role of an early antigen and evidence for transforming ability of porcine circovirus. *Archs Virol.* 140:1799-1816.
- Tischer I., Bode J., Timm H., Peters D., Rasch R., Pociuli S. & Gerike, E. 1995b. Presence of antibodies reactive with porcine circovirus in sera of humans, mice and cattle. *Archs Virol.* 140:1427-1439.
- Todd D. 2000. Circoviruses: immunosuppressive threats to avian species: a review. *Avian Pathol.* 29:373-394.
- Todd D. 2004. Avian circovirus diseases: lessons for the study of PMWS. *Vet. Microbiol.* 98:269-174.
- Trujano M., Iglesias G., Segalés J. & Palacios J.M. 2001. PCV-2 from emaciated pigs in Mexico. *Vet. Rec., Letters*, p.792.
- Vasconcelos H.C.F., Menezes M.E. & Niel C. 2001. TT virus infection in children and adults who visited a general hospital in the South of Brazil for routine procedure. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de J.*, 96(4):519-522.
- Vincent I.E., Carrasco C.P., Herrmann B., Meehan B., Allan G.M., Summerfield A. & McCullough K.C. 2003. Dendritic cells: a Trojan horse for porcine circovirus type 2? *Proc. 4th Int. Symp. Emerging and Re-Emerging Pig Diseases*, University of Parma, Rome, p.157.
- Wellenberg G.J., Pesch S., Berndsen F.W., Steverink P.J.G.M., Hunneman W., Vorst T.J.K., Peperkamp N.H.M.T., Ohlinger V.F., Schippers R., Oirschot J.T. & Jong M.F. 2000. Isolation and characterization of porcine circovirus type 2 from pigs showing signs of post-weaning multisystemic wasting syndrome in The Netherlands. *Vet. Quart.* 22:167-172.
- West K.H., Bystrom J.M., Wojnarowicz C., Shantz N., Jacobson M., Allan G.M., Haines D.M., Clark E.G., Krakowka S., McNeilly F., Konoby C., Martin K. & Ellis J.A. 1999. Myocarditis and abortion associated with intrauterine infection of sows with porcine circovirus 2. *J. Vet. Diagn. Invest.* 11(6):530-532.
- White M. & Higgins R.J. 1993. Dermatitis nephropathy syndrome of pigs. *Vet. Rec.* 132:199. (Cit. Harding 2004)
- Zanella J.R.C. & Morés N. 2003. Diagnosis of post-weaning multisystemic wasting syndrome in pigs in Brazil caused by porcine circovirus. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 55(5):522-527.
- Zanella J.R.C., Morés N. & Amaral A.L. 2003a. Acompanhamento de um surto de circovirose suína em granja produtora de leitões. *Anais 11º Congr. Bras. Vet. Especialistas em Suínos, Goiânia, v.2*, p.99-100. Embrapa Suínos e Aves, Concórdia.
- Zanella J.R.C., Morés N., Fernandes L.T., Bassi S.S., Trombetta C. & Schiochet M.F. 2003b. Ocorrência de circovírus suíno tipo 2 (PCV2) em suínos ou materiais com suspeita clínica de síndrome da refugagem multissistêmica (SRM) enviados para diagnóstico. *Anais 11º Congr. Bras. Vet. Especialistas em Suínos, Goiânia, v.2*, p.95-96. Embrapa Suínos e Aves, Concórdia.