

## Scientific Electronic Archives

Issue ID: Sci. Elec. Arch. 9:5 (2016)

November 2016

Article link

<http://www.seasinop.com.br/revista/index.php?journal=SEA&page=article&op=view&path%5B%5D=283&path%5B%5D=pdf>

Included in DOAJ, AGRIS, Latindex, Journal TOCs, CORE, Discursio Open Science, Science Gate, GFAR, CIARDRING, Academic Journals Database and NTHRYS Technologies, Portal de Periódicos CAPES.



## Herpesvíroses em primatas não humanos

### Herpesvirus in non-human primates

C. Calderon, A. Moreira, E. S. Marquez, M. F. R. Cruz, J. R. Dell Antonio

Universidade Federal de Mato Grosso - Campus Sinop

**Author for correspondence:** [celmiracalderon@uenp.edu.br](mailto:celmiracalderon@uenp.edu.br)

**Resumo:** Diversos herpesvírus foram encontrados em diferentes espécies de primatas não-humanos causando infecções subclínicas ou brandas em seus hospedeiros naturais e infecções mais severas, quando transmitidos à outras espécies. A família dos herpesvírus é composta por três subfamílias: Alphaherpesvirinae, Betaherpesvirinae e Gammaherpesvirinae. Os herpesvírus possuem a capacidade permanecer em latência e variam na especificidade celular. Podem causar doenças vesiculares nas mucosas e doenças sistêmicas, dependendo do estado imune do hospedeiro, e suas infecções geram respostas imunes mediadas tanto por anticorpos quanto por células. Os herpesvírus podem possuir potencial zoonótico e seu diagnóstico pode ser feito através da sorologia, do isolamento do mesmo, através dos exames de PCR e histopatológico. As herpesvíroses em primatas não-humanos causam lesões vesiculares e em alguns casos, discoria. Portanto, recomenda-se sua inclusão como diagnóstico diferencial. Desta mesma forma, é de grande importância a atuação do médico veterinário ou agente de saúde pública para tomada de medidas profiláticas e terapêuticas.

Palavras-chave: herpesvírus, primatas não humanos, infecção, diagnóstico

**Abstract:** Man. topes of herpesviruses have been found in different non-human primate species causing subclinical or mild infection on its natural hosts and more severe infections, when transmitted to other species. The herpesviruses' Family is composed by three subfamilies: Alphaherpesvirinae, Betaherpesvirinae e Gammaherpesvirinae. The herpesviruses have the capacity to remain dormant and vary its cell specificity. They can cause systemic and vesicular diseases on mucosae, depending on the hosts' immune system, and its infections cause as much antibody as cell immune-mediated responses. The herpesviruses can present zoonotic potential and its diagnose can be done through sorology, virus isolation, PCR and histopathological exams. The herpesvirus in non-human primates cause vesicular lesions and in some cases, dyscoria. Therefore, the inclusion of herpesvirus as differential diagnosis is recommended. In the same way, the professional performance of veterinarians or public health agents are very important for prophylactic and therapy measures.

Keywords: herpesvirus, non-human primates, disease, infection, diagnose.

### Introdução

Diversos herpesvírus foram identificados em várias espécies de primatas não humanos, causando infecção branda ou inaparente em seus hospedeiros naturais, porém alguns estão associados à doença grave quando transmitido para outras espécies (MA TZ-RENSING et al., 2003)

Segundo Fenner et al. (1992) já foi possível caracterizar diversos herpesvirus procedentes de insetos, répteis, anfíbios e de inúmeras espécies de aves e mamíferos, até o ano de 2001, mais de 130

herpesvírus foram caracterizados, sendo 9 deles isolados de humanos (ROIZMAN; PELLETT, 2001 apud CASAGRANDE, 2007)

Os membros da família Herpesviridae são classificados de acordo com a arquitetura de seu vírion, o qual é constituído por fita linear dupla de DNA, capsídeo icosaédrico, tegumento amorfo ao redor do nucleocapsídeo e envelope, onde se localizam as glicoproteínas de superfície viral. (FENER et al., 1992).

Os herpesvírus acometem várias espécies de mamíferos causando, na maioria das vezes, lesões vesiculares em mucosas, e em menor frequência, dependendo do estado imunológico do animal e do tipo de herpesvírus infectante, também são capazes de causar doença sistêmica (SETZER, 2007). Todos herpesvírus possuem capacidade de latência, porém há variação na especificidade celular. De acordo com esta e outras características biológicas e com sua sequência de DNA, a família Herpesviridae é dividida em 3 subfamílias: Alphaherpesvirinae, Betaherpesvirinae e Gammaherpesvirinae (FENER et al., 1992).

Os membros da subfamília Alphaherpesvirinae possuem ampla faixa de hospedeiros, rápido ciclo replicativo (*in vivo* e *in vitro*) e afinidade por células epiteliais, além de causar necrose devido a sua ação citolítica (JONES; HUNT; KING, 2000).

Após recuperação do hospedeiro, estes herpesvírus permanecem latentes, principalmente em gânglios sensoriais do hospedeiro, podendo haver infecção recorrente (KING, 2001).

Em hospedeiros naturais, os alphaherpesvírus geralmente provocam doença aguda autolimitante, sendo considerados bastante patogênicos em outros hospedeiros (CARLSON et al., 1997).

A subfamília Betaherpesvirinae, ou Citomegalovíroses, possui apenas um gênero, *Citomegalovirus* que afeta primatas, sendo a doença e a infecção restritas ao hospedeiro natural (FENER et al., 1992).

Os vírus desse gênero apresentam longo período replicativo e provocam citomegalia (aumento do núcleo e do citoplasma celular) nas células infectadas do hospedeiro (FENER et al., 1992).

A recuperação é seguida de infecção latente, assim como ocorre com os alphaherpesvírus, e é comum a ocorrência de infecções recorrentes. Nos casos de latência o vírus permanece nas glândulas secretoras, órgãos linfoides, rins e outros tecidos (JONES; HUNT; KING, 2000).

Os membros da subfamília Gammaherpesvirinae possuem número limitado de hospedeiros, geralmente à família ou ordem à qual pertence seu hospedeiro natural (KING, 2001), e, todos se replicam em células linfoides (linfócitos B ou T). Alguns podem causar infecção citolítica em células epiteliais e fibroblásticas (FENER et al., 1992). Os efeitos patológicos variam de infecção assintomática ao linfoma (JONES, HUNT, KING, 2000). Dois gêneros constituem essa subfamília, *Lymphocryptovirus* e *Rhadinovirus*. (KING, 2001).

As infecções por herpesvírus geram respostas imunes mediadas tanto por anticorpos quanto por células, as quais não possuem qualquer efeito sobre os vírus latentes e não evitam a sua saída para os locais de infecção, entretanto, nas infecções recorrentes, a disseminação do vírus no

epitélio está limitada as células adjacentes (FENNER et al., 1992).

Nesta revisão são abordados os mais importantes herpesvírus, descritos em primatas não humanos, segundo Verona; Pissinatti (2007), Nunes; Catão-Dias (2007), Setzer (2007), King (2001) e Jones, Hunt e King (2000).

### Contextualização e análise

#### *Herpesvirus simplex tipo 1*

O *Herpesvirus simplex tipo 1* (HSV-1) é um dos herpesvírus melhor caracterizados e transmissíveis de primatas humanos para primatas não humanos (MA TZ-RENSING et al., 2003).

Seu hospedeiro natural é o primata humano, no qual provoca doença autolimitante, geralmente localizada (JONES; HUNT; KING, 2000).

Infecção por HSV não é comum em nenhum primata não humano, sendo estes susceptíveis à ambos sorotipos (HSV-1 e *Herpesvirus simplex tipo 2*) (CASAGRANDE, 2007).

Alta morbidade e mortalidade foram observadas em primatas não humanos infectados com HSV-1, exceto em macacos-rhesus (*Macaca mullata*), macacos-de-cheiro (*Saimiri sciureus*) e babuínos amarelos (*Papio cynocephalus*), que demonstraram aparente resistência à infecção experimental (VERONA; PISSINATTI, 2007).

Além disso, em macacos cebídeos (*Cebus apella*, *C. albifrons*), gibões (*Hylobates lar*), gorilas (*Gorilla gorilla*), e chimpanzés (*Pan troglodytes*), a doença é análoga à ocorrente em humanos, sendo geralmente autolimitante (KING, 2001).

Ma tz-rensing et al. (2003) descreveram um surto de HVS-1 em *Callithrix jacchus*, no qual os animais haviam tido contato com humano infectado com HSV-1 em fase de manifestação clínica da doença, enfatizando o potencial zoonótico do agente viral. Outra evidência é descrita por Sakulwira et al. (2002), que relataram a soroprevalência de anticorpos contra HSV-1 em 28,2% dos gibões testados.

Os primatas não humanos se infectam com HSV-1 através do contato direto com saliva ou secreções de vesículas ou úlceras de humanos ou de outros primatas não humanos contaminados (LINN et al., 2006).

A infecção é caracterizada por anorexia ou hiporexia, prostração (CASAGRANDE, 2007), ulcerações orais e labiais, estomatite necrosante grave (Figura 14), dermatite ulcerativa, conjuntivite, vômitos, hiperestesia, fraqueza, incoordenação seguida de morte 2 a 7 dias após o início dos sinais clínicos (MA TZ-RENSING et al., 2003; HUEMER et al., 2002).

O *herpesvirus simplex* (HVS) apresenta neurovirulência, e capacidade de replicação, que pode resultar em quadros de encefalite que é responsável pelos sinais neurológicos observados (CASAGRANDE, 2007).

Gonzalo, Montoya, e Weller (2008) relataram discoria em macacos-danoite (*Aotus nancymae*) associada à possível infecção por herpesvírus (HSV1), visto histórico de contato dos animais com humanos contaminados, porém é necessário isolamento e caracterização viral para diagnóstico confirmatório, já que as lesões são indistinguíveis daquelas causadas por *H. platyrrhinae*.

As alterações histopatológicas incluem necrose multifocal associada à presença de corpúsculos de inclusão nuclear (Figura 15) na maioria dos tecidos e órgãos (VERONA; PISSINATI, 2007). O diagnóstico pode ser feito por isolamento viral ou sorologia (LINN et al., 2006).

O isolamento viral por cultura celular é realizado com material obtido por *swab* das lesões vesiculares e pode-se ter o resultado dentro de 24 a 48 horas (KING, 2001). A técnica de isolamento viral por PCR tem sido, atualmente, a técnica de escolha para encefalites herpéticas, detectando o vírus no líquido cefalorraquidiano (LCR) do animal (CASAGRANDE, 2007).

Não existe tratamento específico para herpesvíroses em primatas não humanos; pode-se utilizar o tratamento descrito para humanos (aciclovir), além de terapia suporte (VERONA; PISSINATI, 2007).

Casagrande (2007) relata que o tratamento com aciclovir (dose de 5mg/kg, TID, durante 10 dias) resultou em melhora clínica das úlceras e aumentou o tempo de sobrevivência dos animais, porém não evitou os óbitos dos animais testados.

Como medida preventiva pode-se utilizar equipamentos de proteção pessoal, evitando o contato direto de humanos com primatas não humanos.

Vacina viva modificada para macacos-danoite está em desenvolvimento (LINN et al., 2006).

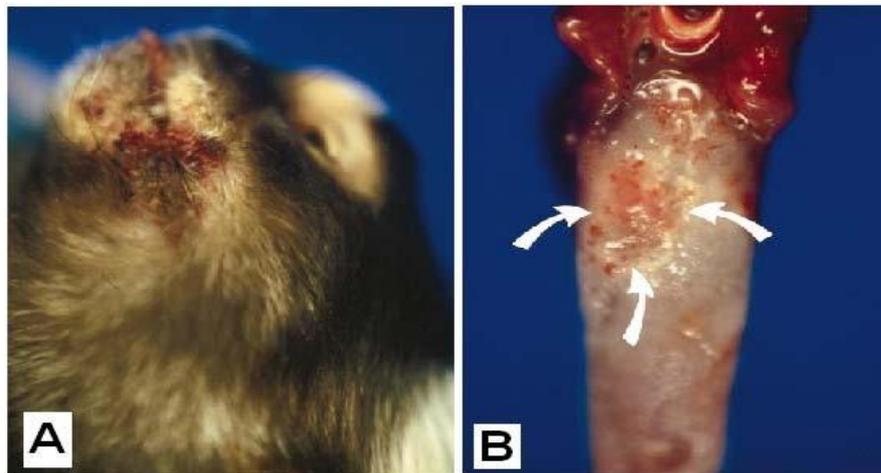
#### *Herpesvirus simiae*

O vírus mais importante que afeta primatas não humanos é o *herpesvirus simiae*, também chamado de *Cercopithecine herpesvirus-1* ou Herpes B (SETZER, 2007), que apresenta relação enzoótica ao *H. simplex* em humanos, pois é equivalente à do *H. simiae* em primatas não humanos do Velho Mundo e animais do gênero *Macaca* (CASAGRANDE, 2007).

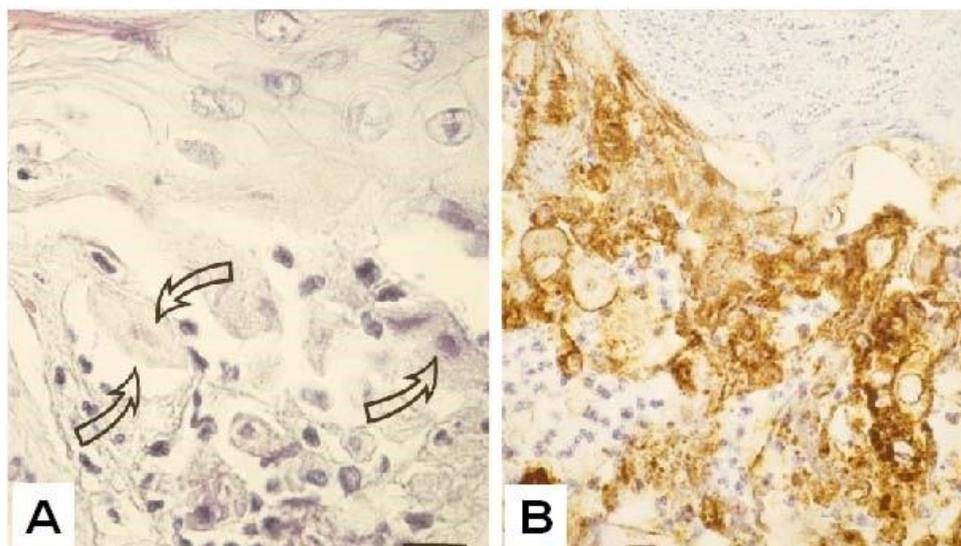
A infecção é geralmente assintomática e persistente em seus hospedeiros naturais (macacos asiáticos) e quando há manifestações clínicas são brandas e autolimitantes (HUFF; BARRY, 2003).

Em humanos e demais primatas infectados, a doença é severa e frequentemente fatal (JUNGE, 2007). Entretanto Coulibaly et al. (2004) descreveram infecção assintomática e persistente em macacos-prego (*Cebus apella*), espécie essa que normalmente cursaria com quadro clínico progressivo e fatal.

O aumento de casos de infecção acidental por *H. simiae* em humanos nas duas últimas décadas tem estimulado o interesse nessa zoonose (KING, 2001). Engel et al. (2002) estudaram funcionários responsáveis pelo manejo de primatas não humanos, bem como os próprios primatas e relataram que, aproximadamente metade dos funcionários já sofreu algum tipo de agressão por parte dos animais e que, 31 dos 38 animais (*Macaca fascicularis*) apresentaram anticorpos contra *H. simiae*, enfatizando o risco de exposição e contaminação desses funcionários ao *H. simiae*.



**Figura 14** - Alterações anatomopatológicas de um sagüi infectado com HSV-1. **A)** Lesões cutâneas severas cobertas com exsudato fibronecrotico nas junções mucocutâneas. **B)** Erosões na língua caracterizadas por glossite aguda. Fonte: MA TZ-RENSING et al.,2003



**Figura 15** - Alterações histopatológicas de um sagüi infectado com HSV-1. **A)** Demonstração histológica da língua com acantólise, paraqueratose, necrose de coagulação e inclusões intranucleares (setas). **B)** Demonstração imunohistoquímica do agente viral em lesões da língua. Fonte: MA TZ-RENSING et al.,2003

Jensen et al. (2004) corroboram a assertiva ao relatar a exposição de 25 trabalhadores, direta ou indiretamente, à fluidos corporais de um macacorhesus, soropositivo para *H. simiae*, atropelado em área urbana. Os autores atribuem esse incidente à introdução das duas espécies de primatas não humanos na ilha de Porto Rico (*M. mullata* e *Erythrocebus pata*) que disseminaram-se indevidamente em áreas onde não deveriam estar presentes, incluindo áreas urbanas. Dados esses que representam riscos para a agricultura, para a fauna indígena (competição), além da possibilidade da carreação e transmissão do *H. simiae*.

Considerando o potencial zoonótico deste vírus, todos seus hospedeiros naturais deveriam ser considerados como possíveis carreadores do mesmo, caso não haja status sorológico (VERONA; PISSINATTI, 2007).

A transmissão do *H. simiae* se dá através de mordidas, contato sexual ou fômites contaminados com secreções orais e/ou genitais oriundas de animais infectados (LEWIS; COLGIN, 2005).

As manifestações clínicas incluem vesículas nas mucosas oral e genital, que progridem para úlceras e desaparecem de 10 a 14 dias (SETZER, 2007). Infecção disseminada é relatada por Carlson et al. (1997), porém a ocorrência é deste tipo de infecção em seus hospedeiros naturais é raramente documentada.

As alterações macroscópicas principalmente observadas durante exame necroscópico são vesículas ou úlceras na face dorsal da língua e dos lábios, podendo ocorrer também estomatite, faringite, conjuntivite e esofagite (LEWIS; COLGIN, 2005).

O diagnóstico definitivo pode ser realizado através de sorologia, isolamento e identificação viral por PCR ou por exame histopatológico (SETZER, 2007). Microscopicamente, as lesões se caracterizam por degeneração balonosa das células

epiteliais que progridem para a formação de vesículas, ao redor das quais se encontram células gigantes multinucleadas. Inclusões intranucleares são bastante evidentes em infecções disseminadas e podem ainda ser observados focos necróticos em fígado, pulmão, pâncreas, cérebro, baço e linfonodos (SETZER, 2007).

Tratar animais com esta infecção não é recomendado devido ao risco que a mesma representa aos humanos, contudo pode-se prevenir novas infecções através de controle sorológico dos hospedeiros naturais, realizando quarentena na introdução de novos animais e manter espécies asiáticas e do gênero *Macaca* longe dos demais primatas, uma vez que o vírus pode ser letal para estes animais (SETZER, 2007).

#### *Herpesvirus platyrrhinae*

Também chamado de Herpesvírus T ou de *Herpesvirus tamarinus*, este agente possui diversas semelhanças com o HSV em humanos (KING, 2001). O *H. platyrrhinae* apresenta forma latente em macacos-de-cheiro e, possivelmente, também em *Cebus* spp., *Ateles* spp. e *Lagothrix* spp. (HOLMES et al., apud CASAGRANDE, 2007). Infecções naturais ou experimentais em calitriquídeos e *Aotus* spp. resultam em infecção aguda fatal com alto índice de mortalidade (KING, 2001).

A transmissão se dá por meio de contato direto com secreções orais do hospedeiro infectado e o período de incubação do *H. platyrrhinae* varia de 7 a 10 dias (LINN et al, 2006).

Em seus hospedeiros naturais, a doença clínica caracteriza-se somente por vesículas ou ulcerações orais, sem ser fatal tanto para neonatos ou para adultos (VERONA; PISSINATTI, 2007). Nas espécies susceptíveis causa prurido, ulcerações cutâneas e orais, anorexia, depressão e óbito dentro

de 2 a 3 dias após o início dos sinais clínicos (JONES; HUNT; KING, 2000).

As alterações histológicas das lesões cutâneas incluem necrose da epiderme (todas as camadas), leve paraqueratose e edema intracelular na epiderme adjacente. Também são observadas células multinucleadas contendo inclusões intranucleares dispersas e adjacentes ao foco necrótico (KING, 2001)

Nas infecções agudas, a reação inflamatória na derme pode ser mínima, consistindo somente em neutrófilos. Focos semelhantes a estes da derme podem ser observados frequentemente em mucosa oral e intestinos. Necrose multifocal é observada no fígado, baço, pulmões, rim e adrenais com proeminentes inclusões intranucleares de Cowdry tipo A e, encefalite quando presente é geralmente leve (KING, 2001).

O diagnóstico definitivo deve ser realizado através de isolamento e identificação viral, uma vez que as lesões são bastante similares às causadas por HSV (JONES; HUNT; KING, 2000)

Como medida preventiva, deve-se manter as espécies suscetíveis afastadas das carreadoras. Imunização com vacina viva em macacos da noite é efetiva, porém infecções naturais não têm sido relatadas com frequência (LINN et al., 2006).

#### *Vírus da varicela símia*

Os vírus da varicela símia (SVVs) constituem uma categoria de herpesvirus intimamente relacionados, incluindo o delta herpesvirus, o Liverpool vervet vírus, o patas vírus, entre outros (LINN et al., 2006), que causam doença altamente contagiosa em diversos primatas do Velho Mundo, resultando em altos índices de morbidade e mortalidade (GRAY, 2008).

Infecções em macacos-verde africanos, macacos-pata, macacos japoneses, macacos cinomolgus e macacos nemestrina já foram descritas.

Pelo fato desses agentes apresentarem semelhança antigênica com o vírus da varicela-zóster (VZV) humana, infecções experimentais em primatas não humanos têm sido realizadas para analisar aspectos da mesma (KING, 2001).

Acredita-se que a transmissão da infecção seja por via respiratória (LINN et al., 2006).

A doença foi clinicamente caracterizada em surtos naturais pelo aparecimento de exantema vesicular seguido de óbito com 48 horas (KING, 2001), dispneia é comumente relatada (LINN et al., 2006)

Infecção experimental em macacos-verde africanos resultou em dermatite vesicular 6 a 8 dias após a inoculação do agente, sendo que em 8 dias, antígenos virais se tornam amplamente disseminados, podendo ser demonstrados no fígado, rim, pulmão, glândula adrenal, linfonodos, baço, pele e gânglio trigêmeo (KING, 2001).

Schoeb et al. (2008) relataram infecção em 11 macacos-rhesus, onde as lesões cutâneas solucionaram-se em 3 semanas, exceto por um

animal que apresentou doença clínica caracterizada por anorexia, letargia e hemorragia nasal, além das erupções eritematosas típicas, nesse mesmo estudo observou-se que a infecção foi fatal somente em um animal, e atingiu somente 11 animais de um grupo de 75 potencialmente expostos, entretanto a razão pela qual isso ocorreu não ficou clara.

Os achados necroscópicos incluem vesículas na pele, mucosa oral e esôfago, enquanto microscopicamente corpúsculos de inclusões de Cowdry tipo A intranucleares característicos são encontrados nos tecidos adjacentes às vesículas (LINN et al., 2006).

Lesões no fígado e nos pulmões geralmente são as lesões mais severas em infecções por SVVs. O fígado apresenta necrose focal e corpúsculos de inclusão intranucleares são comumente observados nos hepatócitos circundantes à área de necrose (KING, 2001)

Necrose focal também foi observada em, baço, linfonodos, glândulas adrenais, medula óssea e trato intestinal (LINN et al., 2006).

O diagnóstico definitivo deve ser realizado através de isolamento viral e identificação viral. Achados laboratoriais em infecções experimentais consistem em trombocitopenia, acentuada leucocitose neutrofílica, aumento nos níveis séricos de ALT, AST e ureia (KING, 2001), demonstrando que análise do perfil bioquímico auxilia no diagnóstico.

Tratamentos em surtos naturais ainda não foram relatados (KING, 2001), porém protocolos com aciclovir e interferon têm sido eficazes em alguns modelos experimentais (LINN et al., 2006).

Protocolo com aciclovir (dose 100mg/kg IM ou IV, SID, durante 10 dias) inibiu viremia, erupções cutâneas e hepatite quando administrado 48 horas após inoculação intratraqueal em macacos-verde africanos, sendo que a administração por via intravenosa (IV) ocasionalmente acarreta toxicidade hepática, fato não reportado na administração intramuscular (IM) (GRAY, 2008)

Os SVVs demonstraram maior resistência ao tratamento com aciclovir que o vírus da varicela-zóster e o HSV-1 quando testados em cultura de células Vero (GRAY, 2008).

#### *Herpesvirus papionis*

O *herpesvirus papionis*, ou Agente Símio 8, (SA-8) ocorre naturalmente em babuínos e macacos-verde africanos, dos quais foi originalmente isolado a partir de seu tecido neural (KING, 2001). O SA-8, *Herpesvirus simiae* e *Herpesvirus simplex* apresentam estrutura genômica idêntica, reação cruzada e similaridades na sequência de nucleotídeos. (DESROSIERS; FALK, 1981). É transmitido por via oral ou venérea, visto que os hospedeiros liberam vírus nas secreções orais e genitais (LINN et al, 2006)

A patogenia deste agente é semelhante à do *Herpesvirus simplex* tipo 2 em humanos, podendo representar um modelo para essas infecções (KING, 2001).

Muitos indivíduos não apresentam sinais clínicos, porém pode ocorrer aparecimento de vesículas orais, genitais e cutâneas, sendo estas últimas menos frequentes; em casos ocasionalmente severos, com envolvimento vulvar, peniano e de tecidos perineais, pode-se observar também linfadenopatia inguinal (KING, 2001).

Lesões ulcerativas ou papilomatosas podem ser observadas em babuínos (LINN et al., 2006), sendo relatada inoculação experimental em babuínos jovens que resultou em infecção sistêmica com alveolite fibrinonecrotica e necrose hepática multifocal. Corpos de inclusão intranucleares idênticos aos descritos em infecções por *H. simiae* foram relatados (KING, 2001).

#### Citomegalovírus

Os citomegalovírus (CMV) causam infecção assintomática e acredita-se que esses vírus possuam estreita gama de hospedeiros entre eles humanos e muitos primatas não humanos (chimpanzés, babuínos, tamarinos, macacos verde africanos) (KING, 2001). Dentre as espécies acometidas Sakulwira et al. (2002) detectaram anticorpos contra CMV em 17,9% de um grupo de 78 gibões.

A transmissão pode ser horizontal, através do contato com secreções corporais como urina, leite, sêmen, saliva e sangue, ou vertical, sendo também relatada a transmissão interespecie e a ocorrência em animais imunocomprometidos (KING, 2001).

A infecção é geralmente assintomática, porém indivíduos imunocomprometidos podem apresentar dispneia, diarreia, melena e sinais neurológicos (LINN et al., 2006)

O diagnóstico confirmatório pode ser feito através de isolamento viral. A hibridização *in situ* frequentemente revela um número muito maior de células para ser infectadas que poderia ser antecipada nas colorações de rotina, apesar de não ser rotineiramente viável pode ser útil no diagnóstico quando houver alterações não características, como citomegalia branda (KING, 2001).

No exame histopatológico observa-se lesões pulmonares (pneumonia multifocal intersticial), citomegalia e corpúsculos de inclusão intranuclear Cowdry tipo A no septo alveolar e septo basal. Lesões similares são encontradas no fígado, baço e rim. No sistema nervoso central as lesões são multifocais, envolvendo primariamente leptomeninges e são caracterizadas por infiltrado neutrofílico, necrose e exsudato fibrinoso (KING, 2001)

Os achados microscópicos são acompanhados por inclusões virais características e frequentemente por meningoencefalite perivascular não supurativa.

Hemorragia e infiltrado neutrofílico pode ser evidente em trato gastrointestinal e todos os achados, em todos os sistemas, podem ser

acompanhados de vasculite necrosante e proliferativa (KING, 2001).

#### *Herpesvirus saimiri*

O *Herpesvirus saimiri* é o protótipo do subgrupo 2 da subfamília gammaherpesviridae e sua sequência genômica completa foi relatada em 1992 Albrecht et al. (1992).

O macaco-de-cheiro (*Saimiri sciureus*) é seu hospedeiro natural, no qual geralmente causa infecção assintomática, entretanto em outros primatas do Novo Mundo, como macacos-da-noite (*Aotus* spp.) e diversas espécies de saguis e micos, o *H. saimiri* leva a rápido desenvolvimento de linfoma maligno ou leucemia (KING, 2001)

Em primatas do Velho Mundo estudos indicam que o *H. saimiri* é oncogênico em macacos-verde africanos, mas não em *Macaca arcatoidea* e *Macaca mullata*. O *H. saimiri* demonstrou ser capaz de infectar e transformar linfócitos humanos *in vitro*, porém não há evidências que humanos possam de infectar ou desenvolver tumor como consequência da exposição a este vírus (KING, 2001).

Acredita-se que a transmissão desse agente seja através de secreções orais (LINN et al., 2006).

Grande proporção de macacos-de-cheiro selvagens está infectada com *H. saimiri*, e a maioria é soropositivo com um e meio a dois anos de idade (KING, 2001).

Em espécies susceptíveis os sinais clínicos incluem linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e leucemia (LINN et al., 2006).

O diagnóstico pode ser realizado por sorologia ou isolamento viral (LINN et al., 2006).

Os achados anatomopatológicos nas espécies susceptíveis consistem em infiltrados de linfócitos imaturos e necrose focal em órgãos de diversos sistemas (fígado, rim, baço, linfonodos e glândulas adrenais), porém em macacos-de-cheiro não foram relatadas lesões (LINN et al., 2006).

Não há tratamento específico para a infecção, porém infecções naturais em espécies susceptíveis não têm sido relatadas frequentemente (KING, 2001).

Evitar contato com secreções de macacos-de-cheiro (KING, 2001) e manter estes afastados das espécies susceptíveis, são medidas para prevenir a doença (LINN et al., 2006).

#### *Herpesvirus ateles*

O *Herpesvirus ateles* é um radhinovirus natural de macacos-aranha (*Ateles* spp.), contudo são desconhecidas as propriedades patogênicas na sua totalidade, sua estrutura genômica primária foi relatada por Albrecht no ano de 2000 e assim como o *H. saimiri*, é potente indutor de linfomas malignos em diversas espécies de primatas do Novo Mundo (KING, 2001)

A estrutura genômica do *H. ateles* é intimamente relacionada com a do *H. saimiri* e

ambos são bastante distintos da organização genômica de outros gêneros de herpesvírus (ALBRECHT et al., 1998)

Este agente foi isolado inicialmente de um jovem *Ateles* com infecção generalizada e fatal que apresentou ulcerações labiais e orais (VERONA; PISSINATI., 2007).

#### *Lymphocryptovirus*

Este gênero inclui *Epstein-Barr vírus* (EBV), *Herpesvírus pan*, *H. pongo*, *H. papio* *H. gorilla*, entre outros, sendo que *rhesus lymphocryptovirus* e EBV são zoonóticos. O agente viral permanece infectando por toda a vida do animal, sendo liberado periodicamente em secreções orais e atuando como fonte de infecção (KING, 2001).

Em primatas do Velho Mundo, a infecção se dá através de contato direto com secreções orais e é semelhante à ocorrente em humanos, sendo geralmente assintomática. O vírus infecta linfócitos B, tornando-o persistentemente infectados, sendo o agente viral liberado periodicamente em secreções orais. Já em macacos cinomolgus, a infecção ocorre quando não há mais imunidade materna, ao redor de um ano de idade (LINN et al., 2006)

Em primatas do Novo Mundo a epidemiologia e o mecanismo de transmissão são pouco conhecidos (KING, 2001).

Jenson et al. (2002), reportaram um gammaherpesvírus relacionado ao EBV e ao *rhesus lymphocryptovirus* em sagüis (*Callithrix jacchus*) que não manifestavam a doença, contudo, infecções experimentais em calitriquídeos com EBV foram associadas com o desenvolvimento de linfoma (KING, 2001).

Jenson et al. (2002) baseados nos resultados dos testes sorológicos e de análise da sequência genômica sugerem que os calitriquídeos podem ser carreadores deste agente, visto que os animais estudados pertenciam a dois grupos geograficamente distintos.

Cho et al. (2001), relataram a infecção de saguis (*Callithrix jacchus*) por um agente viral intimamente relacionado ao EBV, o *Callithricine herpesvírus 3*, associada à ocorrência de linfoma.

Sinais clínicos incluem perda de peso, anorexia, diarreia e massas abdominais. Em animais imunodeficientes, estes vírus tem sido associados à linfomas e à lesões escamosas em mucosas e tecidos epiteliais (LINN et al., 2006).

O diagnóstico é realizado por meio de sorologia e de isolamento e identificação viral. Pode ocorrer doença linfoproliferativa e linfossarcoma (LINN et al., 2006).

#### Considerações finais

Quando há manifestação de lesões vesiculares em primatas não humanos deve-se incluir herpesvíroses como diagnósticos diferenciais, bem como quando houver discoria (GONZALO; MONTOYA; WELLER, 2008).

O profissional médico veterinário é também um agente de saúde pública, sendo muito importante ter conhecimento sobre as doenças e assim tomar medidas profiláticas e terapêuticas adequadas, ainda que baseadas em diagnóstico presuntivo, já que o diagnóstico definitivo nem sempre é viável (VERONA; PISSINATI, 2007).

#### Referências

ALBRECHT, J.-C. Primary structure of herpesvírus ateles genome. **Journal of Virology**, v. 74, n. 2, 2000, p. 1033-1037.

ALBRECHT, J.-C.; et al. Complement control proteins of rhadinoviruses. In: MEDVECZKY P. G. et al. **Herpesvíruses and immunity**. New York: Plenum Press, 1998, p. 291-308.

ALBRECHT, J.-C.; NICHOLAS, J.; BILLER, D. et al. Primary structure of herpesvírus saimiri genome. **Journal of Virology**, v. 66, n. 8, 1992, p. 5047-5058.

CARLSON, C. S.; O'SULLIVAN, M. G.; JAYO, M. J. et al. Fatal disseminated *Cercopithecine herpesvírus 1* (Herpes B) infection in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). **Vet. Pathol.**, v. 34, n.5, 1997, p. 405-414.

CASAGRANDE, R. A. *Herpesvírus simples tipo 1* (HSV-1) – Caracterização anatomopatológica e molecular. São Paulo, 2007. 110 p. **Dissertação** (Mestrado em Patologia Experimental) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

CHO, Y., RAMER, J., RIVALLIER, P., et al. An Epstein-Barr-related herpesvírus from marmoset lymphomas. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 98, n. 3, 2001, p. 1224-1229.

DESROSIERS, R. C.; FALK, L. A. *Herpesvírus tamarinus* and its Relation to Herpes Simplex Virus. **J. gen. Virol**, v. 56, 1991, p. 119-130

ENGEL, G. A., ENGEL, L. J.; SCHILLACI, M. A. et al. Human exposure to Herpesvírus B-seropositive macaques, Bali, Indonésia. **Emerging Infectious Diseases**, v. 8, n. 8, 2002, p.789-795.

FENNER, F.; BACHMANN, P. A.; GIBBS, E. P. J; et al. **Virologia Veterinaria**. 1ed, Zaragoza: Editorial Acribia, 1992.

GONZALO, A. S., MONTOYA, E. J.; WELLER, R. E. Dyscoria associated with herpesvírus infection in owl monkeys (*Aotus nancymae*). **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 47, n. 4, 2008, p. 68-71.

- GRAY, W. L. Simian varicella in old world monkeys. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v.58, n.1, 2008, p.22-30.
- HUEMER, H. P.; LARCHER, C.; CZEDIK-EYSENBERG, T.; NOWOTNY, N.; REIFINGER, M. Fatal infection of a pet monkey with *human herpesvirus 1*. **Emerging Infectious Diseases**, v. 8, n. 6, p. 639-641, 2002.
- HUFF, J. L.; BARRY, P. A. B-Virus (*Cercopithecine herpesvirus 1*) Infection in Humans and Macaques: potential for zoonotic disease. **Emerging Infectious Diseases**, v.9, n. 2, p. 246-250, 2003.
- JENSEN, K.; ALVARADO-RAMY, F.; GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, J. et al. B vírus and free ranging macaques, Puerto Rico. **Emerging Infectious Diseases**, v. 10, n. 3, 2004 p. 494-496.
- JENSON, H. B.; ENCH, Y.; ZANG, Y. et al. Characterization of an Epstein-Barr virus-related gammaherpesvirus from common marmoset (*Callithrix jacchus*). **Journal of Virology**, v.83, 2002, p. 1621-1633.
- JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. **Patologia Veterinária**. 6. ed. Barueri: Manole, 2000, p. 225-247.
- JUNGE, R. E. Medical management of simians in captivity. In: **North American Veterinary Conference**, 2007. Disponível em: <http://www.ivis.org>. Acesso em 17/Out/2009.
- KING, N. W. Herpesvirus in nonhuman primates. In: WILLIAMS, E. S.; BARKER, I. K. **Infectious diseases in wild mammals**. 3ed. Iowa: Iowa University Press, 2001, p. 147-178.
- LEWIS, A. D.; COLGIN, L. M. A. Pathology of Macaques. In: **LVI Annual Meeting of the American College of Veterinary Pathologists and XL Annual Meeting of the American Society of Clinical Pathology**, 2005. Disponível em <http://www.ivis.org>. Acesso em 15/out/2009.
- LINN, M. J.; DURAN-STRUUCK, R.; TRIVEDI, A. K.; et al. Medicine of nonhuman primates. In: **Laboratory Animal Medicine and Management**, 2006. Disponível em <http://www.ivis.org>. Acesso em 15/out/2009.
- MA TZ-RENSING, K.; JENTSCH, K. D.; RENSING, S.; et al. Fatal *Herpes simplex* infection in a group of common marmosets (*Callithrix jacchus*). **Vet. Pathol.**, v. 40, n.4, p. 405-411, 2003.
- Calderon et al. Herpesvíroses em primatas não humanos
- NUNES, A. L. V.; CATÃO-DIAS, J. L. Primates – Primatas do Velho Mundo. In: CUBAS, Z. S. et al. **Tratado de animais selvagens**. 1ed. São Paulo: Rocca, 2007, p.378-401.
- SETZER, A. P. Hepatites Virais. In: CUBAS, Z. S. et al. **Tratado de animais selvagens**. 1ed. São Paulo: Rocca, 2007, p.815-825.
- SCHOEB, T. R.; EBERLE, R.; BLACK, D. H. et al. Diagnostic exercise: papulovesicular dermatitis in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). **Vet Pathol** , v. 45, 2008, p. 592–594.
- VERONA, C. E. S.; PISSINATI, A. Primates – Primatas do Novo Mundo. In: CUBAS, Z. S. et al. **Tratado de animais selvagens**. 1ed. São Paulo: Rocca, 2007, p.358-377.