

MANIFESTAÇÕES OCULARES DO HERPESVÍRUS FELINO-1

Data de aceite: 01/02/2024

Emerson Ticona Fioretto

Nicole Canabarro

Vitória Baruc Santos Menezes

Eduardo Fernandez de Santana

Ana Carolina Guimarães Faleiros

RESUMO: O herpesvírus felino 1 (HV-1) é responsável pelo desenvolvimento de doenças do trato respiratório superior e doenças oculares em felinos domésticos e silvestres em todo o mundo. Animais jovens e adolescentes apresentam maior risco de desenvolvimento de infecção primária pelo HV-1. De modo geral, as manifestações clínicas oculares mais comuns são conjuntivite, ulceração da córnea, ceratite, dor e cegueira. É comum a falta de especificidade nos sinais clínicos, sendo comum a outras doenças oculares. Adicionalmente, as vacinas comerciais não promovem proteção completa aos animais ou ao desenvolvimento latente além do fato de propagar-se inclusivamente em animais selvagens ou silvestres. A infecção presente nas conjuntivas nasal, oral e ocular são observadas, havendo eliminação do vírus por meio das secreções destes sistemas por

1 a 3 semanas após a infecção. O contágio ocorre pelo contato direto entre os animais e as secreções respiratórias, por meio dos espirros, fômites contaminados ou práticas de manuseio anti-higiênicas. Os riscos de infecção e reinfecção estão diretamente ligados a densidade populacional de animais no ambiente e pelo grau de encontro com outros animais, podendo resultar em nova eliminação viral subclínica, na qual o animal não apresenta sinais clínicos, ou eliminação com sintomatologia menos grave. Assim, é possível identificar que durante a infecção por HV-1 a sintomatologia ocular variada associada à gravidade dos sinais clínicos e à carga viral torna o diagnóstico ocular um grande desafio para o médico veterinário. Deste modo, neste capítulo veremos que o HV-1 pode desenvolver amplo espectro de doenças oculares e perioculares, seja na infecção primária ou na recidiva, sendo possível a observação de oftalmia neonatal, conjuntivite, ceratite podendo apresentar ulceração dendrítica ou ulceração geográfica da córnea ou estromal crônica, simbléfaro, sequestro da córnea, conjuntivite eosinofílica associada a ceratite, ceratoconjuntivite seca, ceratopatia de banda calcificada, dermatite periocular e uveíte anterior ocular.

PALAVRAS-CHAVE: Herpesvírus Felino tipo 1; manifestações oculares; características clínicas.

INTRODUÇÃO

O herpesvírus felino 1 (HVf-1) é responsável pelo desenvolvimento de doenças do trato respiratório superior e doenças oculares em felinos domésticos em todo o mundo, com taxas de exposição de até 97% sendo que 80% dos animais permanecem infectados persistentemente. É classificado na Ordem: *Herpesvirales*, Família: *Herpesviridae*, Subfamília: *Alphaherpesvirinae* e gênero: *Varicellovirus*. Caracteriza-se por ser um vírus de fita dupla que apresenta curto ciclo de replicação, rápida disseminação célula a célula com tendência a induzir autólise e persistência nos gânglios sensoriais de seu hospedeiro (MAGGS et al., 1999; ANDREW, 2001; STILES & POGGRANICHNIY, 2007; GOULD, 2011; MAES, 2012; TOWNSEND et al., 2013).

No sistema respiratório o HVf-1 pode causar rinotraqueíte felina, com sinais clínicos incluindo secreção nasal, rinosinusite, traqueíte, podendo envolver ulceração oral, mal-estar e febre. Não obstante, há relato de aborto ao longo da infecção (TIZARD, 2020).

Animais jovens e adolescentes apresentam maior risco de desenvolvimento de infecção primária pelo HVf-1. As manifestações clínicas oculares mais comuns são conjuntivite, ulceração da córnea, ceratite, dor e cegueira. É comum a falta de especificidade nos sinais clínicos, sendo comum a outras doenças oculares (CAI et al., 2001), o que dificulta o diagnóstico para a determinação da causa e a direção do tratamento. Além disso, devido a persistência do vírus no indivíduo, a recorrência dos sinais clínicos encarece o tratamento, uma vez que 45% dos animais infectados disseminam o vírus espontaneamente ou como resultado de situações de estresse natural enquanto cerca de 70% disseminarão o vírus em resposta à administração de corticosteróides (ANDREW, 2001; GOULD, 2011). Adicionalmente, as vacinas comerciais não promovem proteção aos animais ou ao desenvolvimento latente (LEE et al., 2023), fato este que remete a uma importante problemática de saúde destes animais cuja população aumenta significativamente, além do fato de propagar-se inclusivamente em animais selvagens ou silvestres (MARINO et al., 2021; MUNSON, et al, 2004, WU et al., 2022).

PATOGENIA

O DNA do herpesvírus foi detectado por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) em tecidos oculares felinos, tanto em animais doentes como nos considerados clinicamente normais (STILES et al., 1997a,b; NASISSE et al., 1998; BURGESSER et al., 1999).

Observa-se que o HVf-1 apresenta pouca variação genômica com apenas três

principais grupos genotípicos reconhecidos. Contudo, estudos experimentais determinam que há variação na virulência entre grupamentos isolados da mesma cepa, o que pode estar relacionado a variação da gravidade dos sinais clínicos (ZICOLA et al., 2009; GOULD, 2011).

A infecção presente nas conjuntivas nasal, oral e ocular são observadas, havendo eliminação do vírus por meio das secreções destes sistemas por 1 a 3 semanas após a infecção (GASKELL & DAWSON, 1998).

TRANSMISSÃO

Considera-se que o HVF-1 é instável no meio ambiente. Apresenta meia vida em torno de 18h em ambiente úmido e menor tempo em ambiente seco. Sendo susceptível a maioria dos desinfetantes, antissépticos e detergentes. Assim sendo, o contágio ocorre pelo contato direto entre os animais e as secreções respiratórias, por meio dos espirros, fômites contaminados ou práticas de manuseio anti-higiênicas (STILES, 2000).

INFECÇÃO PRIMÁRIA E OS SINAIS CLÍNICOS

Conforme já dito anteriormente, gatos filhotes e adolescentes são os animais mais suscetíveis a infecção primária, devido ao decréscimo dos anticorpos maternos em torno de 8 semanas de idade e a limitação da eficiência das vacinas. O protocolo vacinal em gatos filhotes recomenda a vacinação inicial por volta de 8 semanas de vida, próximos de completar 60 dias de vida. As vacinas comercialmente disponíveis apresentam cobertura para rinotraqueíte felina que é provocada pelo HVF-1, no entanto foi observado que gatos vacinados continuam apresentando risco de contaminação porque as vacinas, parentéricas e/ou intranasais, conferem apenas imunidade parcial contra os sinais clínicos e nenhuma proteção contra reativação/eliminação (STILES, 2000).

O HVF-1 infecta células mucoepiteliais das amígdalas, conjuntiva e mucosa nasais e significativamente as células epiteliais da córnea (GASKELL & POVEY, 1979; NAISSE et al., 1989). Observa-se alta ação citolítica consequente da rápida replicação e ao dano celular agudo. Os sinais oculares associados a esta fase são conjuntivite aguda e ceratite epitelial caracterizada pela formação de úlceras epiteliais puntiformes e dendríticas (STILES, 2000).

RECIDIVA

Os riscos de infecção e reinfecção estão diretamente ligados a densidade populacional de animais no ambiente e pelo grau de encontro com outros animais. Animais que convivem com outros em ambiente único como domicílios, internatos, criadouros, e abrigos correm risco substancial. Outro fator que deve ser levado em consideração é a

introdução de novos membros ao agregado familiar, seja pelo desenvolvimento isolado do estresse e/ou conjunto com a nova ordem social (TIZARD, 2020). Assim, fatores variados têm sido demonstrados como sendo efetores da reativação do HVF-1, seja de modo espontâneo ou secundário ao estresse, ou mesmo quando da submissão a tratamento por corticosteróides, infecção concomitante, mudanças de alojamento, parto e lactação, podendo resultar em nova eliminação viral subclínica, na qual o animal não apresenta sinais clínicos, ou eliminação com sintomatologia menos grave e/ou desenvolvimento ceratite estromal crônica quando se apresenta resposta imunológica contra os antígenos virais presentes na córnea (GALLE, 2007)

MANIFESTAÇÕES OCULARES

O HVF-1 pode desenvolver amplo espectro de doenças oculares e perioculares como a oftalmia neonatal, conjuntivite, ceratite podendo apresentar ulceração dendrítica ou ulceração geográfica da córnea ou estromal crônica, simbléfaro, sequestro da córnea, conjuntivite eosinofílica associada a ceratite, ceratoconjuntivite seca, ceratopatia de banda calcificada, dermatite periocular e uveíte anterior ocular (ANDREW, 2001; GOULD, 2011).

OFTALMIA NEONATAL

Durante o período neonatal, é possível que o animal seja acometido por infecção pelo HVF-1 com acúmulo de secreção mucopurulenta ainda com as pálpebras fechadas. Clinicamente, o caso é grave devido ao extenso comprometimento da córnea e a possibilidade de ruptura do globo ocular. Nestes casos, o tratamento inclui a ruptura prematura da fissura palpebral e irrigação da superfície ocular. (BISTNER et al., 1971, ANDREW, 2001, GOULD, 2011)

CONJUNTIVITE

A conjuntivite nos casos de infecção pelo HVF-1 pode se desenvolver de modo agudo ou crônico. Usualmente, está associada ao quadro de rinotraqueíte nas infecções primárias. Observam-se os sinais clínicos após 2 a 6 dias de período de incubação. Nestes casos, a conjuntivite apresenta-se bilateralmente, hiperemia local, secreção ocular serosa e grau variável de quemose ou seja, inchaço da conjuntiva que reveste as pálpebras e os olhos. A evolução do quadro clínico pode levar ao surgimento de necrose epitelial e desenvolvimento de ulceração conjuntival. Na maioria dos casos, os sinais clínicos desaparecem com 10 a 20 dias, contudo, como já expressado anteriormente, a recrudescência viral é constante nesses animais, e deste modo, pode-se observar a cronicidade em alguns casos. (GOULD, 2011)

CERATITE

A ceratite ou queratite é uma inflamação que acomete a córnea, ou seja, a camada transparente do olho. Pode ser causada pela deficiência do filme lacrimal, lesão física ou química, bactérias, fungos, amebas, vermes e vírus, como no caso do HVF-1 (ANDREW, 2001, GOULD, 2011).

Ulceração dendrítica

Expressamos anteriormente que são variados e inespecíficos os sinais clínicos pela infecção por HVF-1, contudo, as ulcerações dendríticas são consideradas como sinal clínico patognomônico nesses casos. Assim, na evolução da infecção primária aguda em que ocorre a ulceração da córnea, é possível observar-se defeitos epiteliais lineares ou ramificados. Clinicamente, pode-se acreditar que a aparência está boa, nesses casos, o uso da fluoresceína tópica ou a coloração rosa bengala auxiliam no diagnóstico, contudo, ressalta-se a necessidade de lavagem logo após a aplicação devido a irritação local (ANDREW, 2001, GOULD, 2011).

Ulceração geográfica da córnea

Ulcerações geográficas também podem estar presentes em infecções causadas pelo HVF-1, sendo únicas ou múltiplas. É uma evolução mais frequente nos casos de recidivas (ANDREW, 2001, GOULD, 2011).

Ceratite estromal crônica

A ceratite estromal crônica estabelece-se após múltiplas recidivas ou após longa cronicidade da lesão devido a deficiência da resposta imune aos antígenos virais. Nestes casos, visualiza-se neovascularização, infiltrado inflamatório, pigmentação, tecido cicatricial e fibrose (NASISSE. et al, 1993, 1995; ANDREW, 2001, GOULD, 2011)

SIMBLÉFARO

A conjuntivite grave em animais jovens e adolescentes pode desencadear à adesão da conjuntiva à própria ou à córnea nos casos de ulceração da córnea. A condição acomete a capacidade de piscar e a manutenção do filme lacrimal sobre a córnea, levando ao desenvolvimento de ceratoconjuntivite seca, conjuntivalização da córnea e cegueira do olho acometido (GOULD, 2011).

SEQUESTRO CORNEAL

A degeneração do estroma corneal associado a descoloração marrom/preta

é determinada como sequestro corneal, sendo uma característica que apresenta predisposição racial acometendo gatos Persas e Himalaio. Nessas raças, a condição pode representar uma doença estromal primária, mas a maioria dos casos está associada à ulceração crônica da córnea ou à ceratite crônica. A utilização de corticosteróides tópicos em animais infectados por HVF-1, em modelo experimental, foi determinante como causa do sequestro corneal. O sequestro corneal não é responsivo ao tratamento médico, sendo recomendada ceratectomia superficial com ou sem procedimentos de enxerto (enxerto pedicular conjuntival ou transposição córneoconjuntival) (ANDREW, 2001, STILES & TOWNSEND, 2007; GOULD, 2011).

CONJUTIVITE EOSINOFÍLICA

A conjuntivite eosinofílica, bilateral ou unilateral, é resultado de infiltrado proliferativo superficial, irregular, apresentando coloração branca/rosa da conjuntiva ou córnea devido a vascularização. Não foi observado relação entre a conjuntivite eosinofílica com o complexo eosinofílico felino. O diagnóstico é baseado no aspecto clínico e nos achados citológicos esfoliativos, que revelam infiltrado misto de eosinófilos, plasmócitos, linfócitos, mastócitos e macrófagos. Ainda que presente nas infecções por HVF-1, a patogênese ainda permanece incerta. A condição geralmente responde aos corticosteróides tópicos sem a necessidade de medicação antiviral, o que pode argumentar contra uma causa viral primária (ANDREW, 2001, STILES & TOWNSEND, 2007; GOULD, 2011; LABELLE & LABELLE, 2023).

CERATOCONJUTIVITE SECA E INSTABILIDADE LACRIMAL

A ceratoconjuntivite seca estabelece-se devido a insuficiente lubrificação da superfície ocular promovida pelo filme lacrimal. Nos casos de infecção por HVF-1 pode estar presente, ainda assim, não se entende se a ação viral ocorre diretamente sobre as glândulas lacrimais desenvolvendo a sintomatologia, ou se a mesma é consequência da oclusão dos ductos lacrimais secundários a inflamação. Adicionalmente, em análise histopatológica, observa-se que as células caliciformes da conjuntiva apresentam menor densidade nas infecções por HVF-1 além de apresentar redução no tempo de ruptura do filme lacrimal, assim, a qualidade do filme lacrimal torna-se deficiente, fato que se associa ao desenvolvimento da ceratoconjuntivite seca (ANDREW, 2001, STILES & TOWNSEND, 2007; GOULD, 2011).

DERMATITE PERIOCULAR

Na pele periocular de animais acometidos pelo HVF-1 pode ser identificado lesões ulcerativas contendo o DNA viral e corpos de inclusão intranucleares. Clinicamente, as lesões consistem em vesículas, crostas e úlceras e a condição pode ser grave em sua

REFERÊNCIAS

- BURGESSER K.M., HOTALING S., SCHIEBEL A., ASHBAUGH S.E., ROBERTS S.M., COLLINS J.K. Comparison of PCR, virus isolation, and indirect fluorescent antibody staining in the detection of naturally occurring feline herpesvirus infection. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, n. 11, p. 122 e126, 1999.
- CAI, Y., FUKUSHI, H., KOYASY, S., KURODA, E., YAMAGUCHI, T., HIRAI, K. An etiological investigation of domestic cats with conjunctivitis and upper respiratory tract disease in Japan. **Journal of Veterinary Medicine Science**, n. 64, p. 215-219, 2002.
- GALLE, L.E., MOORE, C.P. Clinical microbiology. In: *Gelatt K.N., Veterinary ophthalmology*. 4^a ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007: 236–70.
- GASKELL, R.M., DAWSON, S. (1998) In: *Infectious Diseases of the Dog and Cat* (2nd edn). Greene CE (ed.). W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp. 97–106.
- GASKELL, R.; DAWSON, S.; RADFORD, A.; THIRY, E. Feline herpesvirus. **Veterinary Research**, n. 38, p. 337-354, 2007.
- GASKELL, R.M., POVEY, R.C. Feline viral rhinotracheitis: sites of virus replication and persistence in acutely and persistently infected cats. **Research of Veterinary Science**, n. 27: 167–74, 1979.
- GOULD D. FELINE HERPESVIRUS-1: OCULAR MANIFESTATIONS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OPTIONS. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, n. 13(5), p. 333-346, 2011.
- LABELLE, A., LABELLE, P. Eosinophilic keratoconjunctivitis in cats. **Veterinary Clinical Small Animal**, n. 53, p. 353–365, 2023
- MAES, R. Felid herpes virus type 1 infection in cats: a natural host model for alphaherpesvirus pathogenesis. **International Scholarly Research Network**, n. 14; 2012.
- MAGGS, D.J., LAPPIN, M.R., REIF, J.S. et al. Evaluation of serologic and viral detection methods for diagnosing feline herpes-virus-1 infection in cats with acute respiratory tract or chronic ocular disease. **Journal of American Veterinary Medicine Association**, n. 214, p. 502–7, 1999.
- MARINO E. M., MIRONOVICH, M. A., INECK, N.E.; CITINO, S. B., EMERSON, J.A., MAGGS, D.J., COGHILL, L. M., DUBOVI, E. J., TURNER, R. C., CARTER, R. T., LEWIN, A. C. Full viral genome sequencing and phylogenomic analysis of feline herpesvirus type 1 (FHV-1) in cheetahs (*Acinonyx jubatus*). **Viruses**, n. 13, p. 2307, 2021.
- MUNSON, L., MARKER, L., DUBOVI, E., SPENCER, J.A., EVERMANN, J.F. O'BRIEN, S.J. Serosurvey of viral infections in free-ranging Namigian cheetahs (*Acinonyx jubatus*). **Journal Wildlife Disease**, n. 40, p. 23-31, 2004.
- NASISSE, M.P., GUY, J.S., STEVENS, J.B., ENGLISH, R.V., DAVIDSON, M.G. Clinical and laboratory findings in chronic conjunctivitis in cats: 91 cases (1983–1991). **Journal of American Veterinary Medicine Association**, n. 203, p. 834–37, 1993.

NASISSE, M.P., ENGLISH, R.V., TOMPKINS, M.B., GUY, J.S., SUSSMAN, W. Immunologic, histologic, and virologic features of herpesvirus-induced stromal keratitis in cats. **American Journal of Veterinary Research**, n. 56, p. 51–55, 1995.

NASISSE, M. P., GLOVER, T.L., MOORE, C.P., WEIGLER, B. J. Detection of feline herpesvirus 1 DNA in corneas of cats with eosinophilic keratitis or corneal sequestration. **American Journal of Veterinary Research**, n. 59, p. 856-858, 1998.

STILES, J., McDERMOTT, M., BIGSBY, D., WILLIS, M., MARTIN, C., ROBERTS, W., GREENE, C. Use of nested polymerase chain reaction to identify feline herpesvirus in ocular tissue from clinically normal cats and cats with corneal sequestra or conjunctivitis. **American Journal of Veterinary Research**, n. 58, p. 338-342, 1997(a).

STILES, J., McDERMOTT, M., WILLIS, M., ROBERTS, W., GREENE, C. Comparison of nested polymerase chain reaction, virus isolation, and fluorescent antibody testing for identifying feline herpesvirus in cats with conjunctivitis. **American Journal of Veterinary Research**, n. 58, p. 804-807, 1997(b)

STILES J, POGRANICHNIY R. Detection of virulent feline herpesvirus-1 in the corneas of clinically normal cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, n. 10(2), p.154-159, 2008.

STILES, J., TOWNSEND, W.M. Feline ophthalmology. In: Gelatt KN, ed. *Veterinary ophthalmology*, 4th edn. Iowa: Blackwell Publishing, 2007: 1095–164.

TIZARD, I.R. Feline vaccines. *Vaccines for Veterinarians*. 2021:167–178. e1. doi: 10.1016/B978-0-323-68299-2.00023-X. Epub 2020 Jul 10. PMID: PMC7348621.

TOWNSEND, W.M., JACOBI, S., TAI, SH. et al. Ocular and neural distribution of feline herpesvirus-1 during active and latent experimental infection in cats. **BMC Veterinary Research**, n.9, p. 185 2013.

QIAOXING, W., HONGCHAO, W. SHUNFU, H., YUXIU, L., YALEI, C. XINZHANG, G., YIFAN, W., XUELIN, J., YIPENG, J., KEGONG, T. Feline herpesvirus infection and pathology in captive snow leopard. **Scientific Reports**, n. 12: 4989, 2022

YAO L., Berríos-Vázquez, G., MAES, R. K., KIUPEL, M., Desmarests, L. M. B., Nauwynck, H. J., Hussey, G. S. Development of immortalized feline respiratory epithelial cells in an air-liquid-interface culture system for feline herpesvirus-1 study, **Virus Research**, Volume 326, 2023, 199063, ISSN 0168-1702.

ZICOLA A., SAEGERMAN, C., QUATPERS, D., VIANDIER, J., THIRY, E. Feline herpesvirus 1 and feline calicivirus infections in a heterogenous cat population of a rescue shelter. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. n. 11;1023-7, 2009.