

# Boletim técnico

Informações dos Serviços Técnicos da Phibro

## Imunossupressão (IS) e Imunodeficiência (ID)

### O que é imunossupressão e imunodeficiência?

**A imunossupressão** refere-se a níveis temporários ou permanentes de disfunção da resposta imune, levando ao aumento da suscetibilidade a doenças. A redução na capacidade imunológica pode ser leve, sem quaisquer problemas adjuntos de maior suscetibilidade a doenças.

**A imunodeficiência** é o estágio final e grave da imunossupressão e ocorre quando o sistema imunológico foi completamente destruído e não funciona de forma alguma. Esta é uma situação grave e muitas pessoas não diferenciam a imunodeficiência dos estágios mais leves e insignificantes da imunossupressão.

Como a imunodeficiência é absoluta e, portanto, muito fácil de identificar, trataremos aqui principalmente da imunossupressão.

### Como a imunossupressão se manifesta em frangos?

A imunossupressão resulta em baixo desempenho e uma maior suscetibilidade a doenças, incluindo algumas que normalmente não seriam prejudiciais ou economicamente significativas para o frango. Ela também pode exacerbar infecções secundárias, tais como as trazidas pela *E. coli*. A imunossupressão pode também complicar infecções concomitantes com a bronquite infecciosa e aquelas causadas por coccidiose e clostridiose.

O efeito mais marcante da imunossupressão, no entanto, é a baixa resposta à vacinação.

### Causas da imunossupressão

Há muitas causas para imunossupressão. As causas infecciosas e não infecciosas podem resultar no mesmo quadro clínico. Encontrar a causa real, portanto, é muito importante para a ação corretiva e/ou preventiva. O mecanismo que leva à imunossupressão acontece tanto por dano direto ao sistema imunológico ou indiretamente pela exposição a longo prazo a agentes estressantes imunossupressores ou ambos.

Como discutido, a imunossupressão é frequentemente uma situação leve e pode ocorrer em qualquer estágio durante a incubação, a eclosão e os períodos pós-nascimento, tornando o diagnóstico um processo desafiador.

A Tabela 1 lista as causas mais comuns e seu efeito no tamanho da Bursa de Fabricius. O tamanho da Bursa é influenciado por muitos fatores e não está diretamente relacionado ao status da imunidade do frango.

Principais causas não infecciosas de imunossupressão:

- 1. Estresse ambiental:** A imunossupressão pode ocorrer como resultado de mudanças repentinas na temperatura ambiente e umidade muito alta ou condições extremas de frio e vento.
- 2. Más condições de manejo:** Por exemplo, superlotação, má ventilação e altas concentrações de amônia (acima de 40 ppm).
- 3. As más condições de incubação** podem causar fraqueza e aumento da sensibilidade em pintos.
- 4. Nutrição sub-ótima**, especialmente relacionada às deficiências de vitaminas, minerais essenciais ou proteínas na ração, prejudicando o sistema imunológico.
- 5. Toxinas** de grãos mofados (micotoxinas), inseticidas ou metais pesados também interferem no funcionamento normal do sistema imunológico.
- 6. Infestações severas por parasitas** (piolhos, ácaros, vermes intestinais) também podem inibir o sistema imunológico.

Principais causas infecciosas de imunossupressão:

As doenças imunossupressoras são uma importante causa de imunossupressão. Dentre elas as principais são: Doença de Gumboro (IBD), Anemia Infecciosa das Galinhas (AIG) e Doença de Marek (MD). Cada uma delas pode causar sérios danos a um ou mais órgãos do sistema imunológico. Muitas vezes, essas doenças ocorrem simultaneamente, resultando em níveis ainda maiores de imunossupressão.

Outras doenças que também podem ser imunossupressoras são retículo-endoteliose (RE), leucose aviária e reovirose. Todas são doenças virais.

**Tabela 1** - Principais causas de imunossupressão

Causas não infecciosas	
Fator	Atrofia Bursal
Estresse ambiental por calor, frio, ventilação	SIM
Alta concentração de amônia >20ppm	SIM
Micotoxinas AFLA B1, OCHRA, T2	SIM
Deficiência de vitaminas (especialmente A e E)	SIM
Causas infecciosas	
Vírus oncogênicos	
Vírus de Doença de Marek (MD)	SIM
Leucose Aviária J (ALV J)	SIM
Retículo-endoteliose (RE)	SIM
Vírus respiratórios	
Gripe Aviária altamente patogênica (HP AI)	SIM
Metapneumovírus Aviário (aMPV)	NÃO
Doença de Newcastle Velogênica (ND)	NÃO
Bronquite Infecciosa (IB)	NÃO
Laringotraqueíte Infecciosa (LTI)	NÃO
Enterovírus	
Reovírus	SIM
Adenovírus (IBH)	SIM
Doença Infecciosa Bursal (IBD)	SIM
Outros vírus	
Vírus da Anemia de Frango (CAV)	SIM
Bactérias e Outros	
Micoplasma	SIM
Criptosporidíase	SIM

## O sistema imunológico durante a imunossupressão

O frango fica totalmente imunocompetente a partir de 4 semanas de idade. O sistema imunológico é composto de diversas partes. Três das mais importantes são: imunidade inata (natural), sistema humoral e sistema mediado por célula.

A imunidade inata é inespecífica e serve para proteger contra qualquer invasão externa. Inclui macrófagos, células killer e sistema complemento.

O sistema humoral é o componente que fornece anticorpos específicos contra antígenos estranhos, como bactérias e vírus. Os anticorpos são produzidos pelos linfócitos B em resposta a um encontro com o antígeno específico.

O sistema imune mediado por células é formado por células T (origem no timo). Esse componente é o mais complicado e envolve muitos tipos de células e uma variedade

de substâncias químicas (citocinas) produzidas por elas. Os linfócitos T afetam o desenvolvimento e a ativação de macrófagos e também a produção normal de células B e anticorpos. Em muitas doenças, elas também desempenham um grande papel na patologia. A parte mediada por células da resposta imunológica é complexa e mais difícil de medir e monitorar do que a humoral.

Deve-se enfatizar que os três componentes do sistema imunológico devem funcionar de maneira integrada como uma engrenagem para garantir seu sucesso. O dano causado a um componente ou uma linhagem celular pode ter efeito significativo sobre o restante do sistema, mas isso não vai necessariamente impactar o desenvolvimento da resistência a doenças.

Para ilustrar as situações de imunossupressão mais comuns encontradas no campo, vamos analisar brevemente três doenças que são frequentemente a causa ou estão envolvidas na imunossupressão.

**Doença de Gumboro (IBD) é uma doença viral imunossupressora clássica** e pode servir para ilustrar os complexos mecanismos envolvidos na doença em aves jovens.

Nos pintos recém-eclodidos, a Bursa de Fabricius (BF) é de grande importância como fonte de linfócitos B. Os linfócitos B são necessários para produzir imunoglobulinas IgM + e IgA + e IgY +. Se a BF está danificada, como acontece na IBD, linfócitos B imaturos são atacados pelo vírus, resultando em sua destruição e pondo a ave em risco no caso de encontro com patógenos virais e bacterianos. Se as células B estiverem completamente esgotadas, a ave não será capaz de gerar adequadamente uma resposta de anticorpos a um novo patógeno, incluindo cepas vacinais e, nesse caso, a situação pode evoluir para um estado semelhante à imunodeficiência.

No entanto, o IBDV não ataca células B diferenciadas e, portanto, não impede respostas imunológicas em andamento.

Embora a principal afinidade do vírus da IBD seja por células B, as células T citotóxicas (CD4 + e CD8 +) aparecem na BF após a infecção e também são atacadas. Além disso, o timo, sem células T, inicia a regeneração nas aves sobreviventes nos primeiros 7 dias após uma infecção por cepa muito virulenta do vírus da Doença de Gumboro (vIBDV). As células T secretam várias citocinas envolvidas no mecanismo imunológico (IL1, IL6, IL8, IL18 e Cox2 pró-inflamatória). Células T e macrófagos são atacados pelo vírus da IBD e diminuem em números durante a doença.

Em dois a quatro dias após a infecção com vIBDV, todo o sistema imune da ave jovem pode entrar em colapso. Nesse caso, pode ficar doente devido a bactérias oportunistas e saprófitas, que normalmente são inofensivas para aves saudáveis. Em aves sensíveis, o vIBDV irá causar alta mortalidade direta e suprimir a capacidade de desenvolver uma boa imunidade após a vacinação, tornando-as mais suscetíveis a infecções secundárias e a maior mortalidade.

**Anemia Infecciosa das Galinhas (AIG)** também é uma doença imunossupressora viral, afetando aves antes

das três semanas de idade. Este vírus tem uma grande afinidade por células-tronco. Ele se replica em células da medula óssea onde os precursores são destruídos, resultando em esgotamento de glóbulos vermelhos, linfócitos T e plaquetas. Isso resulta em anemia severa e na diminuição da coagulação sanguínea. Os números de macrófagos caem. Os linfócitos B são menos afetados pelo vírus da AIG e alguns anticorpos são produzidos em frangos infectados. A AIG pode ocorrer de forma silenciosa ou subclínica, com danos à imunocompetência passando despercebidos. A AIG agrava a Doença de Marek.

**Doença de Marek (MD):** o vírus da MD é oncogênico e imunossupressor. A Doença de Marek é tipicamente linfoproliferativa, na qual os linfócitos se infiltram nos tecidos nervosos (causando paralisia), nos órgãos internos (causando tumores sólidos) e nos folículos da pena. O exame microscópico dos tecidos afetados revela os diferentes tipos de células sanguíneas que o estão infiltrando, incluindo grandes linfócitos, linfoblastos, macrófagos e células plasmáticas. Devido ao grande efeito do MDV em órgãos linfoides, a MD é um fator importante na saúde da ave.

**Doenças concomitantes:** doenças únicas e bem definidas são vistas apenas nos livros de referência. Na vida real, muitas vezes a imagem é muito mais complicada. Mais e mais nós percebemos que frangos doentes ou lotes com baixo desempenho podem ser afetados por vários patógenos simultaneamente:

- A Doença de Gumboro afeta aves que se tornam mais suscetíveis à AIG.
- A Doença de Marek faz com que os lotes fiquem mais propensos a coccidiose grave.
- Lotes imunossuprimidos adoecem com dermatite necrótica, enterite necrótica e outras.

Em muitos desses casos, é bastante difícil identificar o patógeno primário. Casos persistentes de infecções por *E. coli* podem ser atribuídos a um ou mais dos vírus imunossupressores.

Como mencionado acima, outros patógenos também se mostraram imunossupressores, como reovírus, complicando ainda mais o quadro.

## Como diagnosticar a imunossupressão

A breve revisão aqui ilustra a natureza complexa do sistema imunológico e como os vários tipos de células do sangue, citocinas, hormônios e os três componentes são interrelacionados. Não é simples nem descomplicado monitorar a saúde do sistema imunológico e uma resposta imunológica normal. Em algumas doenças, é suficiente monitorar níveis específicos de anticorpos no soro para verificar se o lote está bem protegido. Em outras doenças, a imunidade mediada por células é o alvo para garantir a proteção.

No entanto, em muitas situações, o quadro sorológico não se traduz em uma avaliação verdadeira e prática do estado imunológico. Podemos, teoricamente, verificar o nú-

mero de células B, células T, células T citotóxicas, plaquetas em todas as ocasiões, bem como vários fatores como complemento, algumas citocinas, enzimas e outros. Na prática, no entanto, isso não é viável.

Também é amplamente aceito que os anticorpos neutralizantes são um indicador mais confiável do status imunológico do que os anticorpos aglutinantes, por exemplo. Isso ocorre porque a neutralização de um patógeno é uma prova tangível da capacidade de tornar um patógeno não contagioso.

Devido aos muitos fatores envolvidos e à complexidade do sistema imunológico, não é possível medir sua funcionalidade observando um único parâmetro.

Para levar isso um passo adiante, poderíamos realizar um teste para determinar o grau de proteção que as aves têm, desafiando-as com a cepa de campo do patógeno para a qual foram vacinadas. Se fizermos um teste de desafio de cada vez para provar que um lote é imunologicamente suprimido (ou que é plenamente competente), este serviria como um “padrão”.

## Como diferenciar a imunossupressão da deficiência imunológica?

Como indicado na discussão acima, a imunodeficiência é uma situação em que as aves estão totalmente desprovidas de um sistema imunológico funcional. Sob essa condição, elas são completamente vulneráveis e desprotegidas diante de praticamente todos os agentes patogênicos. Essa condição é frequentemente reconhecida retrospectivamente, quando se determina que as aves estão completamente indefesas.

As aves imunossuprimidas estão em um estado em que seu sistema imunológico está comprometido e não funciona totalmente. Existem diferentes graus de imunossupressão, variando de levemente afetada (diminuição do número de células B normais na BF) a seriamente afetada (má resposta à vacinação e aumento da suscetibilidade a vários patógenos).

Um dilema típico é quando um lote mostra algumas pequenas lesões bursais - como um tamanho reduzido da BF. A questão passa a ser: será que uma BF pequena é indicativa de um sistema imunológico que foi seriamente danificado? Anos de crença nessa suposição têm enganado especialistas em avicultura e veterinários. O mero tamanho ou peso da BF (ou o peso da BF em relação ao peso corporal) não indica a capacidade da ave para suportar o desafio de um vvIBDV ou a sua capacidade para desenvolver uma boa resposta imune à vacinação.

No entanto, se nos aprofundarmos um pouco mais nessa questão, poderemos tentar avaliar a condição real examinando o estado das células B e seus números na BF microscopicamente. Muitas vezes nos surpreendemos ao observar que mesmo uma pequena BF pode ter uma população muito adequada de linfócitos saudáveis. Se quisermos ir mais longe, podemos expor as aves a uma

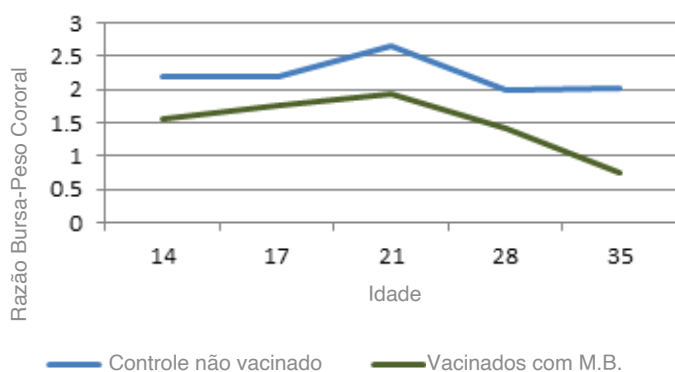
vacina comercial – uma vacina contra bronquite ou da Doença de Newcastle – e ver como elas reagem. Algumas aves com BFs bem pequenas mostram uma resposta imune completa a tal vacinação, em compara-

ção com frangos “normais” que possuem tamanho de bursa grande e normal. Elas até resistem a uma enorme dose de desafio de um vírus de campo muito virulento. (Veja os gráficos 1 e 2 a seguir).

## A Razão Bursa-Peso Corporal (tamanho da bursa relativa) não está correlacionada com os títulos de anticorpos ND; portanto, o tamanho da bursa não está correlacionado com o status imunológico

Frangos comerciais foram vacinados com a vacina M.B. aos 14 dias de idade e com a vacina contra Newcastle V.H. a 1d, 10d e 20d. O grupo controle foi vacinado apenas com Newcastle V.H. A Razão Bursa-Peso Corporal mostra claramente uma redução no tamanho relativo da bursa no grupo vacinado com M.B, no entanto, os títulos para Newcastle são os mesmos.

**Gráfico 1:** A Razão Bursa-Peso Corporal do grupo controle é 2,5 vezes maior que o grupo vacinado com MB



**Gráfico 2:** Os títulos de anticorpos HI Log2 para Newcastle do grupos controle e MB são os mesmos.



## Podemos viver com imunossupressão?

É sensato afirmar que nem todas as aves imunossuprimidas estão igualmente comprometidas. Pode-se argumentar que, devido à presença constante e universal de patógenos imunossupressores, muitas vezes latentes ou subclínicos, e potencialmente em várias combinações, é quase impossível ter lotes completamente livres deles. Isso significa que devemos aprender a lidar com essas situações complexas regularmente. A supressão imunológica, portanto, não é uma situação simples, mas, sim, uma gama de situações que precisam ser tratadas com o melhor de nossas habilidades e recursos.

## Para se minimizar o dano potencial causado pela imunossupressão, as melhores condições possíveis devem ser criadas para as aves.

Condições ótimas começam com pintos de 1 dia saudáveis com uma boa carga de anticorpos maternos e incluem melhores condições ambientais (temperatura, umidade, nível de amônia etc.), ração bem equilibrada e completa, fornecimento contínuo de água de boa qualidade, biosseguridade e um sólido programa de vacinação.

## Referência Bibliográfica

Ashash, U. et al., In Ovo and Day of Hatch Application of a Live Infectious Bursal Disease Virus Vaccine to Commercial Broilers. AVIAN DISEASES 63:713–720, 2019.