



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA (UnB)
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA
Programa de Residência em Medicina Veterinária

NOME DO(A) CANDIDATO(A): _____

VALOR: 100,0 pontos

NOTA: _____

Leia atentamente as orientações abaixo:

1. As questões devem ser respondidas à caneta (azul ou preta). As questões respondidas a lápis e/ou rasuradas não serão objeto de correção.
2. Fica proibido qualquer tipo de comunicação ou forma de consulta durante a avaliação. Os alunos que incorrerem nesse delito terão suas avaliações recolhidas e receberão nota Zero.
3. Utilize somente as linhas destinadas para a resposta de sua respectiva questão. Não serão consideradas anotações em outros locais ou no verso das folhas.

1. A brucelose é uma zoonose causada por bactérias do gênero *Brucella*, cocobacilos Gram-negativos e intracelulares facultativos. As diferentes espécies apresentam predileção por hospedeiros específicos: *Brucella abortus* está principalmente associada a bovinos; *B. melitensis*, a caprinos e ovinos; e *B. suis*, a suínos. A infecção humana ocorre pelo contato direto com tecidos, sangue, fetos, placenta ou secreções de animais infectados; pela inalação de aerossóis contaminados; ou pela ingestão de lácteos não pasteurizados. Trata-se de uma enfermidade ocupacional, afetando com maior frequência veterinários, trabalhadores de matadouros e profissionais de laboratório. Clinicamente, a brucelose em humanos manifesta-se por febre ondulante, mal-estar, sudorese, artralgias e hepatomegalia, podendo evoluir para formas crônicas quando não tratada de forma adequada.

Com base nessas informações, assinale a alternativa CORRETA (5 pontos):

- A) A pasteurização do leite não interfere no risco de transmissão da brucelose, já que *Brucella* é resistente ao calor.
- B) A brucelose é predominantemente transmitida por vetores artrópodes, especialmente carrapatos, que mantêm o ciclo entre animais e humanos.
- C) A infecção humana pode ocorrer pela manipulação de placenta e fetos de animais infectados, representando risco ocupacional importante.
- D) A *Brucella abortus* está associada principalmente a caprinos e ovinos, enquanto *B. melitensis* é típica de bovinos.
- E) A brucelose é uma zoonose causada por prozoários do gênero *Brucella*, cocobacilos Gram-negativos e intracelulares facultativos.

Gabarito: C

2. A leptospirose é uma zoonose bacteriana causada por espiroquetas do gênero *Leptospira*, amplamente distribuídas em ambientes urbanos e rurais. Animais reservatórios, especialmente roedores sinantrópicos, como *Rattus norvegicus*, podem eliminar leptospirosas viáveis na urina por longos períodos, contaminando água, solo e alimentos. A infecção humana ocorre predominantemente pelo contato com água ou solo contaminados, sendo favorecida por enchentes, condições inadequadas de saneamento e ambientes úmidos. Trabalhadores da limpeza urbana, coletores de lixo, agricultores e demais profissionais expostos a áreas contaminadas constituem os grupos de maior risco. As manifestações clínicas variam de formas leves a quadros graves, como a síndrome de Weil, caracterizada por icterícia, insuficiência renal e hemorragias.

Com base nessas informações, assinale a alternativa CORRETA (5 pontos):

- A) Os roedores sinantrópicos têm pouca relevância epidemiológica, já que raramente eliminam leptospiros pela urina.
- B) A infecção humana geralmente exige contato direto com o animal infectado, não ocorrendo transmissão por água contaminada.
- C) Enchentes em áreas urbanas aumentam o risco de transmissão da leptospirose devido à contaminação da água por urina de reservatórios.
- D) A leptospirose ocorre exclusivamente em áreas rurais e não está associada a ambientes urbanos.
- E) A leptospirose é uma zoonose viral causada por vírus do gênero *Leptospira*, amplamente distribuídas em ambientes urbanos e rurais

Gabarito: C

3. O vírus da cinomose canina (*Canine distemper virus* - CDV) é o causador de uma doença sistêmica que pode afetar múltiplos órgãos. Diante disso, disserte sobre os principais aspectos patológicos presentes em cães infectados pelo vírus da cinomose (10 pontos).

A cinomose canina é uma doença viral altamente contagiosa que afeta cães, causada pelo vírus da cinomose canina. O vírus da cinomose pertence à família Paramyxoviridae e ao gênero Morbillivirus. Os cães entram em contato com o vírus em fômites de fluidos corpóreos da cavidade nasal e da cavidade oral, por meio do contato direto com indivíduos infectados. O vírus é inalado e depositado na mucosa dos sistemas de troca de condução e de O₂-CO₂ pela turbulência centrífuga e inercial. Na camada de muco da oronasofaringe, o vírus é fagocitado por linfócitos e macrófagos e, provavelmente, por células dendríticas, e se dissemina via tráfego leucocitário para as tonsilas. Aqui, os linfócitos e macrófagos são infectados e migram pelos vasos linfáticos aos linfonodos regionais e, então, sistemicamente, por vênulas pós-capilares ou vasos linfáticos e ducto torácico, para o sistema circulatório de linfócitos no baço, timo, linfonodos, medula óssea, linfonodos associados à mucosa e placas de Peyer, e células de Kupffer do fígado. A infecção das células pode também ocorrer por viremia livre de células e através de plaquetas. Após a infecção sistêmica do tecido linfóide, as células infectadas ou o vírus se disseminam aos órgãos parenquimatosos, incluindo os sistemas nervoso, respiratório, alimentar e urinário. O vírus infecta diversas células epiteliais e mesenquimatosas (vírus pantrópico) e as mata ao se replicar e escapar para o meio extracelular.

No sistema respiratório, o vírus mata pneumócitos, células do epitélio bronquiolar e macrófagos alveolares, prejudicando, assim, a função da barreira ar sangue, o aparelho mucociliar e as respostas imunes inatas e adaptativas, resultando em má oxigenação do sangue, menor remoção de debris particulados, desenvolvimento de infecções bacterianas secundárias e redução da fagocitose e da apresentação de antígenos por macrófagos, respectivamente. Tais mecanismos contribuem para o desenvolvimento de broncopneumonia supurativa. No sistema alimentar, o vírus mata enterócitos (e, provavelmente, as células M), provocando diarreia. O vírus também chega aos ameloblastos durante o desenvolvimento da dentição adulta, infecta e mata estas células e gera a alteração conhecida como hipoplasia do esmalte. O vírus usa duas proteínas virais do envelope: uma proteína de adesão denominada proteína viral H e a proteína de fusão denominada proteína viral F, que se ligam a receptores glicoproteicos da membrana celular. As proteínas de fusão viral participam da penetração do vírus em linfócitos não infectados, da disseminação do patógeno entre as células e da formação de células sinciciais (p. ex., proteína transmembrana CD9)

caracteristicamente observadas nos pulmões. Foi experimentalmente demonstrado que quando os linfócitos infectados pelo vírus entram em contato com linfócitos e outros tipos celulares não infectados, há indução da expressão de novos receptores SLAM ou de maiores números destas moléculas. As moléculas secretadas pelos linfócitos infectados provavelmente medeiam este processo e, assim, podem amplificar a infecção viral nos cães. O receptor glicoproteico CD150 (SLAM) é encontrado em membranas de linfócitos, monócitos, macrófagos, células do epitélio de transição, células endoteliais e células não identificadas do estômago, do intestino delgado e do pulmão.

O estado vacinal, a viabilidade do sistema imunológico adaptativo e a patogenicidade viral determinam se o desenvolvimento de polioencefalomielite, leucoencefalomielite desmielinizante ou de ambas ocorre no SNC. Linfócitos e macrófagos infectados disseminam o vírus da cinomose, via sistema vascular, para o SNC, através do tráfego leucocitário e da viremia livre de células. É provável que as células e os vírus interajam através da cascata de adesão leucocitária (Cap. 3), por adesão às células endoteliais e migração transendotelial. O vírus também infecta e se replica em células endoteliais de capilares e vênulas pós-capilares, levando ao desenvolvimento de uma resposta inflamatória linfocítica mononuclear perivascular característica das infecções virais. O vírus, então, infecta e se replica em periquitos vasculares, células da micróglia e processos podais dos astrócitos perivasculares, assim como no epitélio do plexo coroide. O vírus escapa do epitélio do plexo coroide e se dissemina no líquido cefalorraquidiano (LCR), para infectar células endimárias e oligodendrócitos da glia na substância branca subependimária. Os sinais clínicos provocados pelo vírus são provavelmente relacionados à lesão de neurônios e oligodendrócitos da glia. Os vírus podem provocar lesões na substância cinzenta (neurônios: polioencefalomielite) e na substância branca (oligodendrócitos da glia: leucoencefalomielite desmielinizante). A infecção neuronal provavelmente se origina da disseminação do vírus aos neurônios a partir de pericitos e processos podais dos astrócitos perivasculares infectados. Estes astrócitos podem também ser reservatórios para a disseminação do vírus no SNC. A infecção viral de neurônios provoca necrose neuronal e subsequente neuronofagia via células residentes da micróglia e monócitos, macrófagos e linfócitos em trânsito. A disseminação do vírus aos oligodendrócitos é provavelmente originária da infecção de células endimárias; no entanto, a infecção através do sistema vascular, dos capilares e das vênulas pós-capilares e dos periquitos e processos podais dos astrócitos perivasculares infectados não foi excluída como possível mecanismo de disseminação. Acometimento de oligodendrócitos provoca leucoencefalomielite desmielinizante, que apresenta uma fase aguda e uma fase crônica. Foram propostos dois mecanismos para o desenvolvimento da fase aguda da leucoencefalomielite desmielinizante: (1) morte de oligodendrócitos pela infecção ou (2) uma reação de hipersensibilidade do tipo II contra proteínas como a proteína básica de mielina e a glicoproteína associada à mielina. Quanto ao mecanismo de morte celular, não há evidências de apoptose ou necrose de oligodendrócitos induzida pelo vírus, e embora o patógeno possa infectar os oligodendrócitos, não foram encontradas proteínas virais nestas células. Os astrócitos e as células da micróglia podem ser infectados e ativados, sofrendo hipertrofia e hiperplasia. Segundo uma hipótese, moléculas tóxicas, como citocinas pró-inflamatórias produzidas por estas células da glia, interrompem a função dos oligodendrócitos e matam estas células. Em relação ao mecanismo da reação de hipersensibilidade, as lesões microscópicas de vacuolização (edema intramielínico) das lamelas de mielina dos axônios adjacentes da substância branca, acompanhadas por astrócitos, macrófagos (monócitos), células residentes da micróglia e algumas células gigantes multinucleadas reativas são consistentes com este tipo de alteração imunomediada. Com a progressão da lesão, a resposta inflamatória se intensifica e é caracterizada por infiltrações mononucleares perivasculares. A mielina é fagocitada por macrófagos (monócitos) e células da micróglia e a lesão é reparada por proliferação dos processos astrocíticos, formando, assim, densas placas (cicatrizes gliais [astrocíticas]). A fase crônica da leucoencefalomielite desmielinizante parece ser um mecanismo bystander de inflamação e respostas imunomediadas induzidas pelo vírus, como as reações celulares (linfócitos T citotóxicos) dependentes de anticorpos contra as proteínas virais expressas nas membranas

celulares de oligodendrócitos, que levam a separação, dano e fagocitose das lamelas de mielina mediadas por macrófagos. O dano à mielina é provavelmente resultante da liberação de enzimas proteolíticas, radicais livres de oxigênio e citocinas de macrófagos, monócitos e células residentes da micróglia ativadas. Os lipídeos derivados das lamelas danificadas estimulam uma intensa resposta fagocítica e provavelmente dão início ao recrutamento de outros monócitos e macrófagos às lesões. A destruição da barreira hematoencefálica pelas enzimas proteolíticas parece atuar no influxo de células inflamatórias, que provavelmente é mediado pela infecção viral dos astrócitos, por meio de seus processos podais, envolvidos na estrutura e função da barreira hematoencefálica.

REFERÊNCIA: Bases da patologia em veterinária / [editores] M. Donald McGavin, James F. Zachary; [tradução Renata Scavone de Oliveira et al.]. - [2.ed.]. - Rio de Janeiro: 3 Elsevier, 2013

4. A Polioencefalomalácia (PEM) é uma condição neurológica comum e os sinais neurológicos apresentados podem ser confundidos com outras doenças do sistema nervoso central em bovinos. Com base na afirmativa, disserte sobre as principais causas de polioencefalomalácia em bovinos, os principais achados patológicos presentes nesta condição e possíveis diagnósticos diferenciais (10 pontos).

A polioencefalomalacia, conhecida, também, como necrose cerebrocortical, é um termo descritivo que, literalmente, significa malacia da substância cinzenta do encéfalo. Caracteriza-se histologicamente por necrose laminar do córtex cerebral, que dependendo do tempo de evolução é seguida de infiltração por macrófagos e cavitação. A utilização do termo “polioencefalomalacia” tem gerado confusão, uma vez que este pode ser utilizado com dois significados: o primeiro indicando lesão de necrose laminar do córtex cerebral que ocorre em diversas doenças incluindo intoxicação por cloreto de sódio e síndrome de privação de água em suínos e bovinos, envenenamento por chumbo em bovinos, encefalite por herpesvírus bovino-5 (BHV-5) em bovinos, envenenamento por cianeto em várias espécies e intoxicação por enxofre em bovinos e ovinos; o segundo, para descrever uma doença neurológica causada por distúrbios no metabolismo da tiamina, que apresenta, também, necrose laminar do córtex cerebral.

Esta última enfermidade, denominada como polioencefalomalacia (PEM), desde a sua primeira descrição em 1956 e durante os 25 anos subsequentes, foi atribuída a deficiência ou distúrbio no metabolismo da tiamina, principalmente pela presença de tiaminases no rúmen dos animais afetados. A proliferação de bactérias produtoras de tiaminases pode estar associada à ingestão de rações ricas em grãos, deficiência de cobalto, uso de anti-helmínticos e antibióticos orais, e acidose ruminal; entretanto, tentativas de reprodução experimental da doença nas condições citadas, têm sido falhas. A ingestão de plantas que contêm tiaminases causa, também, a doença. Um fator que tem levado à conclusão de que a PEM está associada a carência de tiamina é a recuperação dos animais afetados mediante o tratamento com esta vitamina. Outro fato é a reprodução experimental da doença administrando-se experimentalmente análogos de tiamina como o Amprolium. No Rio Grande do Sul, um surto da doença foi diagnosticado em cabras, associado à ingestão de “Uva do Japão” (*Hovenia dulcis*), sugerindo-se como causa do problema, a elevada quantidade de açúcares presentes na planta.

Trabalhos recentes têm demonstrado que, em ruminantes, a maioria dos focos de PEM que ocorrem em diversos países, são causados pelo alto consumo de enxofre, nas formas de sulfato, sulfito e sulfeto. Nesses casos as concentrações de tiamina são normais, mas há, também, recuperação de animais tratados com tiamina. Estes fatos colocam em dúvida que a PEM seja

realmente causada por um distúrbio primário no metabolismo da tiamina. Na PEM causada pela alimentação com melaço, os animais afetados apresentam, também, níveis normais de tiamina nos tecidos e neste caso acredita-se que a doença é causada pelos altos níveis de enxofre no melaço.

No Brasil, a PEM tem sido diagnosticada em vários Estados sem que sua etiologia tenha sido esclarecida. Inicialmente, a enfermidade foi associada à ingestão de carcaças ou mudanças bruscas na alimentação, principalmente quando animais mantidos em pastagens ruins são introduzidos em pastos de excelente qualidade. Porém, trabalhos recentes não confirmaram essas hipóteses. Alguns casos de PEM são causados, aparentemente, por uma intoxicação por cloreto de sódio.

Em um estudo de 15 focos de PEM foi observado que em apenas dois focos os animais haviam sido manejados e, possivelmente, privados de água; em um foco a privação teria ocorrido durante o transporte para leilão e em outro tratavam-se de animais semi-confinados. Nos focos restantes os animais eram criados extensivamente, não sendo mencionada privação de água, nem a utilização de antibióticos e anti-helmínticos orais. O pH ruminal estava dentro dos padrões normais em 3 focos nos quais foi realizada a análise. A suplementação mineral apresentava-se satisfatória em uma propriedade visitada. A ingestão de carcaças, como possível causa da doença, foi descartada em duas propriedades: em uma porque as carcaças eram queimadas; e em outra porque foram afetados animais lactentes.

Nos focos de PEM observados no Mato Grosso do Sul é importante salientar que se verifica resposta ao tratamento com tiamina, o que parece indicar que a doença é devida a uma alteração no metabolismo desta vitamina, causada, provavelmente, pela presença de tiaminases no rúmen. Deve-se considerar, no entanto, que em casos de intoxicações por enxofre há, também, recuperação clínica dos animais após o tratamento com tiamina e que, até o momento, em nenhum surto de PEM foram determinados os níveis ruminais ou sangüíneos de tiamina, nem os níveis de enxofre no rúmen ou em pastagens, águas e misturas minerais que estavam sendo consumidas pelos animais no momento dos focos.

Embora a literatura internacional mencione que PEM ocorre, principalmente, em animais de 8-12 meses de idade, em condições de confinamento ou submetidos a mudanças bruscas de alimentação, nos casos descritos no Brasil, tem sido observada, principalmente, em animais a campo sendo os adultos afetados em maior número.

Em 3 estudos realizados no Mato Grosso do Sul, a doença foi observada tanto na forma de focos como em casos isolados e não apresentou caráter sazonal, ocorrendo praticamente em todos os meses do ano. Posteriormente, foram diagnosticados, nesse Estado, 51 focos de PEM entre os anos de 1993 e 1998. Foram afetados animais de todas as faixas etárias, ocorrendo apenas um foco em animais abaixo de 6 meses de idade. Da mesma forma que em trabalhos anteriores, foram observados focos em todos os meses do ano, embora a maioria dos casos tenha ocorrido entre os meses de abril e junho (18 focos) e julho e setembro (19 focos). Na maioria dos focos as taxas de morbidade e mortalidade foram iguais ou menores que 1%, mas taxas de até 14% foram, também, observadas. A letalidade é variável, de 43% a 100%, dependendo da resposta ao tratamento quando este é realizado no início do quadro clínico. Focos de PEM têm sido relatados, também, no Rio Grande do Sul, São Paulo e Minas Gerais.

Os sinais clínicos caracterizam-se por andar cambaleante e em círculos, incoordenação, tremores musculares, cegueira total ou parcial, opistótono, nistagmo e estrabismo. Os animais afastam-se do rebanho e muitos são encontrados em decúbito lateral ou esternal. Nas fases iniciais o animal pode apresentar certa agressividade e excitação. Se os animais não forem tratados com

tiamina a morte ocorre, geralmente, 2-3 dias após o aparecimento dos sinais clínicos, entretanto, alguns animais morrem poucas horas após e outros permanecem até 10 dias em decúbito.

Os achados de necropsia variam de acordo com a severidade e duração do curso clínico. Nos casos de evolução rápida podem ser observados, apenas, edema e diminuição da consistência do cérebro. Deve-se salientar que estas alterações podem ser de difícil percepção. Nos casos com curso mais prolongado pode notar-se depressão e achatamento das circunvoluções, e o cerebelo encontra-se deslocado caudalmente. Ao corte, principalmente após a fixação, áreas do córtex apresentam-se de consistência diminuída e amareladas. Em alguns casos há intensa hemorragia subcortical. As alterações histológicas caracterizam-se por necrose laminar no córtex cerebral. Os neurônios apresentam lesões degenerativas e necróticas, caracterizadas por aumento da eosinofilia citoplasmática, cromatólise ou picnose nucleares, dilatação dos espaços perineuronais e perivasculares e proliferação endotelial acompanhada por infiltrado inflamatório mononuclear. Em casos avançados nota-se infiltração de macrófagos grandes, com núcleos periféricos e citoplasma espumoso (células gitter). Em alguns casos, associado às lesões acima descritas, observa-se marcado infiltrado de eosinófilos nos espaços perivasculares, regiões submeningeanas e neurópila. Esses achados são quase sempre observados nos casos em que há hemorragias na região cortical e são associados a intoxicação por cloreto de sódio (6).

O diagnóstico da PEM, tanto os casos atribuídos a deficiência de tiamina como os atribuídos a dietas ricas em enxofre, é realizado com base nos achados histopatológicos, sendo reforçado pelo quadro clínico, achados de necropsia e pela resposta ao tratamento com tiamina. O diagnóstico diferencial deve ser realizado com outras afecções nas quais ocorre necrose laminar do córtex cerebral e, portanto, cursam com sinais neurológicos semelhantes, principalmente a intoxicação por chumbo, a encefalite por BHV-5 e a intoxicação por sal.

A encefalite por BHV-5, devido à semelhança dos sinais clínicos e, principalmente, pelas lesões histológicas caracterizadas por extensas áreas de malacia no córtex cerebral dos animais afetados, pode ser, muitas vezes, confundida com PEM. A presença de lesões inflamatórias na substância branca e regiões extra corticais e a presença de corpúsculos de inclusão intranucleares em astrócitos e neurônios permitem o diagnóstico da infecção por BHV-5.

O diagnóstico diferencial da intoxicação por chumbo (saturnismo) pode ser difícil, principalmente, nas fases agudas das duas enfermidades. Nos casos de intoxicação por chumbo, macroscopicamente, o edema cerebral é menor, em relação aos casos de PEM e, dificilmente, ocorre deslocamento caudal do tecido cerebral. Microscopicamente, na intoxicação por chumbo a necrose é observada, preferentemente, no topo dos girus do córtex cerebral, enquanto que PEM afeta, principalmente, a região dos sulcos. Nos casos de intoxicação por chumbo as lesões crônicas são menos severas, com moderada presença de macrófagos espumosos e menor perda de neurônios nas áreas destruídas. Em casos de dúvida, a dosagem de chumbo nos tecidos é um importante teste para o diagnóstico da intoxicação, sendo que níveis de 10ppm de chumbo no rim ou fígado comprovam a intoxicação.

Na intoxicação por sal, além da necrose do córtex cerebral, observa-se meningoencefalite eosinofílica e há elevação dos níveis de sódio no líquido. Outras enfermidades que afetam o sistema nervoso de bovinos devem ser incluídas, também, no diagnóstico diferencial, principalmente, a raiva, o botulismo e a listeriose.

REFERÊNCIA: RIET-CORREA F., SCHILD A.L., LEMOS R.A.A. & BORGES J.R.J. Doenças de ruminantes e eqüídeos. 3.ed. Santa Maria, Pallotti, 2007. 2v.

5. A Raiva bovina é uma zoonose de grande relevância e impacto na saúde pública. Diante disso, disserte sobre a raiva bovina abordando a etiologia, características epidemiológicas, ciclo da doença, sinais clínicos e achados patológicos (10 pontos).

O vírus da raiva (família Rhabdoviridae) é um dos vírus mais neurotrópicos dentre todos os que infectam mamíferos. Geralmente, é transmitido pela mordedura de um animal infectado; porém, a infecção respiratória foi também relatada, de forma incomum, após a exposição ao vírus em cavernas com morcegos, exposição humana acidental em laboratórios e transplantes de córnea.

O vírus da raiva pode, a princípio, se replicar localmente, no ponto de inoculação. A infecção e a replicação nos miócitos da musculatura esquelética local é um importante evento incitante. O vírus então, entra nas terminações nervosas periféricas por meio da interação com receptores de acetilcolina nicotínica na junção neuromuscular. Há maior probabilidade de incorporação dos vírus por axônios terminais e miócitos após a inoculação de uma dose grande. Se o vírus entrar diretamente nas terminações nervosas periféricas, o período de incubação tende a ser curto, independentemente da infecção de células musculares. Com doses progressivamente menores de vírus, porém, há maior possibilidade de que o patógeno entre nas terminações nervosas ou nos miócitos, mas não em ambos. Esta situação pode fazer com que o período de incubação seja curto, caso o vírus entre diretamente nas terminações nervosas, como já descrito, ou maior, se houver infecção e retenção do vírus em miócitos antes de sua liberação e incorporação pelas terminações nervosas.

O vírus passa da periferia para o SNC por meio do transporte axoplasmático retrógrado rápido, aparentemente via nervos sensoriais ou motores, em taxa de 12 a 100 mm por dia. Dados experimentais sugerem que a fosfoproteína do vírus da raiva interage com a dineína LC8, uma proteína do microtúbulo motor usada no transporte axonal retrógrado. Com os axônios sensoriais, os primeiros corpos celulares a serem encontrados após a inoculação do membro posterior são aqueles dos gânglios espinhais, cujos processos neuronais se estendem ao corno dorsal da medula espinhal. Nos axônios motores, os corpos celulares dos neurônios motores inferiores na substância cinzenta do corno ventral, ou os corpos celulares neuronais dos gânglios autônomos, são os primeiros a serem infectados. Não se sabe se a infecção e a replicação viral nos neurônios dos gânglios da raiz dorsal são essenciais para a infecção do SNC. O vírus, então, passa para a medula espinhal e ascende até o cérebro por meio do fluxo axoplasmático anteretrógrado e retrógrado. Durante a disseminação do vírus entre os neurônios do SNC, há também um movimento centrífugo simultâneo através do transporte axonal anterógrado do patógeno do SNC para a periferia pelos axônios de nervos cranianos. Este processo provoca a infecção de diversos tecidos, incluindo a cavidade oral e as glândulas salivares, permitindo a transmissão da doença pela saliva. Outra característica importante da raiva é que a infecção de tecido nervoso e não nervoso, como as glândulas salivares, ocorre ao mesmo tempo, permitindo que os animais acometidos tenham o comportamento agressivo necessário e que haja a passagem do vírus na saliva para facilitar a transmissão da doença.

Os resultados de recentes estudos experimentais ajudam a esclarecer o mecanismo de disseminação do vírus no SNC. Após a disseminação axoplasmática do vírus presente no membro posterior inoculado até os neurônios dos segmentos associados da medula espinhal, a rápida disseminação da infecção até o cérebro ocorre pelos tratos longos de fibras ascendentes e descendentes, ultrapassando a substância cinzenta da medula espinhal rostral. Esta disseminação inicial do vírus foi sugerida como explicação para a indução da ocorrência de alterações comportamentais antes que haja lesão suficientemente grave para causar paralisia, permitindo a disseminação da infecção antes que haja tempo para o desenvolvimento de uma resposta imune notável. A disseminação da infecção pelos neurônios do SNC ocorre por fluxo axoplasmático anterógrado e retrógrado, com disseminação correspondente entre os neurônios, por transferência axossomática-axodendrítica e somatoaxonal-dendroaxonal do vírus. A disseminação transináptica pode ocorrer por meio do brotamento de vírions em desenvolvimento do citoplasma neuronal (corpo celular ou dendrito) no axônio da sinapse ou na forma de nucleocapsídeo viral puro (complexos de ribonucleoproteína-transcriptase), na ausência do vírion completo.

Estudos experimentais in vivo com uma cepa laboratorial do vírus da raiva mostraram que o patógeno causou a regulação negativa de aproximadamente 90% dos genes no cérebro em níveis mais de quatro vezes menores. Os genes afetados eram aqueles envolvidos na regulação do metabolismo, da síntese proteica, do crescimento e da diferenciação celular. Outros estudos experimentais mostraram maiores quantidades de óxido nítrico em cérebros de animais infectados pela raiva, sugerindo que a neurotoxicidade do óxido nítrico pode mediar a disfunção neuronal. Por fim, foi demonstrado que o vírus da raiva induz a morte celular apoptótica de neurônios cerebrais em modelos murinos. O mecanismo exato da lesão neuronal induzida pelo vírus da raiva em espécies domésticas e silvestres ainda precisa ser completamente determinado.

De modo geral, não há lesões macroscópicas no tecido nervoso central infectado, mas hemorragias, principalmente na substância cinzenta da medula espinhal, podem ser observadas. As lesões microscópicas do SNC geralmente são linfocíticas e incluem leptomeningite variável e formação de manguitos perivasculares composto por linfócitos, macrófagos e plasmócitos; microgliose, que pode ser proeminente; degeneração neuronal variável, mas que geralmente não é grave; e ganglioneurite. Deve-se enfatizar que os neurônios infectados tendem a apresentar alterações morfológicas mínimas e, em alguns casos, a única lesão observada é a presença de corpúsculos de inclusão intracitoplasmáticos e acidófilos chamados corpúsculos de Negri. As lesões não neurais incluem sialite variável e não supurativa acompanhada por necrose e presença de corpúsculos de Negri nas células epiteliais da glândula salivar.

Os corpúsculos de Negri, formados nos neurônios do SNC e até mesmo nos gânglios trigeminais craniais, espinhais e autônomos, são, há muito tempo, considerados característicos da infecção pelo vírus da raiva, embora não sejam observados em todos os casos. As inclusões são intracitoplasmáticas e, a princípio, se desenvolvem como uma agregação de fitas de nucleocapsídeo viral, que rapidamente se transforma em uma matriz granular mal definida. Os vírions maduros da raiva, que brotam do retículo endoplasmático adjacente, também podem estar localizados ao redor da periferia da matriz. Com o tempo, o corpúsculo de Negri passa a ser maior e detectável à microscopia óptica. Classicamente, em cortes corados com HE, o corpúsculo de Negri, que é eosinofílico, apresenta uma ou mais áreas pequenas e claras chamadas *corpos internos*, que se formam devido à invaginação de componentes citoplasmáticos (inclusive vírions) na matriz de inclusão. As inclusões que não possuem “corpos internos” foram chamadas corpúsculos de Lyssa, mas são, na verdade, corpúsculos de Negri sem endentação citoplasmática. Deve-se também notar que o vírus fixo (adaptado ao SNC por passagem) e o vírus comum (que causa a doença de ocorrência natural) produzem as mesmas características ultraestruturais, mas as cepas virais fixas tendem a provocar degeneração neuronal grave que impede o desenvolvimento e, assim, a detecção dos corpúsculos de Negri. Os corpúsculos de Negri também tendem a ocorrer com mais frequência em grandes neurônios, como os neurônios piramidais do hipocampo (mais comuns em carnívoros, como os cães), os neurônios da medula oblonga e as células de Purkinje do cerebelo (mais comuns em herbívoros, como os bovinos). Os tecidos preferidos para exame da raiva por microscopia óptica e técnica com anticorpo fluorescente contra o vírus incluem o hipocampo, o cerebelo, a medula oblonga e o gânglio trigeminal. As amostras típicas enviadas para coloração com anticorpo fluorescente são a medula oblonga e o cerebelo.

A lesão espongiiforme, qualitativamente não passível de diferenciação da lesão característica de diversas encefalopatias espongiiformes, foi descrita pela primeira vez em 1984, por Charlton. Esta lesão foi inicialmente detectada na raiva experimental em gambás e raposas e, mais tarde, na doença, de ocorrência natural, em gambás, raposas, equinos, bovinos, gatos e ovinos. A lesão é mais proeminente no neuropilo do tálamo e no córtex cerebral, a princípio como vacúolos intracitoplasmáticos ligados à membrana em dendritos neuronais e, de forma menos comum, em axônios e astrócitos. Os vacúolos aumentam de volume, comprimem o tecido adjacente e, por fim, se rompem, formando um espaço tecidual. Embora o mecanismo responsável pelo desenvolvimento desta lesão não tenha sido determinado, acredita-se que seja decorrente de um efeito indireto do vírus da raiva no tecido neural (talvez envolvendo uma alteração no metabolismo de neurotransmissores).

Os sinais clínicos relativamente exclusivos em bovinos com raiva incluem vocalização, contração generalizada, tenesmo e sinais de excitação sexual; a seguir, há paralisia e morte. Durante a realização da necropsia de um animal com suspeita de raiva, é importante lembrar da necessidade (1) de uso de maior proteção (luvas duplas, máscara, proteção ocular e ventilação adequada) pelo profissional, além daquela usada no exame *post-mortem* de rotina, e (2) de coleta dos tecidos adequados do SNC (hipocampo, cerebelo e medula oblonga e, opcionalmente a medula espinhal) para exame por imunofluorescência e, às vezes, inoculação de camundongos. O restante do cérebro deve ser fixado por imersão em formalina neutra tamponada a 10% para exame histopatológico.

REFERÊNCIA: Bases da patologia em veterinária / [editores] M. Donald McGavin, James F. Zachary; [tradução Alexandre Aldighieri Soares et al.]. - [6.ed.]. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2018

6. A tuberculose bovina é uma zoonose de grande relevância e impacto na Saúde Pública.

Diante disso, disserte sobre a tuberculose bovina, abordando em detalhes, a etiologia, a patogênese, os sinais clínicos e os achados patológicos (10 pontos).

O principal agente etiológico da tuberculose bovina é o *Mycobacterium bovis*, embora o *Mycobacterium tuberculosis* seja capaz de causar infecção em bovinos que são expostos a pessoas infectadas. Eventualmente, outras espécies do gênero *Mycobacterium* podem causar lesões granulomatosas em bovinos, mas a infecção, nesses casos, é autolimitante. Embora a infecção por *Mycobacterium* sp. ocorra em todas as espécies domésticas, a tuberculose tem maior importância clínica e de saúde pública em bovinos. No caso dos bovinos, a tuberculose é causada preferencialmente pelo *Mycobacterium bovis*, embora o *M. tuberculosis* tenha grande potencial para causar tuberculose pulmonar ou disseminada em bovinos. Contudo, a infecção por *M. tuberculosis* em bovinos só se mantém quando os animais são mantidos na presença de portadores humanos da infecção.

A via de infecção é geralmente broncogênica. O processo se inicia na junção bronquíoloalvéolo e se estende para o interstício, formando pequenos nódulos granulomatosos com material de aspecto caseoso em seu interior. Após infecção, lesões são observadas no pulmão a partir de 7 dias, com acúmulo inicialmente de neutrófilos e alguns macrófagos contendo bacilos álcool ácido resistentes. Granulomas são observados a partir de 14 dias, e extensas áreas de necrose podem ser observadas em 21 dias. Nessa fase inicial, a tuberculose pode se resolver, caso o animal tenha boas condições imunológicas para debelar a infecção, ou progredir e se espalhar pelo organismo, com a evolução do quadro.

As 3 principais espécies de bacilos tuberculosos, *M. tuberculosis*, *M. bovis* e *M. avium*, ocorrem com mais frequência em seus respectivos hospedeiros, mas infecções cruzadas ocorrem, e várias outras espécies de animais são afetadas.

- Tuberculose bovina refere-se principalmente à doença em gado causada por *M. bovis*, mas o termo também é usado para descrever os efeitos patológicos deste bacilo em outros hospedeiros. O alcance do hospedeiro de *M. bovis* é amplo, incluindo gado, cervos, alces, bisões, búfalos, cabras, camelos, lhamas, suínos, elefantes, rinocerontes, cães, raposas, gatos, visons, texugos e primatas não humanos e humanos. A doença natural é mais comum em gado, cervídeos, humanos e suínos.
- *M. avium* causa micobacteriose principalmente em aves e é ocasionalmente encontrada em gado, suínos, cavalos, ovelhas e macacos.
- *M. tuberculosis* é principalmente responsável pela tuberculose em humanos, e ocasionalmente infecta porcos, macacos em cativeiro, cães, gatos, gado e aves psitacídeas.
- Infecções humanas com *M. bovis* são bem documentadas, mas são muito menos comuns do que com *M. tuberculosis*. Indivíduos imunossuprimidos, como os com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), estão particularmente em risco. A ingestão de leite de vacas com tuberculose mamária é uma das principais vias de infecção em humanos, geralmente induzindo linfadenite cervical ou outras formas não pulmonares de doença. Esse padrão de doença tem grande importância

histórica, pois foi o impulso para a identificação do bacilo tuberculoso e a subsequente pasteurização do leite, mas a infecção por leite cru continua a ocorrer em regiões onde a tuberculose bovina é comum. A transmissão de gado para humanos por aerossóis ou pela contaminação de feridas cutâneas também ocorre, principalmente em pessoas em contato próximo com gado infectado.

- Micobactérias são bacilos pleomórficos não móveis e não formadores de esporos. São gram-positivas, mas quase não se tingem pelos corantes bacterianos mais simples devido ao seu alto conteúdo de lipídios. São rotineiramente coradas com fucsina-carbólica e resistem à descoloração por ácidos inorgânicos. Essa propriedade de ácido-resistência dos bacilos corados depende da quantidade e disposição espacial dos ácidos micólicos e seus ésteres na parede bacteriana. Também são demonstráveis por corantes fluorescentes, como auramina. Às vezes, em culturas ou em lesões antigas, os organismos apresentam uma aparência granulada ou em "contínuos". Esse "beading" é parcialmente causado pela presença de gotículas lipídicas dentro das bactérias e é um indicativo de um ambiente desfavorável para os organismos na fase pós-exponencial de crescimento.

Além da membrana celular e das camadas de peptidoglicano encontradas em outras bactérias, a parede celular micobacteriana contém uma grande camada hidrofóbica de ácidos micólicos, o que confere hidrofobicidade à parede celular, conferindo resistência ambiental e antimicrobiana. As ceras e os glicolipídios da parede celular são importantes indutores da resposta inicial dos macrófagos e, juntamente com o peptidoglicano (dipeptídeo de muramil), são responsáveis pela maior parte da atividade adjuvante das micobactérias que facilita o recrutamento de células apresentadoras de antígenos. O aumento do conteúdo de glicolípides das paredes celulares das micobactérias, a ácido-resistência e a quantidade de trealose dimicolato (fator de corda) na parede celular estão associadas a maior virulência. Outros glicolipídios (micossídeos) formam uma barreira contra a digestão lisossomal e explicam parcialmente a capacidade dos organismos de sobreviver após a fagocitose pelos macrófagos; a sobrevivência intracelular também é facilitada ao impedir a fusão dos fagossomos com os lisossomos. A eficácia diferenciada de tais mecanismos determina a capacidade relativa das várias micobactérias de resistir à degradação intracelular.

Os tuberculoproteínas são a outra categoria importante de substâncias imuno-reativas nas micobactérias. Elas fornecem a maior parte dos determinantes antigênicos, mas a atividade adjuvante dos lipídios e polissacarídeos na parede celular micobacteriana é necessária para que um animal produza uma resposta imunológica a essas tuberculoproteínas. Derivados proteicos purificados (PPD) de micobactérias são capazes de elicitar hipersensibilidade do tipo retardado uma vez que o animal esteja sensibilizado, sendo isso a base dos testes cutâneos intradérmicos. Tanto as tuberculoproteínas quanto os lipídios adjuvantes estão presentes na infecção, e o resultado é o desenvolvimento de respostas imunes humoral e mediada por células. Os anticorpos humorais podem ser demonstrados por técnicas sorológicas, mas não participam do desenvolvimento das lesões ou da produção de imunidade. As respostas mediadas por células são responsáveis por ambos os aspectos da doença.

O método de transmissão influencia o espectro de lesões da tuberculose bovina. A inalação de núcleos de gotículas ou partículas de poeira contendo *M. bovis* é a via mais comum de infecção e leva à infecção das vias aéreas superiores e inferiores. A infecção oral requer uma dose maior de bacilos do que a infecção por via aérea para causar a doença, e provoca lesões no intestino e nos linfonodos associados. A transmissão transplacentária é uma sequela da tuberculose endometrial e leva a lesões fetais nos linfonodos hepáticos e portais. Menos comuns, as vias de infecção incluem inoculação percutânea e transmissão genital.

Conceitos importantes na patogênese da tuberculose incluem a capacidade das micobactérias de sobreviver dentro dos macrófagos e o papel das respostas imunes celulares na indução de inflamação granulomatosa e na melhoria da capacidade dos macrófagos de matar os bacilos. A maioria dos animais infectados por *M. bovis* não desenvolve doença clínica. O resultado da infecção depende de fatores bacterianos, incluindo a dose e a virulência das bactérias infectantes, mas também de fatores do hospedeiro, como o estado de competência imunológica e resistência herdada à tuberculose. A variação hereditária na suscetibilidade à doença foi identificada em gado e cervos. Em humanos e camundongos, a resistência micobacteriana está parcialmente relacionada à variação alélica nos genes de macrófagos de resistência natural (Nram) 1 e 2, que afetam a sobrevivência intracelular dos

patógenos, modificando o transporte lisossomal de cátions divalentes, incluindo ferro e manganês. Outras formas de resistência herdada a *M. bovis* não estão relacionadas à variação nos genes *Nramp*. Existem várias facetas do controle imune mediado de tuberculose, e a maior parte desse entendimento é baseada no estudo das infecções por *M. tuberculosis* em humanos e animais de laboratório. Nas fases iniciais da infecção, os bacilos são fagocitados pelos macrófagos e podem ser eliminados. Alternativamente, os macrófagos infectados podem permanecer no local da infecção primária por períodos prolongados antes da progressão da doença.

Macroscopicamente, observam-se nódulos de diferentes tamanhos no parênquima pulmonar e linfonodos mediastinais e, eventualmente, em outros órgãos. Geralmente, esses nódulos têm cápsulas fibrosas e são preenchidos por quantidade variável de material necrótico de coloração amarelada e de aspecto caseoso. Em estágios mais avançados pode ocorrer calcificação nas porções centrais dos nódulos. Histologicamente, a lesão é caracterizada por uma área central de necrose, eventualmente com mineralização focal ou multifocal, circundada por abundante número de macrófagos epitelióides, células gigantes multinucleadas do tipo Langhans (com os núcleos localizados na periferia da célula) e linfócitos. Embora o organismo não possa ser observado nas colorações de rotina, cortes corados pela técnica de Ziehl Neelsen evidenciam grande número de bacilos álcool ácido resistentes com localização predominantemente intracitoplasmática em macrófagos e células gigantes.

REFERÊNCIA: Bases da patologia em veterinária / [editores] M. Donald McGavin, James F. Zachary; [tradução Renata Scavone de Oliveira et al.]. - [2.ed.]. - Rio de Janeiro: 3 Elsevier, 2013

7. Relacione o padrão de pneumonia com sua característica predominante (10 pontos)

Tipo de pneumonia	Característica predominante
A. Broncopneumonia	() Inflamação difusa dos septos alveolares, com espessamento intersticial e distribuição homogênea.
B. Pneumonia intersticial	() Presença de múltiplos focos purulentos disseminados, resultantes de embolia séptica.
C. Pneumonia granulomatosa	() Lesões nodulares compostas por células epitelioides e gigantes multinucleadas, geralmente associadas a tuberculose.
D. Pneumonia embólica	() Inflamação centrada em bronquíolos e alvéolos adjacentes, de distribuição cranioventral.
E. Pneumonia lobar	() Inflamação súbita e fibrinosa que acomete extensas áreas de um lobo pulmonar
Gabarito: B - D – C – A – E	

8. Sobre os conceitos estudados na patologia geral, faça a correspondência entre as colunas e assinale a alternativa com a ordem CORRETA da coluna 2 (10 pontos):

Coluna 1	Coluna 2
I. Trombo	() Partícula intravascular destacada, sólida, líquida ou gasosa, que é transportada pelo sangue de seu ponto de origem para um local distal, onde frequentemente causa a oclusão de um vaso de calibre menor.

II. Antracose	() É a necrose comumente observada no sistema nervoso, promovendo uma consistência liquefeita, ou derivada principalmente das enzimas liberadas pelos neutrófilos.
III. Necrose de liquefação	() Pigmento intracelular endógeno associado ao desgaste, resultante da peroxidação de lipídios de membranas e do acúmulo de resíduos lisossômicos não degradáveis.
IV. Lipofusцина	() Massa sólida e aderida a parede, formada pelo processo patológico de coagulação do sangue no interior do vaso ou coração em um animal vivo.
V. Êmbolo	() Refere-se ao acúmulo de pigmento de carvão/fuligem nos pulmões, encontrado em animais moradores de regiões com certo grau de poluição.

- a) I, II, III, IV, V
- b) II, III, IV, V, I
- c) IV, III, II, I, V
- d) I, II, V, IV, III
- e) V, III, IV, I, II

9. Complete as lacunas com a alternativa CORRETA (5 pontos):

A retículo-pericardite traumática é provocada pela ingestão de _____, que atravessam o _____ e atingem o _____, resultando em inflamação fibrinosa e, posteriormente, _____. Essa condição pode culminar em _____ cardíaca.

- a) fragmentos ósseos – retículo – pulmão – abscessos – hipóxia
- b) corpos estranhos vegetais – rúmen – fígado – necrose – anemia
- c) **corpos estranhos metálicos – retículo – pericárdio – fibrose – insuficiência**
- d) metais pesados – rúmen – coração – inflamação – sepse
- e) corpos estranhos metálicos – omaso – pericárdio – edema – falência

10. A leucoencefalomalácia equina (LEM), causada pela ingestão de fumonisinas produzidas, apresenta padrões característicos de lesão e métodos diagnósticos específicos. Assinale a alternativa CORRETA (5 pontos):

- a) As lesões macroscópicas da LEM concentram-se principalmente na substância cinzenta do córtex cerebral, com formação de áreas de necrose caseosa bem delimitadas.
- b) O diagnóstico histopatológico da LEM revela meningite fibrinosa acentuada e necrose coagulativa dos núcleos da base, frequentemente associada à presença de macrófagos epitelióides.
- c) **A LEM é caracterizada por necrose liquefativa da substância branca dos hemisférios cerebrais, com cavitações, edema e hemorragia, sendo esses achados fundamentais para o diagnóstico anatomopatológico.**

- d) A confirmação da LEM baseia-se principalmente na detecção de micélio de *Fusarium* no tecido cerebral, visualizado por colorações especiais, já que a toxina raramente está presente no alimento consumido.
- e) O raio X é o método padrão para diagnóstico definitivo da LEM, pois evidencia lesões hiperdensas típicas na substância branca cerebelar em todos os casos clínicos.

11. A doença renal crônica (DRC) em cães apresenta alterações morfológicas características, associadas à perda progressiva e irreversível da função renal. Sobre os aspectos patológicos da DRC, assinale a alternativa CORRETA (5 pontos):

- a) Na DRC, os rins geralmente se apresentam aumentados e hiperêmicos, com superfície lisa e cápsula facilmente destacável, refletindo o predomínio de lesão supurativa.
- b) Os rins de cães com DRC tipicamente apresentam congestão difusa, edema intersticial acentuado e múltiplos abscessos corticomedulares, alterações compatíveis com pielonefrite ativa.
- c) A mineralização distrófica é rara na DRC, uma vez que a hiperfosfatemia crônica induz aumento da síntese de PTH, prevenindo deposição de cálcio nos tecidos.
- d) A DRC é caracterizada por predomínio de necrose tubular aguda e regeneração epitelial extensa, alterações que explicam o caráter reversível da insuficiência renal crônica.
- e) A fibrose intersticial, acompanhada de perda de túbulos e infiltração linfoplasmocitária, é uma alteração típica da DRC e correlaciona-se diretamente com a perda funcional progressiva.**

12. A equipe do LPPV-UnB foi requisitada para a necropsia de um gato, SRD, de 13 meses, encaminhado do setor de clínica médica com o seguinte histórico: animal chegou para atendimento com prostração há três dias, sem se alimentar há um dia e meio, e com fezes normais. As alterações na necropsia evidenciaram grande quantidade de líquido amarelado viscoso na cavidade abdominal, nódulos branco-amarelados na serosa intestinal, fígado e nos rins, e quantidade moderada de efusão torácica amarelada semelhante à observada no abdômen. Sobre o caso clínico descrito, avalie as proposições abaixo e assinale a alternativa CORRETA (10 pontos):

- I – O principal diagnóstico diferencial para o caso clínico apresentado é a peritonite infecciosa felina.
- II – A doença pode se manifestar nas formas úmida e seca.
- III – Trata-se de uma doença viral felina que também pode causar sinais neurológicos.

- a) Apenas I e II estão corretas
- b) Apenas II e III estão corretas
- c) Apenas a alternativa I está correta
- d) Todas as alternativas estão corretas**
- e) Todas as alternativas estão incorretas

13. Sobre as causas de icterícia e as lesões hepáticas assinale a alternativa CORRETA (5 pontos).

I - A icterícia pré-hepática ocorre em casos de hemólise, comumente observada em casos de intoxicação crônica por cobre em ovinos, erliquiose canina e na babesiose bovina, caracterizada por um aumento predominante da bilirrubina indireta na circulação.

II - A colelitíase é uma das causas de obstrução do ducto colédoco, é considerada uma causa primária de icterícia pré-hepática, devido à sobrecarga de bilirrubina não metabolizada pelo hepatócito.

III - A icterícia hepática está relacionada a injúrias que comprometem as atividades dos hepatócitos.

IV - O parasitismo intestinal acentuado por *Ascaris* spp. pode levar a obstrução do colédoco, impedindo a saída da bile levando à icterícia pós-hepática.

- a) Apenas I, III e IV estão corretas**
- b) Apenas III e IV estão corretas
- c) Apenas I e II estão corretas
- d) Todas as alternativas estão corretas
- e) Apenas I e IV estão corretas