

## Análise Integrada da Raiva Equina: Revisão de Literatura

Celyne Moreira Olimpio<sup>1\*</sup>, Julia Soares do Vale Mendes de Araújo<sup>1</sup>, Juliana de Oliveira Alves<sup>1</sup>, Luciana Ferreira Pinto<sup>1</sup>, Maria Fernanda Silva Pinto<sup>1</sup>, Igor de Almeida Miranda<sup>2</sup> e Renata de Pino Albuquerque Maranhão<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Discente no Curso de Medicina Veterinária – Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil – \*Contato: celynevet@gmail.com

<sup>2</sup>Médico Veterinário Residente em Clínica Médica de Equinos do Hospital Veterinário – UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil

<sup>3</sup>Docente do Curso de Medicina Veterinária – Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil

### INTRODUÇÃO

A raiva é uma enfermidade caracterizada por uma encefalomielite aguda de evolução fatal, transmitida principalmente por mordedura de animais infectados que possuem o vírus na saliva<sup>1,2,3,4,5,8</sup>. Em equinos o principal transmissor é o morcego hematófago *Desmodus rotundus*<sup>1,2,3,5,6,7,8</sup>. Devido à sua rápida evolução após o aparecimento dos primeiros sinais clínicos e a dificuldade de diferenciação de outras doenças neurológicas, tal enfermidade possui mecanismos de diagnóstico e tratamento limitados<sup>1,3,5</sup>. O equino é considerado um hospedeiro acidental em que a patogenicidade se restringe ao óbito do animal, não ocorrendo envolvimento no processo de transmissão a outras espécies, exceto em casos acidentais<sup>1,7</sup>.

Dessa maneira, o presente estudo tem como objetivo abordar os principais aspectos relacionados à raiva em equinos como manifestações clínicas, patogenia, métodos de diagnóstico e medidas preventivas.

### METODOLOGIA

A realização do estudo ocorreu por meio de uma revisão bibliográfica de artigos encontrados nas plataformas CAPES, Google Acadêmico, SciELO, além do Programa Nacional de Controle da Raiva dos Herbívoros e Manuais Técnicos do Ministério da Agricultura e Pecuária.

### RESUMO DE TEMA

O vírus da raiva (RABV), um RNA-vírus envelopado da ordem *Mononegavirales*, do gênero *Lyssavirus* e da família *Rhabdoviridae*, é classificado atualmente em sete genótipos, sendo que apenas o primeiro, conhecido como Rabies vírus, foi identificado em equinos<sup>1,2,3,4,5,6,7,8</sup>. O seu genoma codifica 5 proteínas estruturais: nucleoproteína (N), fosfoproteína (P), proteína da matriz (M), glicoproteína (G) e RNA polimerase (L)<sup>3,4,5</sup>. A proteína N atua como uma cápsula ao redor do genoma do RNA, enquanto as proteínas P e L formam um sistema responsável tanto pela transcrição quanto pela replicação, dando origem ao complexo ribonucleoproteico (RNP)<sup>3,4</sup>. Inicialmente, a raiva se propaga no músculo esquelético próximo ao ponto de inoculação, o que retarda o aparecimento de sinais clínicos devido à baixa resposta imunológica das células musculares<sup>1,3,5</sup>. O ectodomínio de G se liga aos receptores de acetilcolina (AChR) nas células musculares, provocando endocitose e alcançando os nervos periféricos<sup>1,3,4,5</sup>. Os primeiros sintomas neurológicos periféricos surgem quando o vírus atinge os axônios, momento em que a doença progride rapidamente, uma vez nos axônios, o RABV viaja de forma centrípeta para a medula espinhal e o cérebro através de neurônios motores<sup>1,3,5,1,3,5</sup>. Assim, supõe-se que animais com mordidas distais demoram mais para apresentar sinais neurológicos clássicos<sup>3,5</sup>.

No Sistema Nervoso Central, ocorre uma disseminação transsináptica de neurônio para neurônio, o que justifica a falta de lesões histológicas comuns vistos em outras doenças<sup>4,5</sup>. Simultaneamente, o vírus viaja centrifugamente para diversos órgãos, incluindo pulmão, coração, rins, bexiga, útero, testículos e, principalmente, glândulas salivares, sendo eliminado através da saliva<sup>1,3,5</sup>. Durante o período de incubação, a resposta imunológica é reduzida devido à inabilidade do interferon do tipo I (IFN), que atua em respostas imunes antivirais inatas, de impedir a replicação viral<sup>1,3,4</sup>. Além disso, a estimulação dos linfócitos B para a produção de anticorpos ocorre tardiamente após o surgimento dos sintomas, assim como, as células T que são ineficientes na eliminação do vírus<sup>1,3,4</sup>.

Os *Lyssavirus* provocam falha mitocondrial, lesões oxidativas, degeneração do processo neuronal com perda dendrítica e axonal<sup>3</sup>. Esses são os principais mecanismos que resultam em falha neuronal e comprometimento do sistema límbico, resultando em mudanças comportamentais<sup>1,3</sup>. Em suma, o RABV provoca a morte de neurônios, inicialmente através da ativação da maquinaria apoptótica e, posteriormente, através da necrose celular, resultando na falência sistêmica de órgãos<sup>3,4</sup>. Esse gênero viral gera a formação de agrupamentos de proteínas formando inclusões intracitoplasmáticas, conhecidos como corpúsculos de Negri<sup>1,3,4,5</sup>. Esses corpúsculos contêm todo mecanismo (N,

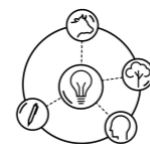
P, M, G, L) e proteínas necessárias para a replicação viral, resultando, portanto, em uma meningoencefalite aguda<sup>3,4</sup>.

Devido à variedade de sintomas clínicos e à intensa ou ausência de certas fases em certas espécies, pode-se afirmar que a raiva pode se manifestar de três maneiras: de forma furiosa, paralítica e muda<sup>3,5</sup>. Sendo a paralítica e a muda as condições mais comuns em cavalos<sup>1,2,3,6,7</sup>. No formato paralítico, os sinais espinhais são característicos em herbívoros e englobam fraqueza, claudicação, paresia, paralisia ascendente, tenesmo, incontinência urinária e fecal, além de impactos no cólon, que podem gerar uma síndrome cólica<sup>2,3,4,5</sup>. Na forma muda, manifesta-se letargia, anorexia, inclinação da cabeça, nistagmo, andar em círculos, ataxia, paralisia do nervo craniano, disfagia, hipersalivação, paralisia caudal e anal, incontinência urinária e fecal, além de sintomas extrapiramidais, como caminhar compulsivamente e pressão na cabeça<sup>3,4</sup>. Nas duas formas a hidrofobia pode ser entendida por uma hipersalivação, concomitante à paralisia laríngea e disfagia<sup>1,3,4</sup>. Disfagia, insuficiência respiratória e atonia gastrointestinal levam a um consumo reduzido de água e alimentos, resultando em desidratação, cólica, perda de peso, emagrecimento e complicações secundárias que podem ser consequência de uma disfunção parassimpática<sup>3</sup>.

A primeira manifestação é o isolamento do animal, que demonstra certa apatia e diminuição do apetite, podendo estar de cabeça baixa e alheio ao que acontece ao seu redor<sup>1,2,5</sup>. Existem ainda outros indícios, como um aumento da sensibilidade e prurido na área da mordida, fazendo com que os animais desenvolvam escoriações causando novas lesões<sup>1,5,8</sup>. Os episódios de fúria são raros e, conforme a doença progride, surgem movimentos desordenados da cabeça, tremores musculares, ranger de dentes, midríase sem reflexo pupilar, incoordenação motora, passos lentos e contrações tônico-clônicas de músculos do tronco e membros inferiores<sup>1,2,5</sup>. Depois de entrar em decúbito, comumente não consegue mais se levantar, são observados movimentos de pedalagem, dificuldades respiratórias, opistótono, asfixia e, por fim, a morte, que costuma acontecer geralmente após o início destes sintomas, de 3 a 6 dias podendo se prolongar por até 10 dias<sup>1,2,5,8</sup>. Não há tratamento disponível, conforme as diretrizes éticas e sanitárias a eutanásia deve ser uma opção durante a fase agônica; além disso, é de notificação compulsória em todas as esferas governamentais<sup>1,3,6,8</sup>. Dado que os sintomas em equinos podem ser confundidos com outras enfermidades que manifestam encefalites, é essencial e necessário realizar um diagnóstico laboratorial complementar<sup>1,3</sup>.

No exame laboratorial, o diagnóstico da raiva era feito apenas pela detecção dos corpos de Negri<sup>4,5</sup>. No entanto, mesmo na sua falta, não se deve descartar o diagnóstico, pois aproximadamente 15% a 30% dos casos de raiva são causados por infecções com cepas virais que não geram corpúsculos<sup>2,3,5,6</sup>. A morte dos animais interrompe o progresso da enfermidade, prevenindo seu avanço, e a deterioração do cadáver faz com que os corpos de Negri desapareçam até 6 horas após o falecimento do animal<sup>5</sup>. De acordo com as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS), o diagnóstico é feito por meio de imunofluorescência direta (IFD) e pela inoculação intracerebral em camundongos<sup>1,3,5,6,8</sup>. Apesar de ser vista como um método de primeira linha para o diagnóstico da raiva, a IFD chegou a registrar 20% de resultados falso-negativos quando aplicada a amostras de equinos<sup>6,8</sup>. Foi identificado que as concentrações mais elevadas do vírus eram detectadas na medula e no tronco encefálico, em contraste com o córtex, o corno de Amon e o cerebelo<sup>3,5,8</sup>. Assim, a medula e o tronco encefálico são os fragmentos ideais para serem enviados ao laboratório de diagnóstico quando há suspeita clínica<sup>1,3,5,8</sup>.

A inoculação intracerebral é executada em um grupo de camundongos entre 3-4 semanas ou em neonatos com 2 a 5 dias de vida<sup>1</sup>. Os camundongos jovens-adultos são observados por um período de 30 dias é feito a eutanásia dos mesmos, e submetido à IFD<sup>1,5</sup>. Para evitar atrasos no diagnóstico, um único camundongo é abatido em cada um dos 5º, 7º, 9º e 11º dias após a inoculação e é seguido pela execução da IFD<sup>1,5</sup>. Embora a inoculação intracerebral de camundongos seja um teste sensível para a



## XIV Colóquio Técnico Científico de Saúde Única, Ciências Agrárias e Meio Ambiente

presença de vírus de raiva, um dos inconvenientes é que o diagnóstico é adiado por pelo menos por 3 semanas, tempo necessário para a observação do animais<sup>1,3,5</sup>. O exame imunohistoquímico tornou-se um aliado na rotina de laboratórios de diagnóstico veterinário, uma vez que possibilita a resolução de casos de meningoencefalite inespecífica quando os corpúsculos de Negri não estão presentes, além de poder ser aplicado para identificar variações do vírus<sup>2,5,6</sup>. Principalmente quando as amostras de SNC chegam ao laboratório já fixadas em formol 10%, o que impede a execução de testes de IFD<sup>2</sup>. É importante realizar o diagnóstico diferencial com outras encefalites como encefalomielite equina, herpes vírus equino, toxoplasmose, listeriose, botulismo, tétano, leucoencefalomalácia e de intoxicação por plantas hepatotóxicas que causam encefalopatia hepática como *Senecio* spp. e *Crotalaria* spp<sup>2,3,5</sup>.

No Brasil, a raiva em herbívoros pode ser classificada como endêmica, com graus variados conforme a região, no entanto, a imunização de cavalos não é obrigatória<sup>1,2</sup>. É recomendado a imunização sistemática com vacinas inativas, especialmente em regiões de risco<sup>1,5,6,8</sup>. A vacinação deve ocorrer a partir do terceiro mês de vida e em animais que receberem a primeira vacina, devem ser administradas outras duas doses com um intervalo de 30 dias entre elas<sup>1,3,7,8</sup>. A revacinação deve ser realizada anualmente<sup>1,3,5,8</sup>.

A RABV é considerada uma zoonose letal e frequentemente negligenciada<sup>3,4,5,7</sup>. Mesmo sem provas de que humanos e outros animais possam contrair o vírus de equinos infectados, é crucial tomar medidas preventivas<sup>1,3,5,7</sup>. Idealmente, somente pessoas imunizadas contra a raiva devem manipular qualquer animal com doença neurológica<sup>1,3</sup>. É importante a utilização de equipamentos de proteção individual ao lidar com animais suspeitos, sejam eles vivos ou mortos<sup>3</sup>. É crucial especificar no pedido de necropsia que a raiva é um fator diferencial e, se o animal apresentar resultado positivo, notificar as autoridades<sup>1,3,7</sup>.

O Programa Nacional de Controle da Raiva em Herbívoros, devido ao grande número efetivo de bovinos, está focando no controle estratégico da raiva para essa espécie, com várias pesquisas que examinam a conexão entre espaço e tempo<sup>7</sup>. No entanto, é notável o potencial epidemiológico dos cavalos, considerando que a maior parte desta espécie é empregada para o trabalho, muitas vezes utilizados em atividades pecuárias, como a criação/manejo de gado<sup>7</sup>. Portanto, os equinos possuem uma ligação epidemiológica direta com a pecuária e a população humana<sup>7</sup>. Indispensável para o controle da raiva em equinos são, também, as ações de controle populacional do *Desmodus rotundus*, atualmente realizado com o uso de pastas vampiricidas, ficando a vacinação a cargo do proprietário do animal e o controle populacional dos morcegos hematófagos sob a responsabilidade dos órgãos de defesa sanitária animal<sup>1,7,8</sup>.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

É um desafio para os Médicos Veterinários identificar as encefalites equinas, pois os sintomas são inespecíficos e o diagnóstico pode não ser conclusivo. Ademais, a RABV é uma enfermidade de natureza zoonótica e endêmica, sendo um agravamento de notificação compulsória a nível municipal, estadual e federal, podendo afetar significativamente a economia de regiões onde a criação de cavalos é uma atividade relevante. Portanto, é imprescindível a realização de mais pesquisas para que haja melhor compreensão sobre o comportamento da raiva equina e o desenvolvimento de testes mais sensíveis para o vírus obtendo um maior sucesso na realização de diagnósticos precisos.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretária de Defesa Agropecuária. **Manual Técnico do Controle da Raiva em Herbívoros**. 2. ed. Brasília, DF: MAPA, 2009.
2. PEDROSO, P. M. O. et al. **Aspectos clínico-patológicos e imuno-histoquímicos de equídeos infectados pelo vírus da raiva**. Pesquisa Veterinária Brasileira, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, v. 30, p. 909–914, nov. 2010.
3. TORIBIO, R. E. **Nonarboviral Equine Encephalities**. Veterinary Clinics: Equine Practice, College of Veterinary Medicine, v. 38, p. 323-338, ago. 2022.

4. BANYARD, A. C.; TORDO, N. **Rabies pathogenesis and immunology**. Revue Scientifique Et Technique (International Office of Epizootics), v. 37, p. 323–330, ago. 2018.
5. CORREA, Franklin. et al. **Doenças de Ruminantes e Equinos**. Raiva. 2. ed. São Paulo: Varela, 2003.
6. MERINI, L. P. et al. **Raiva em equino no município de Porto Alegre-RS, Brasil**. Acta Scientiae Veterinae, v. 2, p. 213-216, 2018
7. OLIVEIRA, F. A. S. et al. **Geographical and temporal spread of equine rabies in Brazil**. Acta Tropica, v. 227, p. 106302, mar. 2022.
8. SÃO PAULO. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Coordenadoria de Controle de Doenças. **Manual de vigilância de zoonoses e manejo de equídeos do estado de São Paulo**. v. 2. São Paulo: Governo do Estado de São Paulo. 2010

APOIO:

