

MIELOENCEFALITE PROTOZOÁRIA EQUINA

Bruna Akemi Takegawa^{1*}, Júlia Thiemy Takegawa Araujo² e Paulo Ricardo Almeida Nunes³.

¹Discente no Curso de Medicina Veterinária - Universidade Anhembi Morumbi - UAM - São Paulo/SP - Brasil - *Contato: tita.bru2@gmail.com

²Discente no Curso de Medicina Veterinária - Universidade Anhembi Morumbi - UAM - São Paulo/SP - Brasil

³Discente no Curso de Medicina Veterinária - Universidade Anhembi Morumbi - UAM - São Paulo/SP - Brasil

INTRODUÇÃO

Os seres vivos estão sujeitos a desequilíbrio de homeostase, através do acometimento de algum sistema vital, e por afecções de origem diversas, podem ocorrer desequilíbrios de ordem genéticas, infecções por agentes biológicos, entre outros. Uma das injúrias que podem atingir o sistema nervoso central (SNC) dos equinos é a mieloencefalite protozoária equina (MEPE).^{1,2} O homem através de pesquisas científicas sobre a fisiopatologia de acometimentos diversos, principalmente na área da medicina veterinária de grandes animais, têm papel fundamental para manter ou restabelecer a saúde destes animais que são tão importantes e presentes há tanto tempo em sua vida, o objetivo do presente estudo é fazer uma revisão bibliográfica e colaborar com a atualização dos profissionais que buscam entender melhor a MEPE, sua profilaxia e manejo clínico, uma vez que se trata de um injúria considerada grave, de alta prevalência e com carência de processo elucidativo quanto a sua patogenia.

MÉTODOLOGIA

Revisão realizada através de levantamento bibliográfico por meio das bases de dados digitais como: *National Institutes of Health (PubMed)*, *Scientific electronic library online (SciELO)*, e Biblioteca virtual em saúde (BVS vet). Selecionados artigos que incluíram estudos de alterações neurológicas em equinos, no período de 1999 até 2022.

RESUMO DE TEMA

A MEPE é uma doença infecciosa descrita há muitos anos, entretanto com diferentes terminologias: “mielite segmentar” e “encefalite mielite focal”, os pesquisadores a denominavam de acordo com achados clínicos, e ainda não havia amplo conhecimento sobre a etiologia e patogênese para melhor esclarecimento da injúria, causada pelos agentes infecciosos como *Sarcocystis neurona*, de maior casuística, e *Neospora hughesi*, menos frequente, estes agentes geram acometimento do SNC, são hospedeiros intracelulares obrigatórios, e foram reconhecidos pela primeira vez em 1974 com associação de lesões características.^{3,4} A sinonímia atual foi definida em 1976, durante a reunião da *American Association of Equine Practitioners (AAEP)*. O *S. neurona* possui um ciclo de vida heteroxênico, de dois hospedeiros, um definitivo e um intermediário, que pode ser um outro mamífero. O gambá *Didelphis virginiana* é o hospedeiro definitivo do *S. neurona* na América do Norte, *Didelphis marsupialis* e *Didelphis albiventris* na América Central e do Sul. Ocorre a reprodução sexuada do parasita *S. neurona* no epitélio intestinal do hospedeiro definitivo que produz esporocistos, com conteúdo de esporozoítos que ao final, serão eliminados nas fezes. Os esporozoítos são capazes de infectar uma série de mamíferos, há relatos de infecção em gambás, guaxinins, tatus, pôneis, lontras, focas, visons, cães e gatos. No hospedeiro intermediário, considerado presa, ocorre a merogonia, e há formação de sarcocistos latentes nos tecidos endoteliais e musculares, que será a fonte de infecção do gambá necrófago ou predador, assim em seu tecido intestinal ocorrerá gametogonia, tornando-o hospedeiro definitivo, principal vetor e contaminador ambiental.^{2,3,4,5,6} O ciclo do parasita nos equinos ainda não está bem descrito, porém acredita-se que estes esporocistos liberem esporozoítos no intestino dos cavalos, que atravessam a parede intestinal atingindo os vasos sanguíneos. Em contato com os leucócitos, são fagocitados por macrófagos os quais se tornam incapazes de digerir-los, por causas desconhecidas, tornando-se transportadores dos patógenos pelo organismo, os chamados “Cavalos de Tróia”. Os merozoítos que estão nos hospedeiros intermediários podem causar uma infecção sistêmica, e demonstram tropismo por tecidos específicos, como o encefálico e o muscular.⁷ O ciclo de vida completo de *N. hughesi* é desconhecido, então todos os modos de transmissão deste parasita para cavalos permanecem mal compreendidos.³

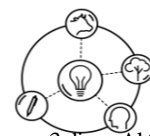
A infecção dos equinos ocorre através da ingestão de água ou alimento contaminado por oocistos e esporocistos provenientes das fezes do hospedeiro definitivo, já os equinos são apontados apenas como

hospedeiros aberrantes, pois, encontraram-se apenas esquizontes em seu organismo, que não contribuem para o ciclo de vida dos parasitas.^{3,5} Apenas um estudo encontrou sarcocistos em uma potra de 4 meses, sendo uma sugestão de potencial de atuação do equino como hospedeiro intermediário.⁷ O período de incubação, onde o animal já foi infectado até o aparecimento das manifestações clínicas ainda não é bem elucidado, ocorre ainda, na maior parte dos casos, cavalos que foram infectados e têm boa resposta imune e não desenvolvem sinais, mas uma pequena parcela desenvolverá sinais clássicos de ordem neurológica.^{3,9} Não está claro o que influencia a progressão para doença neurológica grave.³ Sugere-se que o chamado “Cavalo de Troia” seja a forma pela qual estes microrganismos conseguem atravessar a barreira hematoencefálica e se alojar no SNC. Fatores como variações no inóculo protozoário e supressão imunológica induzida por estresse foram sugeridos na ocorrência de MEPE. No entanto, esforços para aumentar o estresse (ou seja, por transporte adicional de cavalos infectados) e tratamento com esteroides imunossupressores não causaram um aumento concomitante na gravidade da doença.³ O local onde instalou-se a injúria, na região encefálica, terá como resultado sinais variáveis, quando há acometimento na substância cinzenta atrofia muscular focal e fraqueza muscular grave, enquanto na substância branca ataxia.⁴

A progressão pode ser rápida, ou os sinais clínicos podem estabilizar-se para depois sofrerem uma recaída e agravarem-se.⁹ Os sinais vitais dos cavalos afetados são geralmente normais e não há perda do estado de alerta comum. Alguns podem apresentar baixo escore corporal com postura ligeiramente obtusa. O exame neurológico é fundamental e frequentemente dentre os achados estão: ataxia assimétrica, fraqueza e espasticidade de membros torácicos e pélvicos. Ademais, pode-se apresentar áreas de hiporreflexia, hipotalgia ou perda sensorial completa.³ Por ter sinais tão variáveis podem mimetizar outras doenças neurológicas, bem como problemas músculo-esqueléticos. Os sinais clínicos refletem as áreas afetadas da medula espinhal e do encefalo.^{4,8,9} Em sua forma predominante, apresenta-se como uma ataxia assimétrica progressiva que pode ser acompanhada de atrofia muscular focal¹⁰. Também incluem-se como sinais andar em círculos; sinais de nervos cranianos de atrofia muscular; paralisia facial; doença vestibular unilateral; doença de medula espinal; monoplegia com atrofia muscular; anormalidades de deambulação; prurido; síndrome da cauda equina.¹¹ Alterações oculares, ptose, enoftalmia e proeminência do processo supraorbital, devido à atrofia por desnervação muscular, síndrome de *Horner*, nistagmo e cegueira também foram registrados.¹² Músculos da região temporal, glúteo e quadríceps são frequentemente atrofiados.⁷ Há relato de potros nascidos de éguas com MEPE tratadas com pirimetamina, trimetoprima, sulfonamidas, ácido fólico e vitamina E.¹³ Deve-se realizar exame neurológico completo para descartar outras injúrias, e complementa-se com testes imunodiagnósticos quantitativos ante mortem quando encontrados anticorpos de *S. neurona* ou *N. hughesi* no soro ou líquido cefalorraquidiano LCR.¹⁴

Os ensaios imunoenzimáticos (ELISAs) são fáceis de realizar e fornecem interpretação mais objetiva, anticorpos podem ser detectados e quantificados em amostras de soro e LCR.^{5,15} O teste de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) do LCR equino é pouco sensível para diagnóstico *ante mortem*, pois, merozoítos intactos raramente entram no LCR.^{5,15} O diagnóstico definitivo de MEPE requer confirmação post-mortem de infecção protozoária do SNC, seja pela presença do parasito ou por lesões características.¹⁵ Histologicamente os parasitas não são facilmente detectados com coloração padrão hematoxilina-eosina, portanto, o diagnóstico é presuntivo com base nas lesões encontradas. Focos multifocais de hemorragias e áreas necróticas que destroem grandes porções do cérebro ou múltiplos segmentos da medula espinhal.^{5,15}

Diagnósticos diferenciais devem sempre ser levados em consideração de acordo com a *AAEP*. Certos sinais podem aumentar ou diminuir a suspeita de MEPE, sinais neurológicos multifocais com déficits assimétricos (incluindo ataxia) ou atrofia muscular devem aumentar a suspeita,



enquanto a febre ou evidência de dor acompanhando os sinais neurológicos devem diminuir a suspeita clínica.⁹ Na Síndrome de *Wobbler* ou mielopatia estenótica vertebral cervical ocorre estenose do canal vertebral e compressão medular, dessa forma, os sinais clínicos se assemelham à MEPE, mas os sinais costumam ser simétricos, o que a difere, além disso, os membros pélvicos, são mais afetados que os torácicos, e a atrofia muscular focal não é comum.¹⁵ Outros diagnósticos diferenciais a se considerar: Herpes Vírus Equino tipo 1; Doença do Neurônio Motor Equino (DNME), Mieloencefalopatia Degenerativa Equina (MDE), encefalomielites virais, mieloencefalite verminótica (migração larval para SNC), envenenamento por chumbo, intoxicação por Indigofera (anileira), otite média ou interna, polineurite equina, encefalopatia hepática, entre outras.¹⁵ Ademais, traumas medulares e encefálicos devem ser descartados, além da possibilidade de neoplasias, tumores ou abscessos em SNC.¹⁵ Medidas profiláticas como limitar o acesso, água, alimento e abrigo, de animais sinantrópicos, nas instalações é importante, pois, o hospedeiro definitivo faz parte dessa fauna, e pode produzir milhares de esporocistos, excretar por meses, e contaminar número indistinto de animais.¹⁶ Deve-se limpar regularmente os cochos, bebedouros, evitar colocar alimento no chão e fornecer fontes separadas de água fresca.¹⁵ Estudos sugerem a administração profilática de medicamentos coccidiostáticos e coccidiocidas, fármaco ponazuril, e administração de baixa dose diária de *pellets* de diclazuril foi testado e apresentou resultados positivos.^{13,15}

Utiliza-se como tratamento e profilaxia: Ponazuril (Merial Marques, no Brasil, a Ivermectina Merial geralmente associada a praziquantel, Sulfadiazina/pirimetamina (PRN Pharmacal ReBalance antiparasitário) e Diclarzil (Merck Protazil, antiparasitário em pellets).^{4,15} O uso de antibiótico (ATB) associado a endoparasiticida, como sulfonamida e Pirimetamina são preconizados inicialmente para tratamento de doenças apicomplexas, que passam por estágios de merozoíto e esporozoíto em seu ciclo de vida, esta classe de ATB possui capacidade de manter concentrações eficazes no SNC. O feno é considerado folato dietético e atrapalha a absorção da pirimetamina, portanto recomenda-se que não seja ofertado duas horas antes e duas horas depois da administração medicamentosa, para maximização da biodisponibilidade.^{8,15} Atualmente, as terapias com esta associação possuem uma taxa de sucesso de 60% a 70%, traduzido por melhora clínica, ou teste negativo para *S. neurona* no LCR por Imunoblot, após 90 dias de tratamento, com recaída de 10%.^{8,15} Devido a caráter progressivo, dificuldade diagnóstica da doença, e abordagem tardia em casos graves, mesmo após uma terapia intensiva e prolongada alguns animais não são capazes de se recuperar completamente.^{8,15} O protocolo recomendado de administração da dose de pirimetamina é de 1mg/kg, via oral (VO), uma vez ao dia, e da sulfadiazina é de 20 mg/kg, VO, uma vez ao dia, por até 6 meses, o uso prolongado e com a correta biodisponibilidade é um desafio, além dos possíveis efeitos colaterais como anorexia, distúrbios intestinais, urticária, anemia, neutropenia, e trombocitopenia. Ademais a pirimetamina é considerada teratogênica seu uso não é indicado em éguas prenhes e garanhões.^{8,15} O Ponazuril e diclazuril, apresentam taxa de eficácia entre 62% a 67%, seguindo critérios de melhora do quadro clínico e teste negativo para *S. neurona* no LCR por Imunoblot. O tratamento com Ponazuril possui uma dosagem recomendada de 15 mg/kg por VO, uma vez ao dia, durante, no mínimo, 28 dias, pode se estender por 6 a 8 semanas ou mais, há descontinuação após a melhora neurológica não sendo dose dependente, se associado a ½ xícara de óleo vegetal tem aumento de 15% da taxa de biodisponibilidade. O Diclazuril, deve ser utilizado em dose terapêutica de 1mg/kg, mas também pode ser utilizado de forma profilática de 0,5 mg/kg, sendo considerada suficiente para atingir concentrações no plasma e no LCR, pode impedir o crescimento do *S. neurona*. Ambos são altamente seletivos, portanto possuem vantagem de pouca ou nenhuma toxicidade.^{8,15} Em casos moderados e graves pode haver necessidade do uso de antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), para suporte, são a flunixinina meglumina, 1,1 mg/kg, duas vezes ao dia, por via intramuscular (IM), endovenosa (IV) ou subcutânea (SC), e a fenilbutazona, 2 a 4 mg/kg, uma vez ao dia, IV nos primeiros 3 a 7 dias do início do tratamento associado com o antiprotozoário. Em caso de risco de queda pode-se utilizar corticóides na dose de 0,1mg/kg de dexametasona uma ou duas vezes ao dia e dimetilsulfóxido (DMSO) 1g/kg com solução a 10% IV, por sonda

nasogástrica, ou VO uma ou duas vezes ao dia não ultrapassar 3 dias. Além disso, existe a possibilidade de administrar vitamina E como suplemento 20 UI/kg, diariamente VO, por sua ação antioxidante, e a depender do grau de desidratação, pode ser necessário o uso de fluidoterapia.^{8,15}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ocorre a necessidade de novas pesquisas sobre MEPE, uma doença infecciosa de prognóstico variável, ainda com carência de novas descobertas sobre a sua fisiopatogenia, e ferramentas laboratoriais para obtenção de diagnóstico precoce, mesmo com várias publicações disponíveis, a falta de precisão e assertividade prejudicam a evolução de pesquisas sobre tratamentos e pioram o prognóstico do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.DUBEY J.P. et al. **Serologic prevalence of Sarcocystis neurona, Toxoplasma gondii, and Neospora caninum in horses in Brazil.** Journal American Veterinary Medical Association. Oct 1999.
- 2.DUBEY J.P.; LINDSAY D.S.; KEBER C.E.; KASAI N.; PENA H.F.J.; GENNARI S.M.; KWOK O.C.H.; SHEN S.K.; ROSENTHAL B.M. **First isolation of Sarcocystis neurona from the South American opossum, Didelphis albiventris, from Brazil.** Veterinary Pathology, Elsevier, vol 95, Feb 2001.
- 3.REED S.M. et al. **Equine Protozoal Myeloencephalitis: An Updated Consensus Statement with a Focus on Parasite Biology, Diagnosis, Treatment, and Prevention.** Journal of Veterinary Internal Medicine, ACVIM, Consensus Statement, Vol 30, Issue 2, Melbourne, Feb 2016.
- 4.PUSTERLA N.; TOBIN T. **Therapeutics for Equine Protozoal Myeloencephalitis.** The Veterinary Clinics of North America Equine Practice. Apr 2017.
- 5.DUBEY J.P. et al. **An update on Sarcocystis neurona infections in animals and equine protozoal myeloencephalitis (EPM).** Vet Parasitol. doi: 10.1016/j.vetpar.2015.01.026. Apr 2015.
- 6.DANGOU DOUBIYAM S. et al. **Detection of antibodies against Sarcocystis neurona, Neospora spp., and Toxoplasma gondii in horses from Costa Rica.** Journal Parasitology. Jun 2011.
- 7.MULLANEY T. et al. **Evidence to support horses as natural intermediate hosts for Sarcocystis neurona.** Veterinary Parasitology, vol 133, Oct 2005.
- 8.LEWIS S.R. et al. **Effects of Experimental Sarcocystis neurona-Induced Infection on Immunity in an Equine Model.** J Vet Med. 2014; 2014: 239495. doi: 10.1155/2014/239495. Nov 2014.
- 9.JOHNSON A. et al. **American Association Of Equine Practitioners.** Proceedings 67th Annual convention 2021. Nashville AAEP2021.
- 10.CUBAS Z. S. et al. **Tratado de animais selvagens. Medicina veterinária,** 2ª ed. São Paulo, editora Roca, 2017. 2419 p. v. 2. ISBN 978-85-277-2648-1.
- 11.TAYLOR M.A. et al. **Parasitologia veterinária.** 4ª ed. Rio de Janeiro, editora Guanabara Koogan, 2022. 947 p. ISBN 978-85-277-3210-9.
- 12.AROCH I. et al. **Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology: Ocular manifestations of systemic diseases.** 5ª ed. Saunders, Elsevier, 2012. 520 p. ISBN 1437723675.
- 13.REED, S.M. et al. **AAEP Infectious Disease Guidelines: Equine Protozoal Myeloencephalitis.** Lexington: AAEP, 2021.
- 14.MACKAY R.J.; HOWE D.K. **Equine Protozoal Myeloencephalitis.** Vet Clin North Am Equine Pract. Ago 2022.
- 15.REED S.M. et al. **ACVIM, Consensus Statement: Equine Protozoal Myeloencephalitis: An Updated Consensus Statement with a Focus on Parasite Biology, Diagnosis, Treatment, and Prevention.** Journal of Veterinary Internal Medicine, Vol 30, Issue 2, Melbourne, Feb 2016.
- 16.MASSINI P.F. et al. **Detection of Hemotropic Mycoplasma sp. in white-eared opossums (Didelphis albiventris) from Southern Brazil.** Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, vol 28, dez 2019.