



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA
DEPARTAMENTO DE PRODUÇÃO ANIMAL

CICELY MARIA FRANCO FONTES

MIELOENCEFALITE PROTOZOÁRIA EQUINA

SALVADOR
2006

CICELY MARIA FRANCO FONTES

MIELOENCEFALITE PROTOZOÁRIA EQUINA

Monografia apresentada ao curso de graduação em Medicina Veterinária, como parte integrante da disciplina MEV-155, Estágio Supervisionado, da Escola de Medicina Veterinária, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Médico Veterinário.

Orientador: Prof Geovane Bonina Costa

Salvador
1º Semestre/2006

TERMO DE APROVAÇÃO

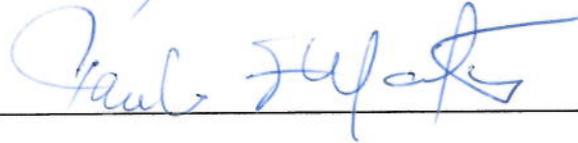
CICELY MARIA FRANCO FONTES

MIELOENCEFALITE PROTOZOÁRIA EQUINA

Prof. Geovane Bonina Costa
Orientador



Prof. Paulo Ferreira Matos
Examinador



Prof. Luís Fernando Pita Gondim
Examinador



Apresentada em 13 de julho de 2006

DEDICATÓRIA

Eu gostaria de dedicar este trabalho a muitas pessoas que de alguma forma me ajudaram e incentivaram. Mas, por não poder manter uma lista que cresceria a cada dia, vou ser bastante seletiva e dedicá-lo a algumas pessoas diretamente envolvidas, não apenas com o que faço, mas em toda a minha vida: à **Cezar Fontes**, meu pai e à **Cicely Fontes**, minha mãe, que com luta, mas principalmente com muita dedicação e amor, me deram a educação sem a qual eu não teria chegado a lugar algum. *"Vocês dois são o meu grande orgulho e eu quero que tudo o que eu faça em toda a minha vida sejam provas de que o pouco que vocês acham que fizeram por mim, na verdade foi muito mais do que qualquer filho no mundo poderia querer. Vocês me deram simplesmente tudo e vão estar eternamente em tudo o que eu fizer"*. Meu amor, carinho, amizade, admiração e gratidão aos meus irmãos Cezinha, Tales e Caio que sempre me ajudaram estiveram do meu lado, "obrigada por vocês existirem em minha vida!" Ao meu "filho" Xorão que, de uma forma muito especial sempre soube me dar amor, carinho, proteção, atenção e amizade. O meu carinho por Cherrie e Patrick que fazem parte da minha vida há muitos anos.

AGRADECIMENTOS

Nessa longa caminhada, que não se encerra aqui, muitas pessoas estiveram ao meu lado para a realização desta monografia.

E é com grande gratidão e amor que agradeço a todas elas e de modo especial: ao meu grande mestre e orientador Prof. Geovane Bonina, obrigada pela sua confiança, pela sua disponibilidade, humildade, apoio incondicional e, principalmente, pelas palavras otimistas e atitudes amigas as quais, nunca irei esquecer. Obrigada a todos os meus professores que, na minha longa caminhada dentro da Universidade, me ensinaram muito mais que conteúdo acadêmico. Agradeço pela oportunidade, ensinamentos, compreensão, paciência e amizade de toda a equipe da Clinilab e com a qual muito aprendi. Obrigada aos meus amigos pelos momentos inesquecíveis, em especial Ivana, minha amiga inseparável.

Obrigada a toda minha família que sempre buscou de alguma forma me proporcionar o melhor, à minha avó Wilma Franco que foi para mim um exemplo e da qual tenho grande orgulho e admiração, ao meu avô Clóvis Franco pela sua serenidade e por ter sido minha fonte de inspiração, buscando sempre me apoiar na nesta profissão; às minhas cunhadas Ana Paula, pelo exemplo de determinação e pela amizade, e Renata que souberam me apoiar até o final dessa trajetória.

Enfim, queria enaltecer minha gratidão a Deus, pois nele me apoiei, confiei e desabafei por diversas vezes. Nele me entreguei para enfrentar de cabeça erguida todos os obstáculos que a vida impôs e para alcançar os objetivos almejados, principalmente com relação à profissão que escolhi.

Obrigada a todos

SUMÁRIO

Índice

1. Resumo	01
2. Introdução.....	02
2.1.Histórico	03
3. Epidemiologia	04
4. Etiologia	06
5. Transmissão e ciclo de vida do protozoário.....	07
6. Sinais clínicos.....	09
6.1. Achados laboratoriais.....	11
7. Diagnóstico	12
7.1. Diagnóstico post-mortem.....	14
7.2. Diagnóstico diferencial	15
8. Tratamento	16
8.1. Tratamento suporte	18
9. Prognóstico	20
10. Prevenção e controle	21
11. Conclusão	22
12. Anexos	23
13. Referências bibliográficas	26

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: <i>Didelphis virginiana</i>	23
FIGURA 2: Ciclo biológico do <i>S. neurona</i>	23
FIGURA 3: Eqüino com incoordenação motora causada por Mieloencefalite protozoária.	24
FIGURA 4: Déficit proprioceptivo de membros posteriores, caracterizado pelo posicionamento anormal do membro levando quedas espontâneas.....	24
FIGURA 5: Eqüino com perda de controle dos membros pélvicos.....	24
FIGURA 6: Protozoário em uma célula nervosa eqüina no Sistema Nervoso Central.....	25
FIGURA 7: Eqüino com auxílio para permanecer em estação durante infecção grave por EPM	25

1. RESUMO

A mieloencefalite protozoária eqüina (EPM) é uma doença neurológica, caracterizada principalmente por alteração no andamento, ataxia assimétrica dos membros posteriores, paralisia facial, fraqueza e atrofia muscular. A sua transmissão se dá através da água e alimentos contaminados com fezes do gambá considerado o hospedeiro definitivo do parasita. Os hospedeiros intermediários naturais são o rancon, o tatu e o cão enquanto que o gato e o zorrilho são hospedeiros intermediários experimentais. O diagnóstico da doença pode ser feito através do westernblot no líquido céfalo-raquidiano e no soro. Em casos positivos, os pacientes devem ser tratados principalmente com antimicrobianos. O tratamento não assegura 100% de cura, deixando muitas vezes seqüelas ou até mesmo não haver resposta significativa ao tratamento. Apesar de difícil, o controle da doença é feito impedindo o acesso do hospedeiro definitivo aos alimentos e água dos eqüinos, diminuindo assim o risco de exposição dos animais ao agente. A vacina contra mieloencefalite protozoária eqüina até o momento não tem eficácia provada e só pode ser encontrada nos Estados Unidos, sendo assim, o manejo dos eqüinos é de fundamental importância para a redução da incidência da EPM.

2. INTRODUÇÃO

A mieloencefalite protozoária eqüina (EPM) é uma doença neurológica de grande importância no meio eqüestre (PEIXOTO *et al.*, 2003). Esta enfermidade, que acomete eqüinos em quase todo continente americano, causa perda do desempenho e deixa o animal sem função zootécnica (MULLANEY *et al.*, 2005).

O objetivo da presente monografia é de apresentar uma revisão bibliográfica sobre mieloencefalite protozoária eqüina, doença grave e de grande importância clínica, que se tornou parte do cotidiano dos veterinários ligados ao mundo eqüestre.

2.1. HISTÓRICO

Os primeiros casos da doença foram relatados por Rooney *et al.* (1970) e descritos como uma síndrome de “mielite segmentar”. Acrediava-se que ela era causada pelo *Toxoplasma gondii* (MACKAY, 1997).

A partir da década de 70 intensificaram-se os trabalhos de pesquisa sobre esta enfermidade, que se caracterizava por típicas lesões inflamatórias na medula espinhal e também no encéfalo, recebendo, assim, o nome de encefalomielite protozoária, e mais tarde, mieloencefalite protozoária equina (EPM) (GRANSTROM e SAVILLE, 1997).

No Brasil, Barros *et al.*, em 1986, relataram pela primeira vez um caso de mieloencefalite por protozoários em um equino de 10 anos de idade (PEIXOTO *et al.*, 2003).

Posteriormente, a presença de merozoítos de *Sarcocystis*, em cortes histológicos de sistema nervoso, foi associada a sinais de taxia em equinos (MAYHEW, 1996).

DUBEY *et al.* (1991), identificaram o agente etiológico da doença a partir de cultivo dos microrganismos obtidos da medula espinhal de um equino, e uma vez que o mesmo sempre se desenvolve em neurônios, estes autores o nomearam de *Sarcocystis neurona* (DUBEY *et al.*, 1999).

Uma nova espécie, a *Neospora hughesi*, foi isolada em 4 cavalos com EPM, sendo apontada como um novo agente etiológico da mieloencefalite protozoária equina (DUBEY *et al.*, 2006).

Conceitos e várias dúvidas foram esclarecidas na última década devido ao avanço de novas técnicas de diagnóstico laboratorial (GRANSTROM e SAVILLE, 1997).

3. EPIDEMIOLOGIA

A mieloencefalite protozoária equina é uma doença neurológica aos eqüinos em diferentes partes do continente americano, e que foi diagnosticada primeiramente na costa leste dos Estados Unidos. Atualmente a doença foi descrita no Panamá, Brasil e na maioria das regiões norte-americanas, onde é considerada uma das mais importantes doenças neurológicas dos eqüinos (PEIXOTO *et al.*, 2003).

Esta doença também já foi diagnosticada em outros países, como Canadá e México (MACKAY, 1997).

Na Europa não há casos de EPM (BERTONE *et al.*, 1999). Contudo, muitos casos foram identificados na França e Grã-Bretanha, porém tratava-se de cavalos que foram importados da América. Nenhum caso foi notificado em cavalos que nunca estiveram em continente americano (BERNARD, 2000).

Em amostras de soro oriundas de cavalos saudáveis, analisados pelo método de imunoblot, constatou-se uma prevalência maior que 50% nos Estados Unidos e de 16% no Brasil. Esses dados referem-se a amostras de animais que tiveram contato com o agente em algum momento da vida. (DUBEY *et al.*, 1999; MAYHEW, 1996; GRANSTROM *et al.*, 1997; MORLEY e SAVILLE, 1997). Recentemente um estudo demonstrou uma soroprevalência de *S. neurona* de 69.6% e de 2.5% em relação à *Neospora hughesi*, no Brasil (HOANE *et al.*, 2006).

Em Nova York, pesquisadores da Universidade de Medicina Veterinária declararam que entre 1977 e 1987 a EPM foi responsável por 25% dos casos neurológicos vistos (FENGER, 1997).

Um relatório do Hospital da Universidade de Ohio revelou que no ano de 1995, foi encontrada uma incidência de 52,9% da doença. Este achado foi baseado em análise do líquido cérebro-espinal e de soro sanguíneo pelo método de Westernblot (SAVILLE *et al.* 2000).

Estudos indicam que a prevalência de exposição ao *Sarcocystis neurona* em algumas áreas dos Estados Unidos chegam a 80% quando se tratava de animais velhos. Como tal, a EPM causa perdas anuais de 100 milhões de dólares para a indústria eqüestre (DUBEY *et al.*, 1999).

A doença é mais comum nos eqüinos de 1 a 5 anos de idade, pois cavalos jovens têm menos tempo para serem expostos e formarem anticorpos contra o *S. neurona*, embora possam ser afetados em qualquer idade. (BERNARD, 2000).

Normalmente os animais acometidos são eqüinos de raças leves como puro sangue inglês e cavalos de esportes, não tendo sido descrita até o momento em animais de tração (GRANSTROM, 1994; MAYHEW, 1996;

MACKAY, 1997; SAVILLE *et al.*, 1997). BERNARD (2000) relatou que algumas raças também podem ser mais resistentes ao parasita que outras, como pôneis e raça de tiro por exemplo; contudo DUBEY *et al.* (2006) afirma que já consta relatos em pôneis e em zebras.

A EPM não tem predileção por sexo (MAYHEW, 1996; MACKAY, 1997) ou período do ano (MORLEY e SAVILLE, 1997). Em contraposição, estudos mostram que durante os períodos quentes do ano, no estado de Ohio, Estados Unidos, são diagnosticados mais casos de EPM do que no período frio, possivelmente, devido a uma maior exposição dos animais ao agente (MAYHEW, 1996; MACKAY, 1997; BERNARD, 2000).

4. ETIOLOGIA

A mieloencefalite protozoária eqüina é uma doença infecciosa de cavalos, causada por um protozoário microscópico conhecido como *Sarcocystis neurona* (PEIXOTO *et al.*, 2003), pertencente ao filo *Ampicomplexa* e família *Sarcocystidae* (FORTES, 1997).

Acreditava-se que uma outra espécie de protozoário, o *Sarcocystis falcatula* apesar de 98% de homologia na análise de seus DNAs, são parasitos diferentes; e apenas o *Sarcocystis neurona* causa distúrbios neurológicos em eqüinos (DUBEY *et al.*, 2001).

Um novo agente etiológico da EPM, o protozoário *Neospora hughesi*, classificado em 1998, foi identificado em quatro eqüinos com alterações neurológicas (revisado por DUBEY *et al.*, 2001)

5. TRANSMISSÃO E CICLO DE VIDA DO PROTOZOÁRIO

Sabe-se que todas as espécies de *Sarcocystis* têm o ciclo heteroxeno, ou seja, precisam de dois hospedeiros para completar o ciclo de vida. O microrganismo tem estágios assexuados, desenvolvendo-se no hospedeiro intermediário e estágios sexuados (gametogonia), ocorrendo no intestino dos hospedeiros definitivos (PEIXOTO *et al.*, 2003).

O gambá, conhecido no nordeste como sarigüê, é considerado o hospedeiro definitivo do parasita. Na América do Norte espécie *Didelphis virginiana* serve como hospedeiro definitivo (FIGURA 1) e no Brasil, *Didelphis albiventris* (DUBEY *et al.*, 2001; PEIXOTO *et al.*, 2003).

Os hospedeiros intermediários naturais são o rancon e o tatu, enquanto que o gato e o zorrilho são hospedeiros intermediários experimentais (MULLANEY *et al.*, 2005). Vashisht *et al.* (2005) relatam a presença do *Sarcocystis neurona* em músculos esqueléticos do cão, comprovando então que este é mais um hospedeiro intermediário do protozoário causador da EPM.

Apesar de identificados estágios maduros do *S. neurona* no tecido muscular de eqüinos, os eqüinos são considerados hospedeiros erráticos, já que o protozoário não consegue completar o ciclo biológico; pois neste caso, os bradizoitos não são ingeridos pelo hospedeiro definitivo (MULLANEY *et al.*, 2005; DUBEY *et al.*, 2006).

No estágio de reprodução sexuada, o *S. neurona* produz oocistos esporulados infectantes no epitélio intestinal dos hospedeiros definitivos. Por meio das suas fezes contaminam os hospedeiros intermediários e os eqüinos. Os hospedeiros definitivos podem eliminar esporocistos infectantes por cerca de 110 dias (GRAETZ, 1999). Após a ingestão dos esporocistos infectantes pelos hospedeiros intermediários, as enzimas intestinais rompem as paredes dos esporocistos, liberando quatro esporozoitos, os quais penetram no intestino e chegam às células endoteliais das artérias de vários órgãos; se desenvolvem rapidamente no interior dessas células causando ruptura das mesmas e liberação de merozoitos. Estes atingem a corrente sanguínea promovendo uma segunda fase de desenvolvimento, onde merogonias são formadas. Após o novo ciclo de desenvolvimento uma segunda geração de merozoitos é liberada na corrente circulatória, penetrando nas células músculo-esqueléticas, onde se transformam em merontes especializados denominados sarcocistos, os quais quando maduros contêm bradizoitos que completam o ciclo de vida quando ingeridos pelo hospedeiro definitivo (FIGURA 2) (GRAETZ, 1999; MACKAY, 1999).

Nos eqüinos há um tropismo pelo sistema nervoso central, levando os esporocistos a migrarem do trato intestinal para a corrente sanguínea, ultrapassando a barreira sangue/cérebro e finalmente atingem o sistema nervoso central. (DUBEY *et al.*, 2001; PEIXOTO *et al.*, 2003).

Acredita-se que as aves e insetos atuem como carreadores auxiliando na disseminação do agente ao ingerirem alimentos contaminados pelos esporocistos (GRANSTROM e SAVILLE, 1997; FENGER, 1997).

Os eqüinos se infectam acidentalmente quando comem alimentos ou bebem água contaminada com fezes do gambá, que possuem esporocistos infectantes (DUBEY *et al.*, 2001). Não há transmissão transplacentária do protozoário nos eqüinos (GRANSTROM e SAVILLE, 1997; FENGER, 1997).

6. SINAIS CLÍNICOS

A exposição do cavalo ao *S. neurona* é muito alta, mas nem todos os cavalos expostos desenvolvem a doença clínica. O percentual de cavalos com a doença é muito baixo 0,5 a 10%, apesar de mais alto do que o esperado. Acredita-se que os eqüinos, além da exposição ao agente, precisam de outros fatores de risco para demonstrarem os sinais clínicos da enfermidade. Assim, após o contato com o agente, os animais se tornam predispostos devido à exposição a fatores estressantes como prenhez, lactação, nutrição deficiente, alterações climáticas, treinamentos, transportes, competições e terapias com corticosteroides, os quais contribuem ou levam a uma diminuição da imunidade (VASCONCELLOS, 1995; MAYHEW, 1996; GRANSTROM e SAVILLE, 1997 BERNARD, 2000).

A doença requer de duas semanas a dois anos para o desenvolvimento dos sinais clínicos (FENGER, 1997).

Os sinais clínicos apresentados pelos animais acometidos estão diretamente relacionados com a localização das lesões no sistema nervoso (FENGER, 1997; MACKAY, 1997), e podem se apresentar de forma sutil progredindo lentamente ou inaparente (DUBEY *et al.*, 2001).

Levantamento realizado na Universidade Estadual de Ohio revelou que de 158 eqüinos acometidos com EPM, 80% apresentavam comprometimento medular e apenas 6% apresentavam alterações encefálicas, enquanto 14% manifestavam anormalidades medulares e encefálicas. Animais que apresentavam envolvimento da medula espinhal, com freqüência, observou-se fraqueza nos membros, ataxia simétrica ou assimétrica (COHEN, 1998).

A incoordenação motora e a fraqueza muscular são sinais freqüentemente encontrados (FENGER, 1997 MACKAY, 1997).

Em geral os animais apresentam fraqueza muscular, incoordenação motora, atrofia muscular, assimetria do trem posterior. Estes sintomas descritos anteriormente são compatíveis com lesões na medula espinhal no segmento da segunda vértebra torácica (T2) onde apenas as partes posteriores são afetadas. Se uma lesão é localizada envolvendo a vértebra torácica 3 (T3) todos os quatro membros podem ser afetados. Quando a lesão localiza-se na medula espinhal próximo à segunda vértebra sacral (S2) ocorrem sinais freqüentes de "síndrome da cauda eqüina", incluindo graus de paralisia retal, bexiga e hipoalgesia da pele, da cauda e do períneo. Os músculos mais comumente afetados nos quadros de atrofia muscular são: os glúteos, bíceps femoral, infra-espinhal, supra-

espinhal e serrato ventral. Alguns sinais como dores no trem posterior, dificuldades para recuar, ladear, podem ser devido à assimetria de grupos musculares afetados (MACKAY, 1997; SILVA, 2003).

Dependendo do local da lesão no sistema nervoso central, o animal pode apresentar apenas incoordenado (quando a lesão se localiza cranial a T2) (FIGURA 3) ou apresentar somente sintomas nos membros pélvicos, quando a lesão é caudal a T2 (FIGURAS 4 e 5). Quando atinge a substância cinzenta, responsável pela inervação dos músculos de um membro, estes perdem o estímulo nervoso e começam a atrofiar (GRANSTROM, 1994; VASCONCELLOS, 1995; MAYHEW, 1996; GRANSTROM e SAVILLE 1997; MACKAY, 1997).

Quando há envolvimento do cérebro, as manifestações mais comuns da doença são: síndrome da base cerebral com sinais de depressão, disfunção assimétrica do nervo vestibular, paralisia do nervo facial, disfagia, paralisia da língua, paralisia laringeal, estrabismo, ausência de reflexo da córnea e diminuição do volume do tom de relincho. Sendo assim, a manifestação sintomatológica pode ser resumida em déficit visual, anormalidade comportamental e paralisias focais (MACKAY, 1997).

Ao exame físico, o animal está em alerta, tem aparência normal, mas quando é estimulado a locomover-se, apresenta dificuldades na movimentação de todos os membros, reluta em sair da posição de suporte e quando forçado a movimentar-se em círculos, recuar ou andar com a cabeça elevada, sempre demonstrará ataxia, podendo desequilibrar-se e cair (GRANSTROM e SAVILLE, 1997; MACKAY, 1997; MACKAY, 1999).

6.1. ACHADOS LABORATORIAIS

Segundo MACKAY (1997), alterações inespecíficas como linfopenia, hiperfibrinogenemia, hiperbilirrubinemia, elevação da uréia e das enzimas musculares (AST) podem ser observadas no hemograma e nos exames bioquímicos de animais acometidos por EPM. Provavelmente, tais alterações sejam decorrentes do estresse das terapias instituídas ou das lesões musculares secundárias ao déficit neurológico.

No líquido cérebro espinhal geralmente não se observa alterações, entretanto podem ocorrer elevações na proteína total (acima de 70mg/dl) e pleocitose mononuclear, podendo apresentar um aspecto xantocrômico com um baixo número de células vermelhas (GRANSTROM, 1994).

7. DIAGNÓSTICO

Até o ano de 1991, quando o *S. neurona* foi isolado, o diagnóstico baseava-se apenas nos sinais clínicos e exclusão de outras doenças que acometem o sistema nervoso dos eqüinos como as mieloencefalites bacterianas e virais, as meningites, os traumas e o estreitamento do canal cervical (SILVA *et al.*, 2003).

Posteriormente, o cultivo do parasita possibilitou o desenvolvimento de testes de identificação de anticorpos específicos no soro e no líquido dos animais suspeitos, que atualmente tem sido utilizados nas investigações epidemiológicas e como auxílio diagnóstico em casos de EPM (KISTHARD e LINDSAY, 1997).

A análise do soro pelo teste de imunoblot pode indicar apenas que o animal teve contato com o agente, não significando que o mesmo tem ou poderá vir ter a doença, porém o imunoblot do líquido é essencial para o diagnóstico definitivo da EPM (FENGER, 1996; MACKAY, 1997).

A coleta do líquido cérebro espinhal (LCE) pode ser feita no espaço atlanto-occipital ou lombo-sacral, mas como o líquido flui na direção crânio-caudal e na maioria dos animais infectados as lesões são caudais ao espaço atlanto-occipital, a colheita deve ocorrer preferencialmente no espaço lombo-sacral. Esta deve ser feita ao se estabelecer o tratamento e é comum a sua prática no terceiro mês de tratamento, para verificar a eficácia do mesmo. A punção para a colheita de líquido, a qual pode ser feita repetidas vezes, parece não provocar mudanças nos índices de IgG e de albumina do líquido, uma vez que esse procedimento não desencadeia uma reação inflamatória (FENGER, 1996; ANDREWS *et al.*, 1997; MACKAY, 1997).

Para um diagnóstico seguro, o exame do líquido é feita a partir de análises sobre a presença de anticorpos anti o agente no sistema nervoso central, o coeficiente de albumina (AQ) e o índice de IgG. Estes dois últimos indicam a permeabilidade da barreira hemato-encefálica e a produção intratecal de anticorpos (IgG), respectivamente (ANDREWS *et al.*, 1997).

Para a realização do imunoblot, é utilizado cultura de merozoítos que servem como antígeno para a detecção de anticorpos anti-*S. neurona* no soro e no líquido de animais suspeitos e fornece ao clínico informações sobre a exposição do animal ao parasito. O imunoblot (Western blot) tem sido apontado como teste que apresenta aproximadamente 90% de sensibilidade e 89% de especificidade (HOANE, *et al.*, 2006).

O risco de contaminação da amostra por sangue no momento da colheita e por enfermidades que interferem na integridade da barreira hemato-encefálica, pode levar a resultados falso-positivos, tornando-se importante a realização do teste no líquido e no soro sanguíneo. O resultado positivo do teste no soro sanguíneo

indica a exposição do animal ao parasito, enquanto o resultado positivo no líquido indica que o parasito penetrou na barreira hemato-encefálica estimulando a resposta imune local (GRANSTROM, 1994).

Segundo MACKAY (1997), o líquido, quando visivelmente contaminado por sangue, não deve ser enviado para testes imunológicos. Em amostras com aspecto amarelado ou cuja contagem de células vermelhas excedam 500/ μ l, deve-se avaliar o grau de contaminação da amostra.

Os resultados falso-negativos podem ocorrer por erro de técnica laboratorial ou pela utilização de antifolatos e corticosteroides em tratamentos anteriores (MORLEY e SAVILLE, 1997).

O segundo teste laboratorial é o PCR (reação de polimerase em cadeia) que se baseia na pesquisa do DNA do parasita presente no LCE (SILVA *et al.*, 2003). Esse teste pode ser realizado para confirmar o Western blot. O uso de PCR ajuda na detecção parasitária quando o nível de anticorpos é baixo. Nos casos agudos cujo teste é negativo, deve-se repeti-lo após duas a três semanas. Isto se deve ao período de incubação longo para que seja detectada a presença de IgG antes do início dos sinais clínicos na maioria dos casos. Porém já foi observado um período de incubação muito curto (COHEN, 1998). Nestes casos as enzimas existentes durante a resposta inflamatória no hospedeiro podem destruir o DNA do parasita resultando em falso negativo. Por isso, se utiliza o westernblot (imunoblot) com maior frequência (KISTHARDT e LINDSAY, 1997).

Segundo KISTHARDT e LINDSAY (1997), o LCE para o western blot e para o PCR deve ser coletado corretamente usando tubo de EDTA com a mínima contaminação sanguínea. Este deve ser submetido ao resfriamento para diminuir a degradação enzimática do DNA do parasita, dando ao teste mais especificidade.

7.1. DIAGNÓSTICO *POSTMORTEM*

As lesões restringem-se ao sistema nervoso central (SNC) ocorrendo principalmente na medula espinhal. Apresentam-se, macroscopicamente, como manchas ou focos escuros avermelhados (hemorrágicos) ou áreas com malácia de coloração marrom, tendo de 1 a 1,5cm de diâmetro, afetando tanto a massa cinzenta como a branca. Microscopicamente, os agentes promovem mieloencefalite necrótica acentuada com lesões inflamatórias geralmente não supurativas e necrose com infiltração perivascular de células mononucleares e neutrófilos (VASCONCELLOS, 1995; MAYHEW, 1996; GRANSTROM e SAVILLE, 1997).

O parasita ainda pode ser encontrado em secções de tecido da medula espinhal ou do cérebro, coradas com hematoxilina-eosina (FIGURA 6) (KISTHARDT e LINDSAY, 1997).

Vários estudos avaliam a viabilidade de realizar o exame imunoblot *postmortem* no sistema nervoso central de eqüinos. Um grande número de fatores devem ser considerados para a realização deste exame, tais como: a contaminação do LCE com sangue, curso clínico da doença, tempo de intervenção entre a eutanásia e a coleta do material para exame (DUBEY *et al.*, 2006).

7.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A possibilidade da ocorrência de EPM deve ser considerada em todos os cavalos com sintomas neurológicos (MARCATELLI, 2006).

Com base no histórico, nos sinais clínicos e nos exames laboratoriais deve-se distinguir a EPM de outras enfermidades neurológicas como: infecção pelo *Toxoplasma gondii*, outras espécies de *Neospora* e de *Sarcocystis*, Síndrome de Wobble (mielopatia cervical estenótica que acomete normalmente animais entre 12 a 15 meses de idade), mieloencefalopatia eqüina degenerativa (acomete normalmente animais até 6 meses de idade), doença do neurônio motor em eqüinos, traumas, otite média ou interna, mieloencefalopatia verminótica, leucoencefalomalacia, encefalite viral, raiva e neoplasias (GRANSTROM e SAVILLE, 1997; SILVA *et al.*, 2003).

8. TRATAMENTO

Adaptações da conduta terapêutica para a toxoplasmose humana consistiram nas primeiras tentativas de tratamento para casos de EPM (MACKAY, 1997).

O tratamento contra a EPM baseia-se em interromper a proliferação dos protozoários e destruí-los, reduzindo, assim, a resposta inflamatória do sistema nervoso central (GRANSTROM e SAVILLE, 1997).

A Pirimetamina bloqueia o metabolismo do folato dos protozoários, com isso inibe várias reações metabólicas inclusive a produção de nucleotídeos. A dose recomendada é de 1mg/kg, uma vez ao dia via oral (MARCATELLI, 2006).

O trimetopim-sulfadiazina, da mesma forma, age inibindo a enzima dihidrofoloreductase, a dose recomendada é de 20 a 25mg/kg, 12/12 horas via oral (DUBBEY *et al.*, 2001).

O diclazuril é um derivado triazínico utilizado na prevenção de coccidiose em aves, que atua impedindo as últimas fases de diferenciação celular resultando na morte do parasita. A indicação é administrar 5 a 10 mg/kg, uma vez ao dia via oral durante 21 a 28 dias (FENGER., 1997).

O diclazuril é facilmente absorvido e encontrado no soro após uma hora de administrado nos cavalos. A desvantagem deste medicamento é seu custo elevado. Outra desvantagem é o manejo da administração do diclazuril, exigindo jejum 1 hora antes e 1 depois de sua ingestão (MACKAY, 1997; DUBEY *et al.*, 2001). Os resultados indicam que o diclazuril pode matar estágios iniciais do *Sarcocystis neurona*, estimando-se que 75% dos cavalos melhoram e que menos de 25% recuperam-se totalmente (GRANSTROM e SAVILLE, 1997).

O toltrazuril também é um derivado triazínico empregado na terapia de coccidiose em suínos e provocando a interrupção de vias intracelulares importantes para o metabolismo energético celular, como a divisão celular (COHEN, 1998; SILVA, 2003).

Um metabólito sulfonado do totrazuril, o ponazuril, possui atividade *in vitro* contra o *S. neurona* e está obtendo até 76% de cura dos cavalos atingidos pela EPM. É a única droga liberada nos Estados Unidos para o tratamento desta enfermidade; no Brasil ainda não se fabrica, porém esta droga já pode ser importada (SAVILLE *et al.*, 2000).

Um anti-helmintico de amplo espectro, o nitazoxanide (NTZ), tem sido usado experimentalmente obtendo-se bons resultados atingindo 71 a 86% de melhora, se utilizado na dose de 25 mg/Kg via oral, uma vez ao dia, nos 7 primeiros dias e administrar 50 mg/Kg nos demais dias até completar 30 dias de tratamento. Esta droga é

facilmente absorvida, porém produz efeitos colaterais como febre, cólica, diarreia, anorexia e elevação dos pulsos digitais nos membros (SILVA *et al.*, 2003; MERCATELLI, 2006)

O tratamento anti-protozoário dura até que o animal seja negativo ao imunoblot no exame de LCE, que pode ser prolongado devido ao fato do agente possuir um ciclo reprodutivo assexuado longo (FENGER, 1997).

KISTHARD e LINDSAY, (1997) recomendam que o tratamento seja suspenso 30 dias após a estabilização do quadro ou após a ausência dos sinais clínicos. Contudo DUBEY *et al* (2001) citam que a resposta ao tratamento se dá três a seis meses após o término do mesmo.

Aproximadamente um terço dos cavalos com EPM mostram melhora nos primeiros 10 a 14 dias de tratamento (MARCATELLI, 2006), sendo a resposta ao tratamento uma forte indicação de EPM (FENGER, 1997). Porém, segundo SAVILLE *et al.* (2000) a resposta ao tratamento só serve como um diagnóstico presuntivo.

Alguns animais com a doença são capazes de tornarem-se sadios sem tratamento (FENGER, 1997; SILVA *et al.*, 2003).

8.1. TRATAMENTO SUPORTE

Desde o início da terapia o animal deve ser acompanhado periodicamente através de hemograma, pois, durante este período o equino poderá apresentar anemia normocítica (30-50% dos casos), trombocitopenia e neutropenia secundária à terapia anti-folato, a qual causa supressão da medula óssea e aborto em éguas. Tendo em vista este efeito colateral, indica-se o uso do ácido fólico por via oral na dosagem de 20-40 UI por dia, o qual deve ser instituído assim que for detectado o problema, com a finalidade de estimular a medula óssea e normalizar a função hematopoética. Raramente quando se institui a terapia com ácido fólico, o tratamento antiprotozoário pode causar leucopenia com neutropenia. Se a contagem estiver abaixo de 3000 células/ml recomenda-se a suspensão da terapia antiprotozoária, até que haja uma recuperação da contagem de neutrófilos (FENGER, 1996; GRANSTROM e SAVILLE, 1997; MACKAY, 1997).

A suplementação com ácido fólico pode interferir com absorção de pirimetamina, sendo assim, deve ser administrado 2 horas antes ou depois. Medicação de anti-folatos pode causar redução de espermatogênese em garanhões e efeito teratogênico nos fetos. Essas evidências restringem o uso de ácido fólico para suplementar éguas prenhes (GRANSTROM e SAVILLE, 1997; MACKAY, 1997).

Imunomoduladores como o levamisole, são usados por alguns clínicos com a função de aumentar o sucesso da terapia com o antiprotozoário (SILVA *et al.*, 2003).

O uso de vitamina E na dosagem de 3000 a 10000 UI administrado três vezes ao dia, junto com a ração tem efeito antioxidante produzindo um efeito antiinflamatório benéfico além de ajudar na reparação do tecido nervoso danificado (DUBEY *et al.*, 2001).

Sempre proporcionar conforto ao animal, se possível tentar mantê-lo em estação (FIGURA 7), contudo para animais que estiverem em decúbito, deve ser fornecido cama alta e sempre alternar o lado do decúbito, para a prevenção de danos secundários. Sempre que possível deve-se realizar fisioterapia nos animais acometidos, pois isto diminui a atrofia muscular neurogênica, melhora a propriocepção e permite uma melhor adaptação dos animais aos déficits presentes (SILVA *et al.*, 2003).

O uso de antiinflamatórios é indicado com o objetivo de reduzir a resposta inflamatória resultante da rápida proliferação do protozoário e diminuindo o edema presente no sistema nervoso central. A terapia antiinflamatória é feita com associação de várias drogas, dentre elas podemos citar o Dimetil sulfoxido (DMSO) na dose de 1g/kg de peso vivo, em solução com concentração entre 10% a 20% em solução fisiológica intravenoso a cada 12 ou 24

horas; a dexametazona (dose de 0,05 a 2 mg/kg, de 8/8 horas, durante 24 a 72 horas), o flunixin-meglumine (dose de 1,1 mg/kg a cada 12 horas, durante 24 a 72 horas) e a fenilbutazona (dose de 2,2 a 4,4 mg/kg a cada 24 horas durante 3 dias) (MAYHEW, 1996; GRANSTROM e SAVILLE, 1997; MACKAY, 1997).

Deve evitar o uso de corticosteróides (MORLEY, 1997; PEIXOTO *et al.*, 2003).

9. PROGNÓSTICO

O prognóstico vai depender da extensão, gravidade e duração das lesões. É mais fácil a recuperação clínica dos equinos com sinais de doença cerebral do que aqueles com sinais de doença espinhal. Não obstante, a atrofia muscular parece ser irreversível em todos os casos (MAYHEW, 1996; MACKAY, 1997).

A sobrevivência dos animais acometidos depende da severidade das lesões, sendo que indivíduos com sinais clínicos severos têm maior probabilidade de entrarem em decúbito permanente, e ser eutanasiados (SAVILLE *et al.*, 2000).

O sucesso da recuperação completa deve-se principalmente ao início do tratamento imediatamente após a manifestação dos primeiros sinais clínicos. O prognóstico é bom para casos que estejam sendo tratados na fase aguda do que aqueles tratados na fase crônica (PEIXOTO *et al.*, 2003) A biologia, tratamento e prevenção da EPM ainda são incertos, dificultando assim, um prognóstico preciso (DUBEY *et al.*, 2001).

10. PREVENÇÃO E CONTROLE

O impedimento do acesso dos gambás às cocheiras e estábulos é uma importante medida a ser tomada para a prevenção de EPM, uma vez que a ingestão de fezes do gambá é a única forma de transmissão da doença (KISTHARDT e LINDSAY, 1997).

Devido a seus hábitos noturnos e de se alimentarem de matéria em decomposição, os gambás são atraídos por comida, lixo, grãos ou rações de outros animais, fazendo-se necessário o armazenamento de qualquer fonte de alimentação em recipiente fechado (FENGER, 1997).

Recentemente foi desenvolvida uma vacina contra EPM, produzida a partir de protozoários mortos. Sabe-se que ela não provoca efeitos colaterais nos animais, entretanto, testes de eficácia e potencia ainda estão em desenvolvimento. A vacina consiste de duas aplicações, a primeira dose deve ser seguida de uma segunda dosificação três a seis semanas depois e com reforço anual. A vacina atualmente está liberada apenas nos Estados Unidos (MARCATELLI, 2006).

11. CONCLUSÃO

A Mieloencefalite protozoária eqüina é uma doença que afeta o sistema nervoso central de eqüinos, causando sintomatologia nervosa e bastante grave, muitas vezes irreversível.

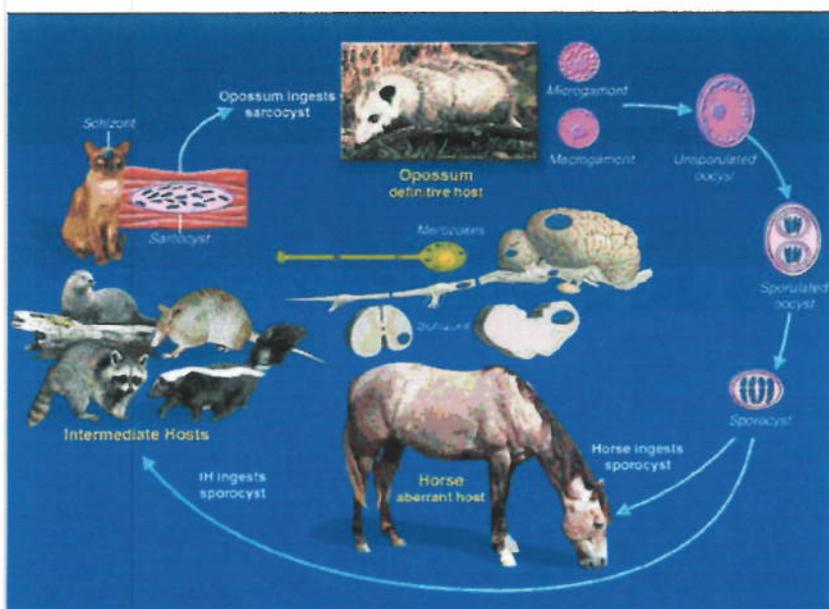
O tratamento é prolongado e não garante 100% de eficácia, uma vez que a maioria dos cavalos sobreviventes permanecem com danos neurológicos por toda a vida, que irão comprometer a sua performance.

Levando-se em consideração a incerteza do sucesso com o tratamento e a inviabilidade de prevenir a doença através de vacinas, é de fundamental importância o desenvolvimento de um efetivo programa de controle da enfermidade, que consiste em regras básicas de manejo tais como não permitir o acesso do gambá aos estábulos e casas de ração, manter sempre o ambiente livre de lixo e armazenar a ração em recipientes fechados. Apenas utilizando esses cuidados de manejo, é possível diminuir substancialmente o número de casos da doença que acomete os eqüinos anualmente.

12. ANEXOS

FIGURA 1: *Didelphis virginiana*

Fonte: EBINGER apud MARCATELLI, 2006.

FIGURA 2: Ciclo biológico do *Sarcocystis neurona*.

Fonte: SAVILLE apud MARCATELLI, 2006.



FIGURA 3: Eqüino com incoordenação motora causada por Mieloencefalite protozoária.
FONTE: SILVA *et al.*, 2003.



FIGURA 4: Déficit proprioceptivo de membros posteriores, caracterizado pelo posicionamento anormal do membro levando quedas espontâneas.
Fonte: SILVA *et al.*, 2003.



FIGURA 5: Eqüino com perda de controle dos membros pélvicos

Fonte: JOHNSON *apud* SAVILLE *et al.*, 2000.

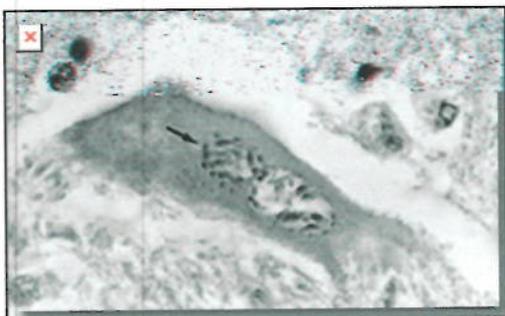


FIGURA 6: Protozoário em uma célula nervosa eqüina no Sistema Nervoso Central.

Fonte: CONRAD apud MARCATELLI, 2006.



FIGURA 7: Eqüino com auxílio para permanecer em estação durante infecção grave por EPM.

Fonte: CONRAD apud DUBEY *et al.*, 2001.

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDREWS, F.M.; MORLEY, P. S.; SAVILLE, W. J. A.; REED, S. M.; GRANSTROM, D.E. Some Epidemiologic Aspects of Equine Protozoal Myeloencephalitis. In: **Annual AAEP Convention Proceedings**, Phoenix, 1997.
2. BERNARD, W.V. Supplement to Compedium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian. In: **Veterinary Exchange**, v.22, 2000.
3. BERTONE, J.; FENGER, C. K.; HUNT, J; MACKAY, R.; MCCLURE, S.; MARKS, D. Equine Protozoal Myeloencephalitis. In: **Equine Practice**, v.21, n.09, p. 16-22, 1999.
4. COHEN, N.D. "What's Up With Diclazuril?", **Equine**, p. 1264, 1998.
5. DUBEY, J.P.; KERBER, C. E.; GRANSTROM, D.E. Serologic Prevalence of *Sarcocystis Neurona*, *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* in Horse in Brazil. In: **Journal of América Veterinary Medical Association**, v.1, p. 970-972, 1999.
6. DUBEY, J.P., LINDSAY, D.S., KERBER, C. E., KASAI, N., PENA, H. E. GENNARI, S. M., KWOK, O. C., SHEN, S. K., ROSENTHAL, B.M. First Isolation of *Sarcocystis neurona* from the South America Opossum, *Didelphis albiventris*, from Brazil. In: **Veterinary Parasitology**, v.95, p 295-304, 2001.
7. DUBEY, J.P., LINDSAY, D. S., SAVILLE, W. J., REED, S. M., GRANSTROM, D. E., SPEER, C. A. A Review of *Sarcocystis Neurona* and Equine Protozoal Myeloencephalitis. In: **Veterinary Parasitology**, v. 95, 89-131, 2001.
8. DUBEY, J. P., CHAPMAN, J. L., ROSENTHAL, B. M., MENSE, M., SCHUELER, R. L. Clinical *Sarcocystis neurona*, *Sarcocystis canis*, *Toxoplasma gondii*, and *Neospora caninum* infections in dogs, **Veterinary Parasitology** 137 ,36-49, 2006.
9. FENGER, C.K. Equine Protozoal Myeloencephalitis: Early Detection Means More Successful Treatment. In: **Large Animal Veterinarian**, p. 14-20, 1996.
10. FENGER, C.K. Equine Protozoal Myeloencephalitis: In: **Equine**, v.19, n. 04, p. 513-523, 1997.
11. FORTES, E. **Parasitologia Veterinária**, 3 ed., São Paulo: Ícone, p. 686, 1997.
12. GRANSTROM, D. E. Equine Protozoal Myeloencephalitis. In: **Equine Practice**, v. 16, 1994.
13. GRANSTROM, D. E.; SAVILLE, W. J. Equine Protozoal Myeloencephalitis. In: REED, S.M.; BAYLY, W.M. **Equine Internal Medicine**. 1 ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, p. 486, 1997.
14. GRAETZ, S. Protozoal Myeloencephalitis Up Date: The Latest Facts, Theories, Treatments and Tips From the Top Researchers Studying Equine Protozoal Myeloencephalitis. In: **The Horse**, v.16, p.17-27, 1999.
15. HOANE, J. S., GENNARI, S. M., DUBEY, J. P., RIBEIRO, M. G., BORGES, A. S., YAI, L. E. O., AGUIAR, D. M., CAVALCANTE, G. T., BONESI, G. L., HOWE, D. K., Prevalence of *Sarcocystis neurona* and *neospora* spp. Infection in horses from Brasil based on presence of serum antibodies to parasite surface antigen, **Veterinary Parasitology** 136, 155 - 159, 2006.
16. KISTHARDT, K.; LINDSAY, D.S. Equine Protozoal Myeloencephalitis. **Equine Practice**, v.19, n.02, p.08-13, 1997.
17. MACKAY, R. J. Mieloencefalite Protozoária Equina - Aumento da Incidência da Doença Preocupa Veterinários. In: **Saúde Eqüina**, p. 14-17, 1997.

18. MACKAY, R. J. Protozoal Myeloencephalitis Up Date: The Latest, Facts, Theories, Treatments and Tips From the Top Researchers Studying Equine Protozoal Myeloencephalitis. In: GRAETZ, K. S. **The Horse**, v.16, p. 17-27, 1999.
19. MARCATELLI, G. R. Mieloencefalite Protozoária equina. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, Março/Abril, Ano 1, n. 4, p 18-20, 2006.
20. MAYHEW, I.G. Equine Protozoal Myeloencephalitis. In: **Equine Veterinary Education**, v.8, p. 37-39, 1996.
21. MORLEY, P. S.; SAVILLE, W.J.A. Equine Protozoal Myeloencephalitis: What does a Positive Test Mean. In: **Annual AAEP Convention Proceedings**, American Association of Equine Practitioners, Phoenix, 43rd, p. 01-05, 1997.
22. MULLANEY, T., MURPHY, A. J., KIUPEL, M., BELL, J. A., ROSSANO, M. G., MANSFIELD, L. S. Evidence to support horses as natural intermediate host for *Sarcocystis neurona*, **Veterinary Parasitology** 133, 19-25, 2005.
23. PEIXOTO, A. P. C., KUCHEMUCK, M. R. G., GONÇALVES R. C., CHIACHIO, S. B., KOHAYAGAWA, A., CASTRO A. A. P.. Mieloencefalite Protozoária Equina. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v.4, n.1, p. 30-34, 2003.
24. SAVILLE, W.J.A.; REED, S.M.; GRANSTROM, D.E.; ANDREWS, F.M; MORLEY, P.S. Some Epidemiologic Aspects of Equine Protozoal Myeloencephalitis. In: **Annual AAEP Convention Proceedings**, 43rd, p. 8-9, 1997.
25. SAVILLE, W. J., REED, S. M., MORLEY, P. S., GRANSTROM, D. E., KOHN, C. W., WITTUM, T. E. Analysis of risk factors for development of equine protozoal myeloencephalitis in horses. **J. Am. Vet. Med. Assoc.** 217, 1174 - 1180, 2000.
26. SILVA, D.P.G., BORGES, A. S., AMORIM, R. M., GRAFKUCHENBUK, M. R., GONÇALVES, R. C., CHIACHIO, S. B. Mieloencefalite Protozoária equina: revisão de literatura. **Revista CFMV**, Ano IX, n. 28 e 29, p. 34 - 40, 2003.
27. VASCONCELOS, L. A. S. Mieloencefalite Degenerativa Equina. In: **Problemas Neurológicos na Clínica Equina**. 1 ed. São Paulo: Varela, p. 33-36, 1995.
28. VASHIST, K., LICHENSTEIGER, C. A., MILLER, L. A., GONDIM, L. F. P., MCALLISTER, M. M., Naturally occurring *Sarcocystis neurona*-like infection in a dog with myositis **Veterinary Parasitology** 133, 19-25, 2005.