

Estomatite Vesicular

Informações sobre ocorrência no Brasil e avaliação de resultados dos testes sorológicos

O primeiro isolamento do vírus da estomatite vesicular no Brasil foi registrado em 1964, no Estado de Alagoas^{a,b}, com identificação do subtipo Indiana 3 (vírus Alagoas) a partir de epitélio de equinos doentes. Dois anos depois, também no Estado de Alagoas, o serviço veterinário brasileiro registrou a atuação em um surto da doença em muare, com isolamento do vírus Indiana 3^c.

Trabalho realizado por Alejandro López Inzaurrealde^d, que envolveu a avaliação de 5.200 resultados de testes laboratoriais para estomatite vesicular realizados pelo Centro Pan-americano de Febre Aftosa, entre agosto de 1964 e julho de 1996, fornece informações sobre a história da doença no País e sua distribuição geográfica, além de apontar áreas onde a doença assume comportamento endêmico, descrever padrões de sazonalidade e identificar possíveis fatores de influência na manutenção do agente no Brasil. Com base no período avaliado, o autor destacou os seguintes pontos:

- dos vírus descritos como agentes etiológicos da doença, apresentam importância epidemiológica no Brasil apenas os subtipos 2 e 3, também referidos na literatura científica como Cocal e Alagoas, respectivamente. Durante os anos de 1964 a 1996, o vírus Indiana 2 foi isolado no País unicamente nos Estados de São Paulo e Rio Grande do Sul em dois episódios separados por intervalo de 10 anos, tratando-se de situações epidêmicas não relacionadas entre si. O vírus Indiana 3, ao contrário, mantém uma presença ativa desde que foi diagnosticado, com isolamento nos Estados de Minas Gerais, São Paulo, Alagoas, Ceará, Goiás e Rio de Janeiro, e confirmação sorológica nos Estados da Bahia, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Piauí e Sergipe;
- foram identificadas duas áreas onde a doença assume caráter endêmico. A maior localiza-se no Ceará onde seis das sete mesorregiões do Estado registraram presença reiterada da doença. A outra está situada em Minas Gerais, nas Microrregiões contíguas de Janaúba e Januária, localizadas na Mesorregião Norte do Estado;
- além de sua manutenção endêmica nas referidas áreas, o vírus Indiana 3 apresentou dois tipos de comportamento no que diz respeito à sua difusão. Na maioria das vezes a ação ficou limitada ao foco primário, não gerando surtos secundários, e, em outras, os padrões de difusão do vírus assumiram as características clássicas descritas na literatura em situações epidêmicas com distribuição ampla dos casos;
- nas áreas endêmicas foi observada sazonalidade na frequência de apresentação da doença, com maior número de casos nos meses de março e abril. Os surtos epidêmicos, no entanto, ocorreram sem um padrão definido de apresentação; e
- a estrutura epidemiológica que suportou a manutenção do vírus Indiana 3 nas situações endêmicas mostrou-se distinta da que permitiu a transmissão do agente em situações epidêmicas. Nas epidemias, os dados indicaram predominar a transmissão direta entre animais doentes e susceptíveis. Nas áreas endêmicas, a maior densidade populacional de asininos, ovinos e caprinos sugere a atuação dessas espécies como reservatório do vírus. Nessas áreas também foi observada uma maior proporção de território coberto de matas naturais o que permite considerar a hipótese dos animais silvestres ou insetos apresentarem-se como reservatórios do agente. A via preferencial de transmissão seria por meio de insetos, com os bovinos e equinos sendo atingidos devido a um aumento na oferta do agente, resultante do incremento tanto das fontes de infecção como do número de insetos transmissores logo após o período das chuvas.

No período de 1997 a 2011, foram registrados, pelo serviço veterinário brasileiro, 164 focos de estomatite vesicular pelo subtipo Indiana 3 e 219 focos pelo subtipo Indiana 2, esses últimos limitados aos anos de 1998 e 1999, nos Estados do Paraná e de Santa Catarina. A ocorrência pelo vírus Indiana 2 corrobora as indicações apontadas anteriormente, caracterizando-se por surtos epidêmicos espaçados por longos períodos, completando, até o final de 2011, 12 anos sem registro desse subtipo no País.

^a Stefano de, E., Araújo W.P., Passos E.C., Pituco E.M. Revisão bibliográfica, estomatite vesicular. Arq. Inst. Biol., São Paulo, v.69, n.3, p.127-133, jul./set., 2002.

^b Inzaurrealde, A., Moreira, E.C., López, J.W., Söndahl, M.S. Distribución histórica de la estomatitis vesicular em Brasil. Bol. Centr. Panam. Fiebre Aftosa. 62-63, 1996-1997.

^c Brasil. Secretaria Nacional de Defesa Agropecuária. Secretaria de Defesa Sanitária Animal. As doenças dos animais no Brasil. Histórico das primeiras observações. Brasília: SNAP/SDSA, 1988. 101 p. (Boletim de Defesa Sanitária Animal, número especial)

^d López Inzaurrealde, Alejandro. Estudo epidemiológico da estomatite vesicular no Brasil. Belo Horizonte: UFMG – Escola de Veterinária, 1997. 68 p. Tese (doutorado).



No período considerado (2007 a 2011), o subtipo Indiana 3 manteve sua ocorrência endêmica no País, com registro na Bahia, Minas Gerais, Ceará, Rio Grande do Norte, Pernambuco, Mato Grosso, Goiás, São Paulo, Tocantins, Paraíba, Pará, Piauí e Mato Grosso do Sul, com maior número de casos nos quatro primeiros estados. A distribuição mensal dos focos pode ser avaliada na Figura 1, mantendo-se a tendência de maior ocorrência no período de março a junho. Dos focos registrados, 111 (67,7%) envolveram apenas bovinos; 23(14,0%), apenas equídeos; 21 (12,8%), bovinos e equídeos; 3 (1,8%), bovinos e suínos; 2 (1,2%), apenas suínos; 2 (1,2%), equídeos e suínos; com registro de um foco (0,6%) envolvendo bubalinos e outro (0,6%) apenas caprinos.

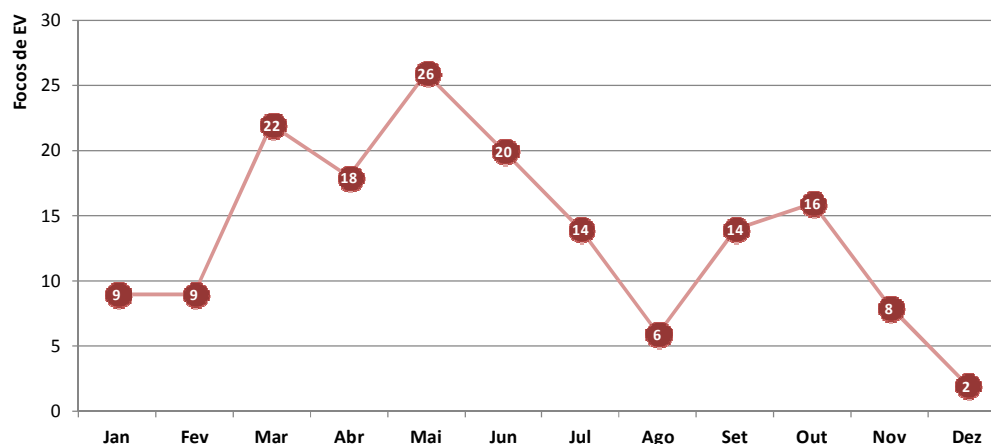


Figura 1. Distribuição mensal da ocorrência de estomatite vesicular, por subtipo Indiana 3, 1997 a 2011, Brasil

Nas áreas endêmicas é comum o encontro de animais reagentes aos testes sorológicos. Anticorpos neutralizantes podem persistir em bovinos por 8 anos, com flutuação de até mil vezes dentro de um mês, sugerindo reexposições periódicas às proteínas virais na ausência de reinfeção^a.

Em equídeos, particularmente, observa-se grande variabilidade de manifestação clínica, inclusive soroconversão sem apresentação clínica. Em focos, é comum encontrar baixa prevalência clínica com alta soroprevalência, identificando-se, com frequência, variabilidade no padrão de resposta sorológica, muitas vezes sem o padrão clássico esperado da soroconversão^{e,f,g}.

No Brasil, no período de outubro de 2000 a fevereiro 2001, aproveitando investigação a campo conduzida pelo MAPA para estimar a soroprevalência aparente para mormo, foi realizado estudo soroepidemiológico, do tipo transversal, para avaliar a presença de anticorpos contra o subtipo Indiana 3 na população de equídeos de oito estados da Região Nordeste (Alagoas, Bahia, Maranhão, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte e Sergipe), além do Estado do Espírito Santo e região norte do Estado de Minas Gerais. Foram testadas 6.517 amostras, no laboratório do PANAFTOSA, utilizando-se o teste ELISA de competição em fase líquida. Os resultados estão na Tabela 1.

Tabela 1. Tamanho da amostra e soroprevalência observada para Indiana 3, por UF e parte de UF consideradas

UF	Animais amostrados	Prevalência observada (%)	Intervalo de confiança (9%)	
			Limite inferior	Limite superior
Alagoas	330	7,2	3,69	10,69
Bahia	808	20,0	16,45	23,48
Espirito Santo	294	0,0	0	1,25
Maranhão	525	42,2	34,6	49,87
Minas Gerais (região norte)	545	20,0	15,4	24,63
Paraíba	330	42,4	35,08	49,69
Pernambuco	2.551	51,7	47,81	55,64
Piauí	567	86,2	81,63	90,75
Rio Grande do Norte	274	50,4	39,48	61,34
Sergipe	293	1,4	0	3,14

^e McCLUSKEY, B. J., MUMFORD, E. L. *Vesicular stomatitis and other vesicular, erosive, and ulcerative diseases of horses*. **Emerging Infectious Diseases**, v. 16, n. 3, p. 457-469. 2000.

^f MUMFORD, E. L., McCLUSKEY, B. J., TRAUB-DARGATZ, J. L., SCHMITT, B. J., SALMAN, M. D. Serologic evaluation of vesicular stomatitis virus exposure in horses and cattle in 1996. **Journal of The American Veterinary Medical Association**, v. 213, n. 9, p. 1265-1269.

^g KATZ, J. B., ERNISSE, K. A., LANDGRAF, J. G., SCHMITT, B. J. *Comparative performance of four serodiagnostic procedures for detecting bovine and equine vesicular stomatitis virus antibodies*. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 9, p. 329-331, 1997.



Considerando a variabilidade na intensidade de manifestação clínica em casos de estomatite vesicular, muitas vezes há necessidade de se apoiar no diagnóstico sorológico para fechar o diagnóstico final, conforme definição de caso confirmado para a doença. Por outro lado, o padrão de resposta sorológica para a doença, especialmente em áreas endêmicas, também apresenta um comportamento muito variável, dificultando a interpretação dos testes utilizados. Assim, para possibilitar a interpretação dos resultados sorológicos para estomatite vesicular, tendo em vista a disponibilidade atual dos ensaios laboratoriais nos LANAGRO's, devem ser considerados os pontos abaixo, entretanto, é necessário reforçar que o ideal é a colheita de epitélio visando o isolamento do agente etiológico:

1. as amostras devem ser testadas inicialmente pela técnica de ELISA CFL, para os subtipos Indiana 1 e Indiana 3. A técnica ainda não está disponível para o subtipo Indiana 2, entretanto, considerando a reação cruzada com o Indiana 1 (subtipo indene em nosso País), é realizada uma avaliação conjunta para ambos os subtipos;
2. tanto no caso de resultados positivos como negativos, deve-se colher amostras pareadas para avaliar possível soroconversão, indicativa de processo infeccioso. Especificamente para resultados positivos para o Indiana 1, deve-se realizar o teste de soroneutralização para especificar se a amostra refere-se ao subtipo Indiana 1 ou 2. No caso do subtipo Indiana 1, exótico no País, resultados positivos não são suficientes para declarar foco, entretanto, sua detecção implica na necessidade de intensificar a investigação epidemiológica e de campo com objetivo de buscar casos que possibilitem a colheita de amostras adequadas para o isolamento do agente viral;
3. os resultados dos testes sorológicos das amostras pareadas têm o objetivo de verificar a magnitude da soroconversão e apoiar o diagnóstico final.

Apesar de persistirem muitas dúvidas sobre a patogenia e epidemiologia da estomatite vesicular, a avaliação sorológica de amostras pareadas apóia-se no modelo natural de infecção. Após a infecção, observa-se no animal susceptível uma fase inicial com níveis de anticorpos circulantes específicos em quantidade insuficiente para detecção pelas técnicas laboratoriais e para evitar a manifestação clínica. Progressivamente, os títulos de anticorpos vão aumentando até atingir níveis máximos que se mantêm por período que varia segundo as características antigênicas de cada agente infeccioso, baixando gradativamente até níveis basais que, diante de nova agressão pelo mesmo sorotipo, rapidamente retornam a altos níveis de proteção. Assim, por meio da colheita pareada espera-se identificar aumento dos títulos de anticorpos compatível com um processo infeccioso específico. Entretanto, por se tratar de um processo indireto de diagnóstico, a interpretação dos resultados sorológicos, em se tratando de estomatite vesicular, deve considerar:

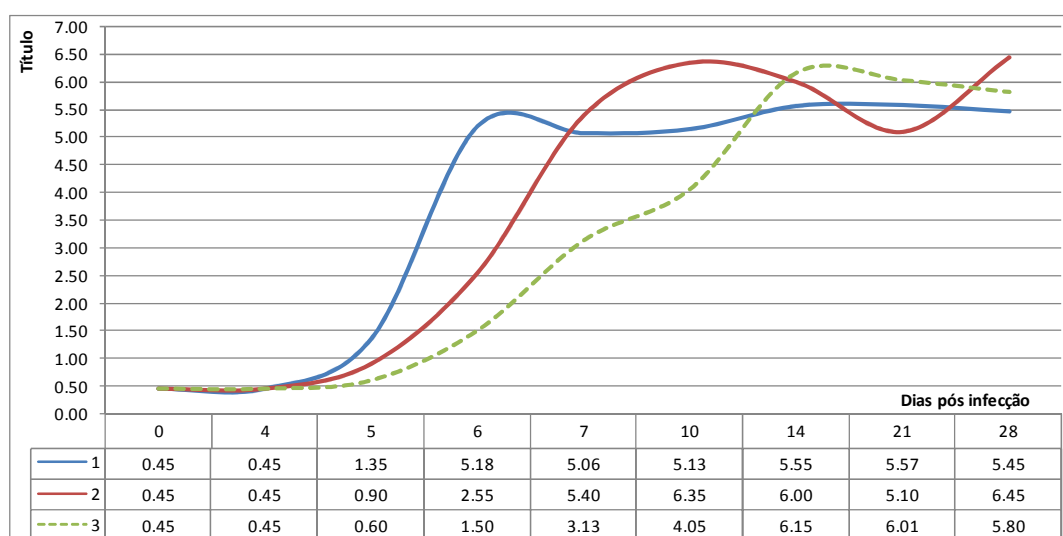
- investigação epidemiológica do caso, incluindo características climáticas e geográficas e presença de vetores hematófagos;
- histórico de infecção pelo vírus da estomatite vesicular, o que leva a uma curva de títulos de anticorpos circulantes distinta de um processo infeccioso primário;
- reação cruzada entre os diferentes sorotipos da estomatite vesicular, e;
- fase do processo infeccioso em que foi realizada a colheita das amostras, sendo de fundamental importância a avaliação clínica, buscando identificar a data de início dos sinais clínicos quando presentes ou a data provável da infecção.



Em complemento, abaixo seguem informações retiradas de estudos realizados pelo Instituto Colombiano Agropecuario (ICA) referentes à investigação sobre a patogenia e epidemiologia da estomatite vesicular em bovinos^f:

- as escoriações na boca, mucosa nasal e epitélio podal constituem porta de entrada do vírus;
- a via intradérmica para o sorotipo Indiana constitui outra porta de entrada do vírus em bovinos e tem importância na possível transmissão por insetos hematófagos;
- a viremia tem curta duração, observando-se estado febril entre 24 e 48 h pós-infecção;
- níveis de anticorpos neutralizantes foram detectados a partir do quinto dia pós-infecção em bovinos inoculados e a partir do oitavo dia em bovinos contato;
- o vírus se elimina por saliva e muco nasal antes da manifestação da doença. Foi possível isolar vírus Indiana de suabe nasal e de saliva entre 2 e 13 dias anteriores aos sinais clínicos, em bovinos inoculados via intradérmica e por contato;
- o estado de portador não foi demonstrado em nenhum dos sorotipos (não foi possível isolar o agente viral em amostras de líquido esofágico-faríngeo); e
- em bovinos experimentalmente infectados com vírus Indiana 1 foi demonstrada resistência à doença quatro meses após nova infecção com vírus homólogo.

Com base nos resultados dos diferentes experimentos conduzidos pela equipe técnica do ICA, na Colômbia, foi elaborado o gráfico abaixo onde estão sintetizadas as médias de títulos de anticorpos circulantes, obtidos pela técnica de soroneutralização para o vírus Indiana 1. Observa-se que o período da soroconversão variou até o dia 6 nos animais infectados por inoculação; até o dia dez em animais com escarificações nasais; e até o dia 14 em animais sem escarificações nasais ou contatos. Entretanto, os resultados devem ser considerados com cautela e apenas de forma indicativa, tendo em vista o reduzido número de animais nos experimentos.



* 1 – valor médio de três bovinos inoculados por via intradérmica; 2 – valor médio de dois bovinos infectados por instilação nasal, com escarificações nas vias aéreas; 3 – valor médio de quatro bovinos infectados por instilação, sem escarificações das vias aéreas.

^f ROCHA, Jairo R., ARBELÁEZ, Gustavo R., ORREGO, Alberto U., VALBUENA, Ruth Miryan S., QUINTERO, Myrian B. e SÁNCHEZ, Camilo M. *Avance en la investigación sobre la estomatites vesicular em Colombia*. Instituto Colombiano Agropecuario ICA; Laboratorio de Enfermedades Vesiculares. 3 ed., Santa Fe de Bogotá, D.C., março de 2000.