



- Dois animais ingressaram na consulta de uma médico veterinária levados pelo seu dono, preocupado pela saúde dos seus animais. Na conversa com a profissional, a dona mencionou que na semana anterior o cão (pancrácio) tinha apresentado **vômito** e agora estava com uma **anorexia** e **diarreia leve**. Por outro lado, a sua gata (Gertrudes), que teve **diarreia** uns poucos dias na semana anterior, ficou com **apatia** e **cansaço** nos últimos dias:



- Exames realizados:
 - Hemograma: contagem de células normais
 - Sorologia: positiva
 - Exame de fezes: nenhuma estrutura suspeita



- Exames realizados:

- Hemograma: leve aumento de leucócitos (hematócrito baixo).
- Sorologia: positiva IgM e IgA.
- Exame de fezes: estrutura em forma de **oocistos** (contendo 2 esporocistos)





- Perguntas:

- Qual é o risco para os filhotes se a gata estiver prenhe?

- Se a gata estiver amamentando, os filhotes nascidos podem ser infectados pelo leite?



Apicomplexa: *Toxoplasma gondii*

Mauro J. Cortez Veliz

mcortez@usp.br

BMP0222 – Parasitologia Veterinária

Filo Apicomplexa

Classe Aconoidasida

Ordem Haemosporida (haemosporidias)

Gênero Haemoproteus

Gênero Hepatocystis

Gênero Leucocytozoon

Gênero Plasmodium

Ordem Piroplasmida (Piroplasmidas)

Gênero Babesiidae

Gênero Theileriidae

Classe Coccidia

Ordem Agamococcidiorida

Família Rhytidocystidae



Ordem Eucoccidiorida

Classe Coccidia

Ordem Eucoccidiorida

Subordem Eimeriorina

Família Aggregatidae

Cryptosporidiidae - *Cryptosporidium*

Eimeriidae

Lankesterellidae

→ **Sarcocystidae**

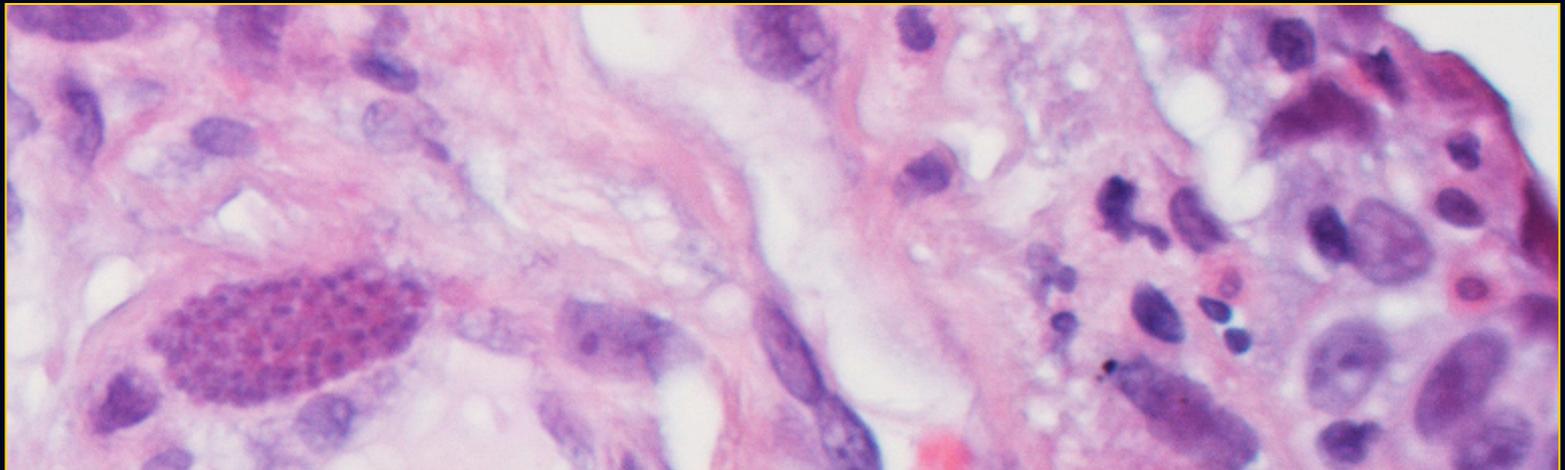
- ***Toxoplasma***,
- ***Sarcocystis***,
- ***Neospora***

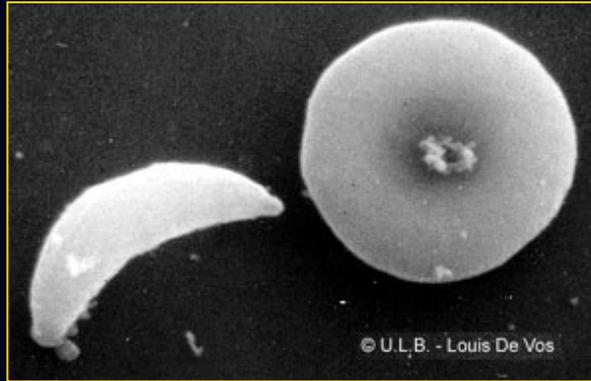
Família Sarcocystidae

- Estágio assexuado no hospedeiro intermediário e estágio sexuado no hospedeiro definitivo

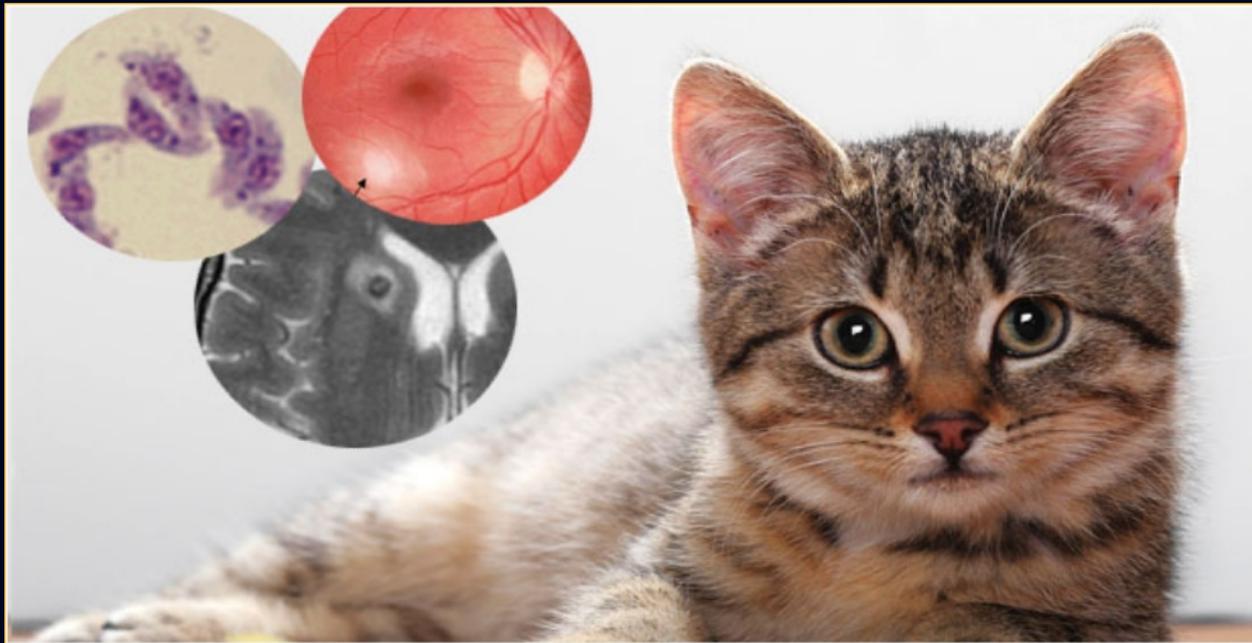


- A fase tissular dos parasitas geralmente ocorre no hospedeiro intermediário





Toxoplasma gondii



Toxoplasmose

Introdução

- **Toxoplasmose** → doença parasitária cosmopolita mais comum que acomete o homem e vários animais, sendo considerada uma zoonose.
- Causada pelo ***Toxoplasma gondii***, única espécie descrita. Aproximadamente 200 espécies de mamíferos e aves se infectam por este parasita.
- Os felídeos são os **hospedeiros definitivos (HD)** (reprodução sexuada) e os demais hospedeiros como mamíferos e aves são **hospedeiros intermediários (HI)**.

Introdução

- Menos infectivo e patogênico para o HD, quando comparado com o HI.
- É comum em animais de produção → ovinos, suínos e coelhos.
- Bovinos, eqüinos e búfalos → menor prevalência.

Introdução

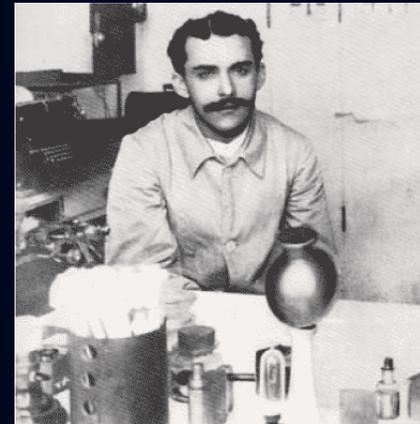
- Doença de alta prevalência **sorológica**, mas de baixa incidência sintomatológica.
- Homem → aproximadamente 50% da população adulta já teve contato com o agente, mas somente 1% apresenta sintomas da doença.
- Cerca de 30% de humanos com AIDS desenvolvem toxoplasmose se infectados pelo parasita.

Histórico

- Descrita primeiramente na França em 1908 por Nicolle & Manceaux, o *Toxoplasma* foi isolado de um roedor africano da espécie *Ctenodactylus gundi*
- Na mesma época, em São Paulo, Splendore isolou o mesmo agente de coelhos.
- O ciclo do parasita só foi totalmente estabelecido em 1970 por Dubey e colaboradores.



Ctenodactylus gundi



Alfonso Splendore

Histórico

- 1916, em Puglia (Italia), Splendore estudou um importante roedor que destruía plantações de cereais (trigo).
- Procura do agente patológico que matava o roedor..



Alfonso Splendore



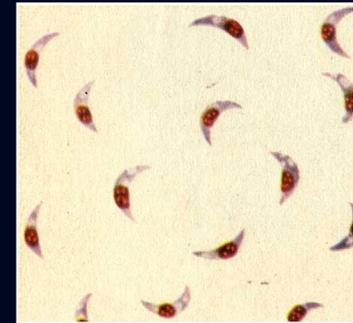
Pitymys Savii Selys

Formas biológicas do Toxoplasma

- Oocisto



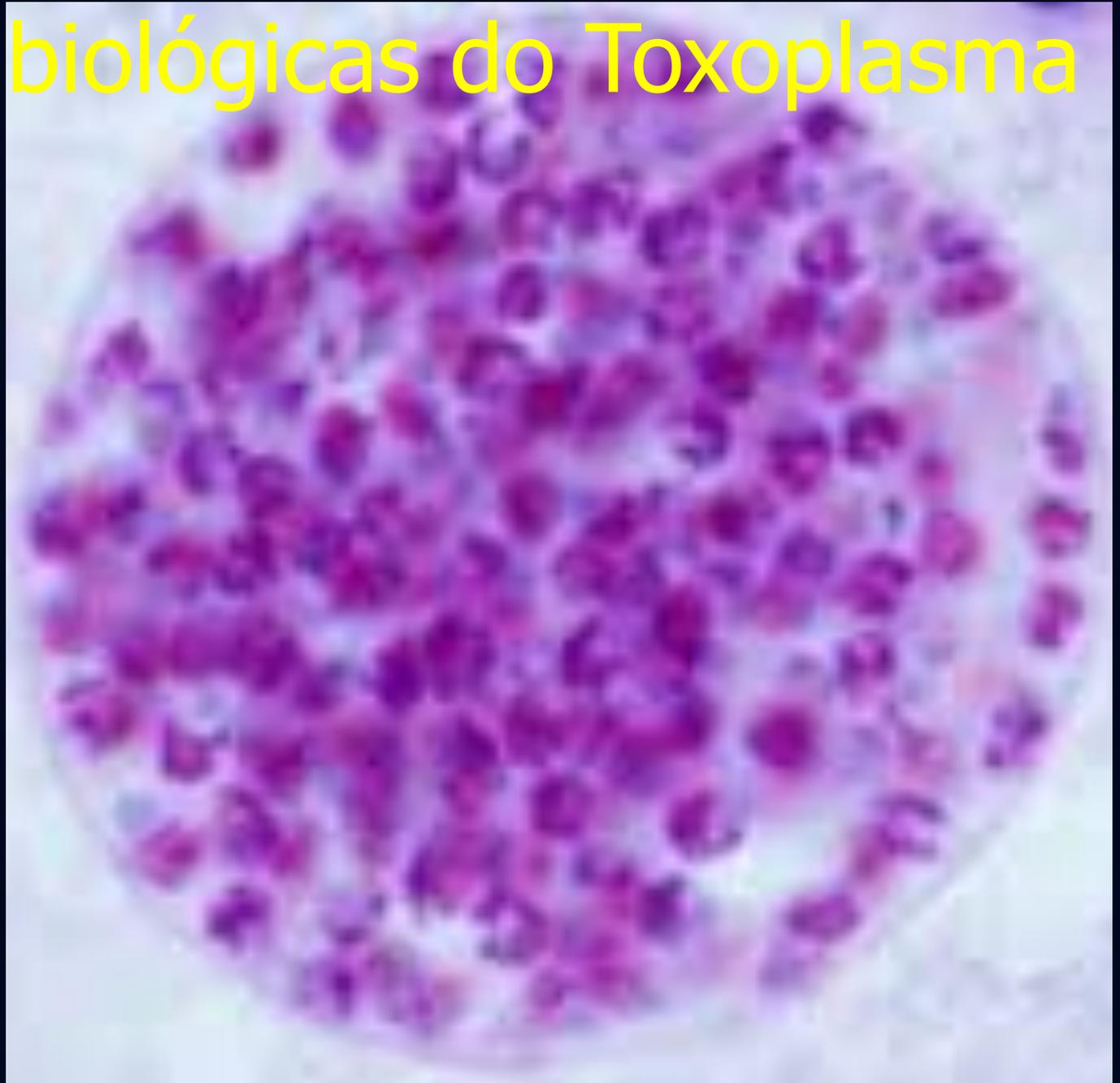
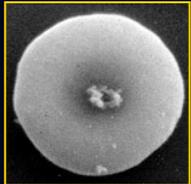
- Taquizoítos (Invasão de células)



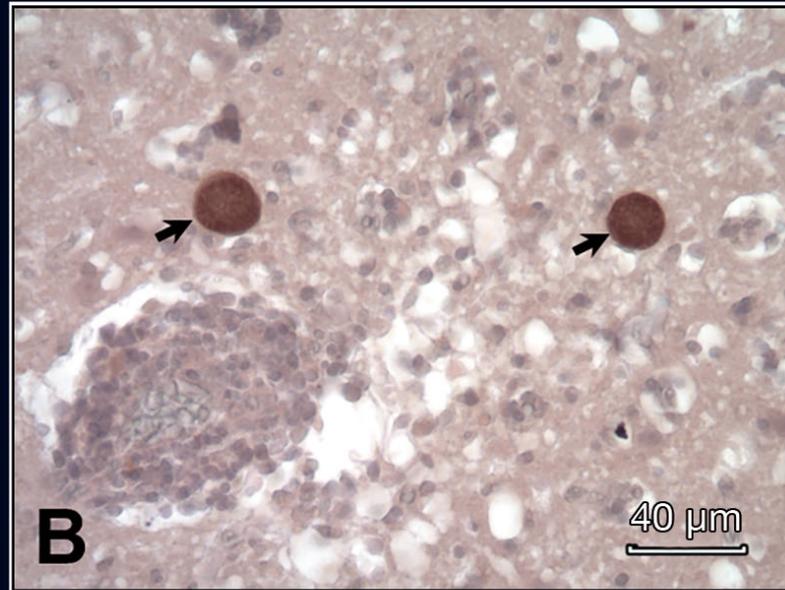
- Bradizoítos (cisto tecidual)



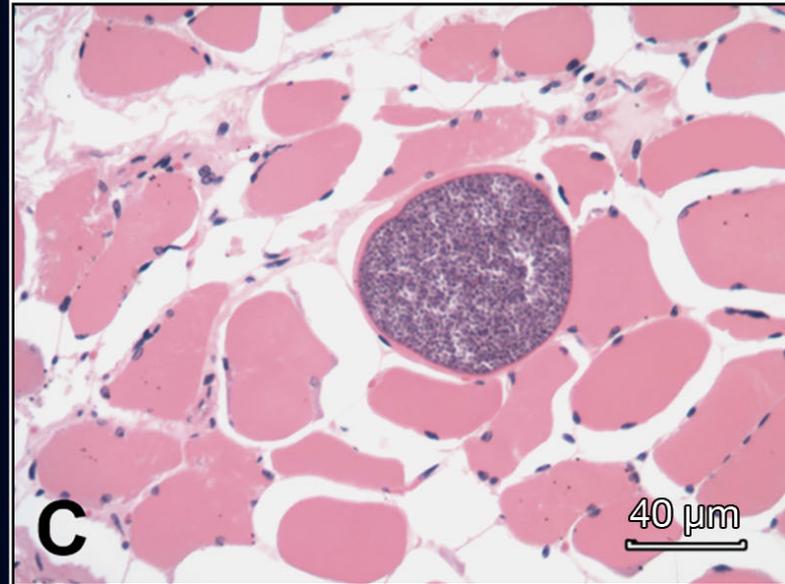
Formas biológicas do Toxoplasma



Formas biológicas do Toxoplasma



Toxoplasma



Sarcocystis

Coccidia – morfologia dos oocistos esporulados

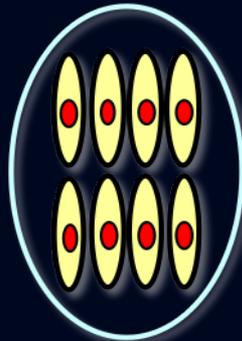
Esporocistos:
Esporozoítos:

0
4



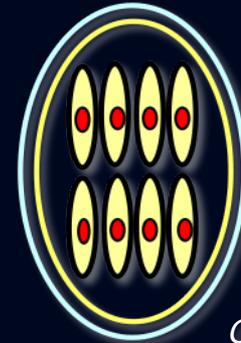
Cryptosporidium

0
8



Tyzzeria

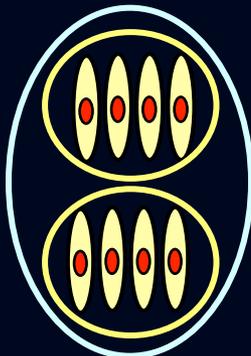
1
8



Caryospora

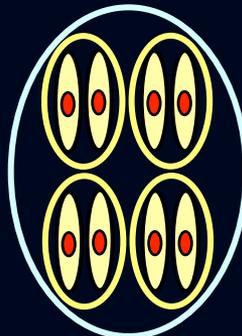
Esporocistos:
Esporozoítos:

2
8



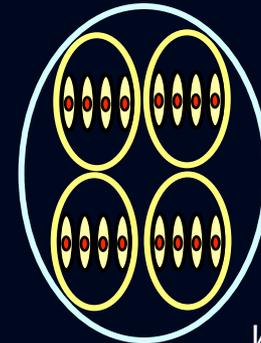
Besnoitia
Cystoisospora
Frenkelia
Hammondia
Isoospora
Sarcocystis
Toxoplasma

4
8



Eimeria
Calyptospora

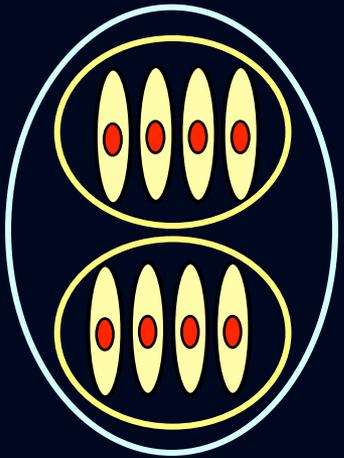
4
16



Wenyonella

Coccidia – morfologia dos oocistos esporulados

Esporocistos: 2
Esporozoítos: 8



Besnoitia
Cystoisospora
Frenkelia
Hammondia
Isospora
Sarcocystis
Toxoplasma

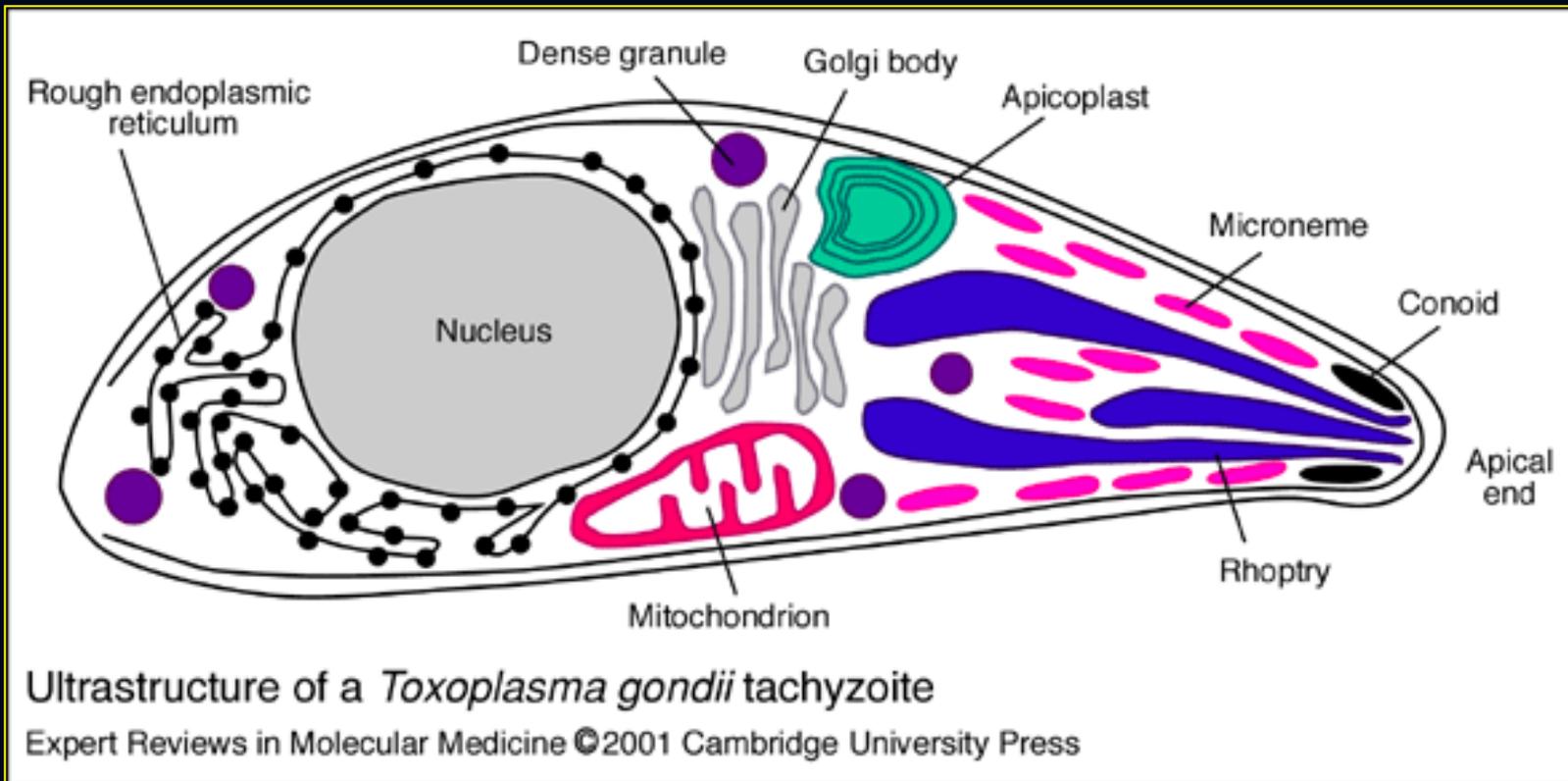


Crédit : IPPTS* - Str

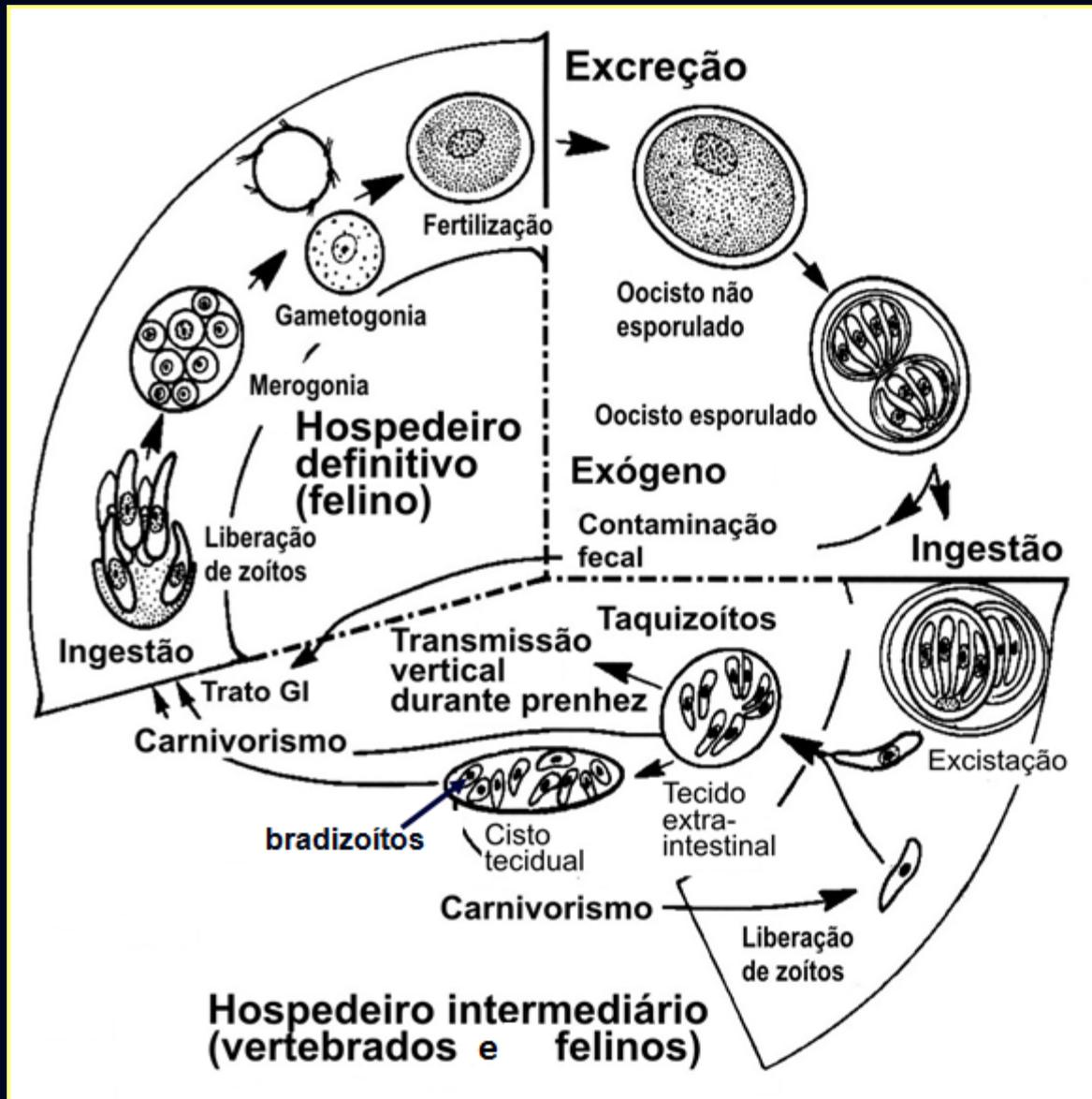
Etiologia



Toxoplasma gondii (toxon = arc; plasma = forma, Grego)



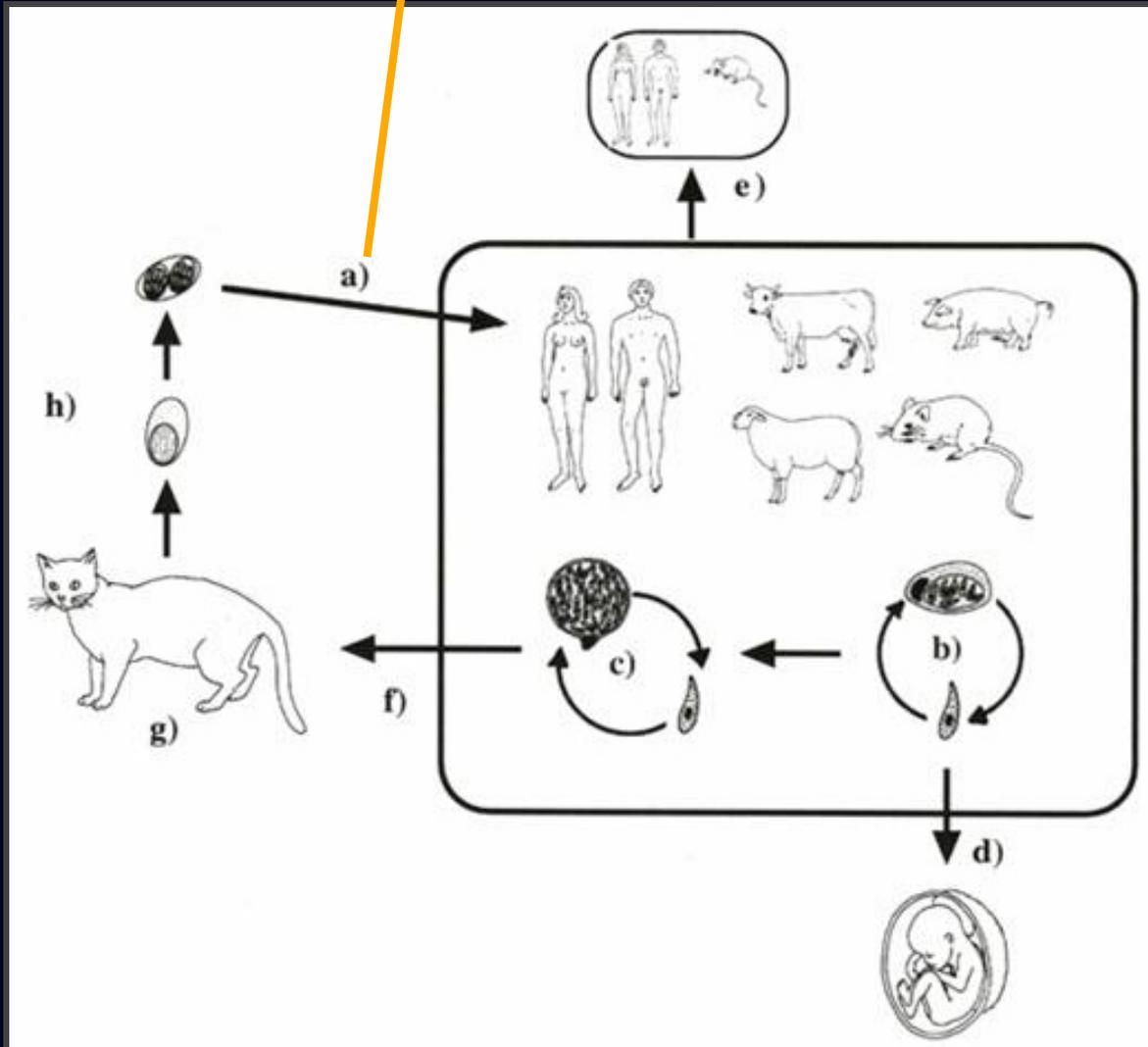
Ciclo Biológico



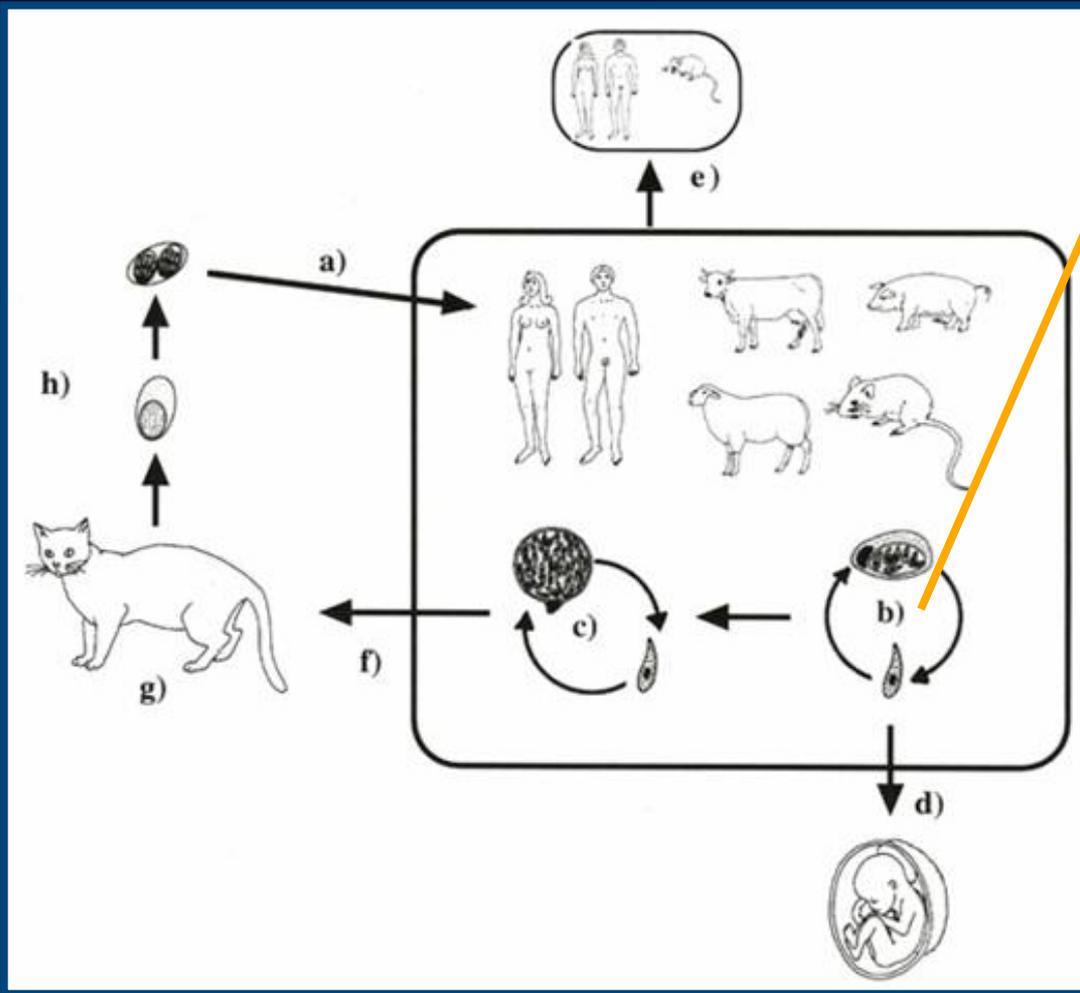
Ciclo Biológico

- O ciclo de vida do parasita é heteroxeno facultativo (*hetero* = outros, *xenos* = estrangeiro) e eurixeno (*eurys* = largo, amplo *xenos* = estrangeiro).
- O ciclo de vida inclui:
 - Reprodução assexuada: HI e HD.
 - Reprodução sexuada, gametogonia, ciclo enteroepitelial, no gato doméstico e outros felinos (HD).
- Hospedeiros:
 - Definitivo (HD): felídeos (gato doméstico é o mais importante): reprodução assexuada e sexuada
 - Intermediário (HI): aves e mamíferos (incluindo-se os felídeos): reprodução assexuada

Infecção do HI (herbívoros e mamíferos omnívoros) → ingestão do oocisto esporulado.

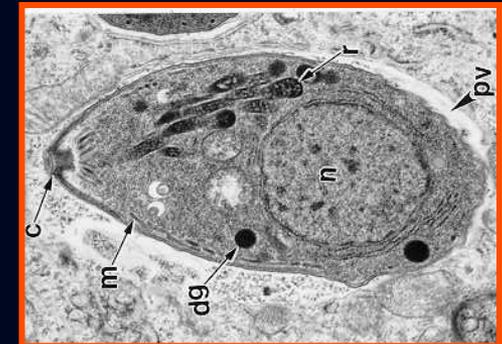


Uma vez no hospedeiro o que o parasita faz?

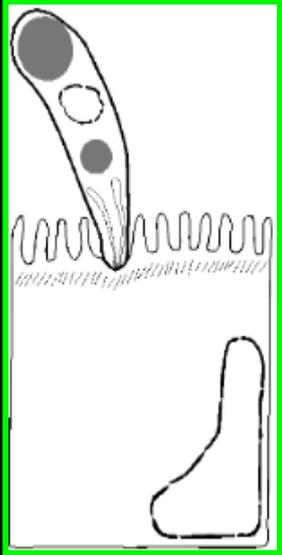


- O parasita invade o epitélio intestinal e vários tipos celulares, particularmente células mononucleares
- Multiplicação por reprodução assexuada, formação de taquizoítos (tachus = rápido)
- Disseminação por via sanguínea ou linfática
- Os taquizoítas invadem as tecido muscular, nervoso (cérebro) e vísceras
- Fase aguda da doença

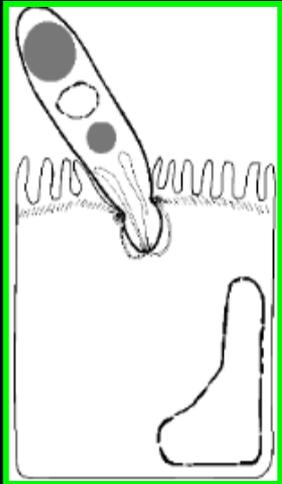
Taquizoítos: formato de um arco: $6,0 \times 2,0 \mu\text{m}$



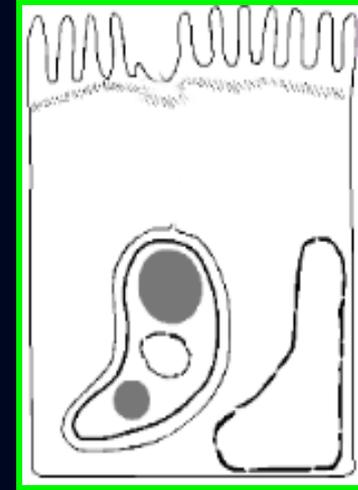
Invasão



1. Forma infectante adere à superfície da célula. Há reconhecimento (micronemas) e invasão (complexo apical).



2. O conteúdo das roptrias é secretado auxiliando a formação do vacúolo parasitóforo.



3. Conteúdo dos grânulos densos é secretado modificando o vacúolo parasitóforo.

O processo de invasão é muito rápido, cerca de 5 a 10 s.

Invasão

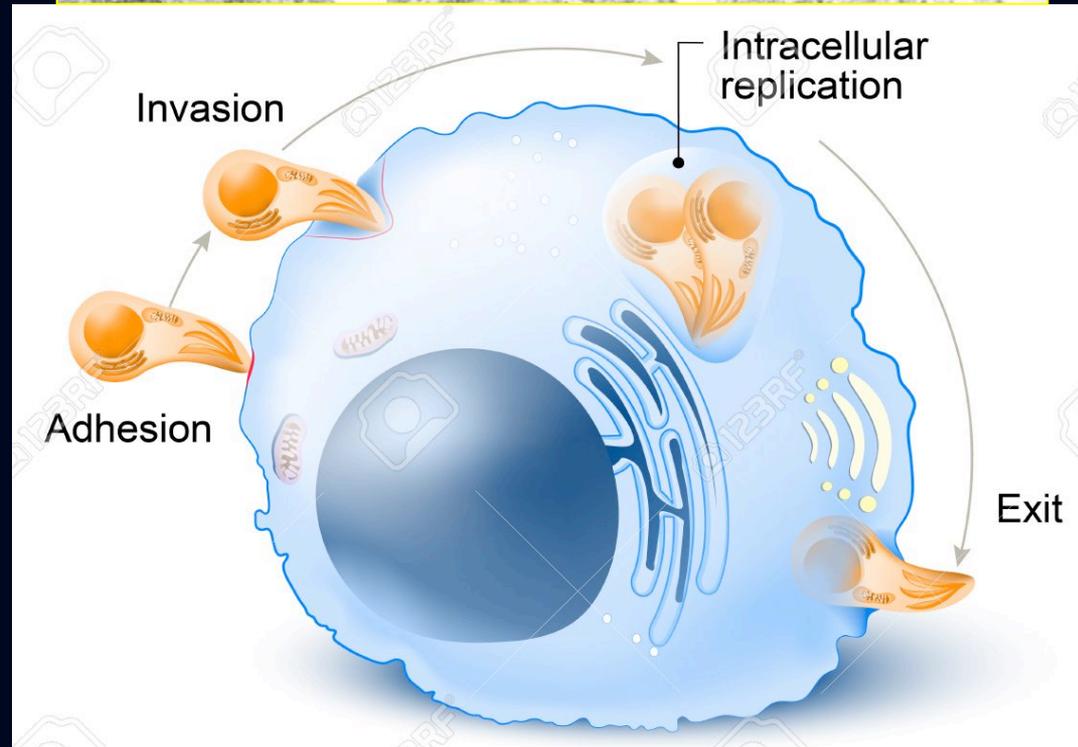
Taquizoíto de *Toxoplasma gondii* invadindo uma célula



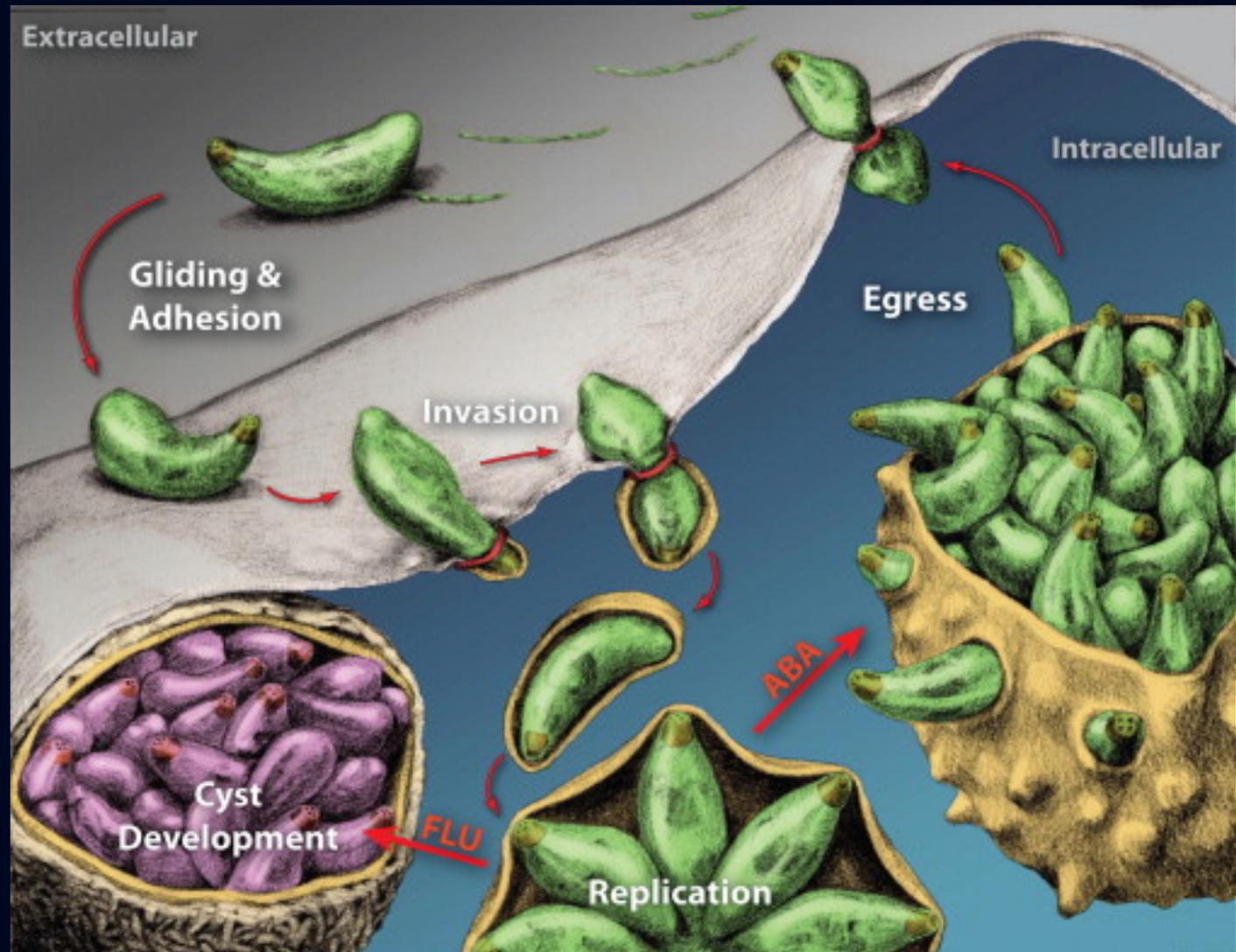
Louis M. Weiss and Kami Kim (2007).

Invasão

Taquizoíto de *Toxoplasma gondii* invadindo uma célula

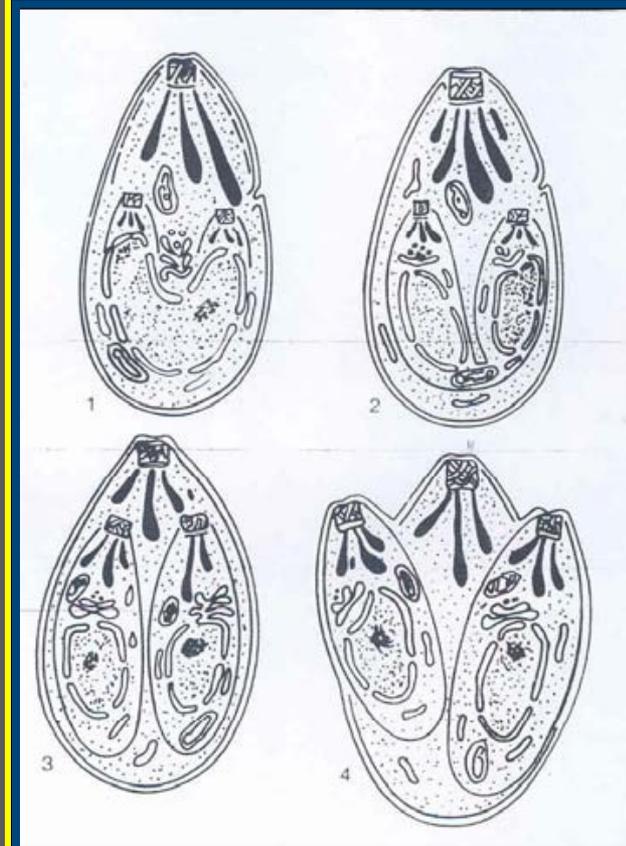
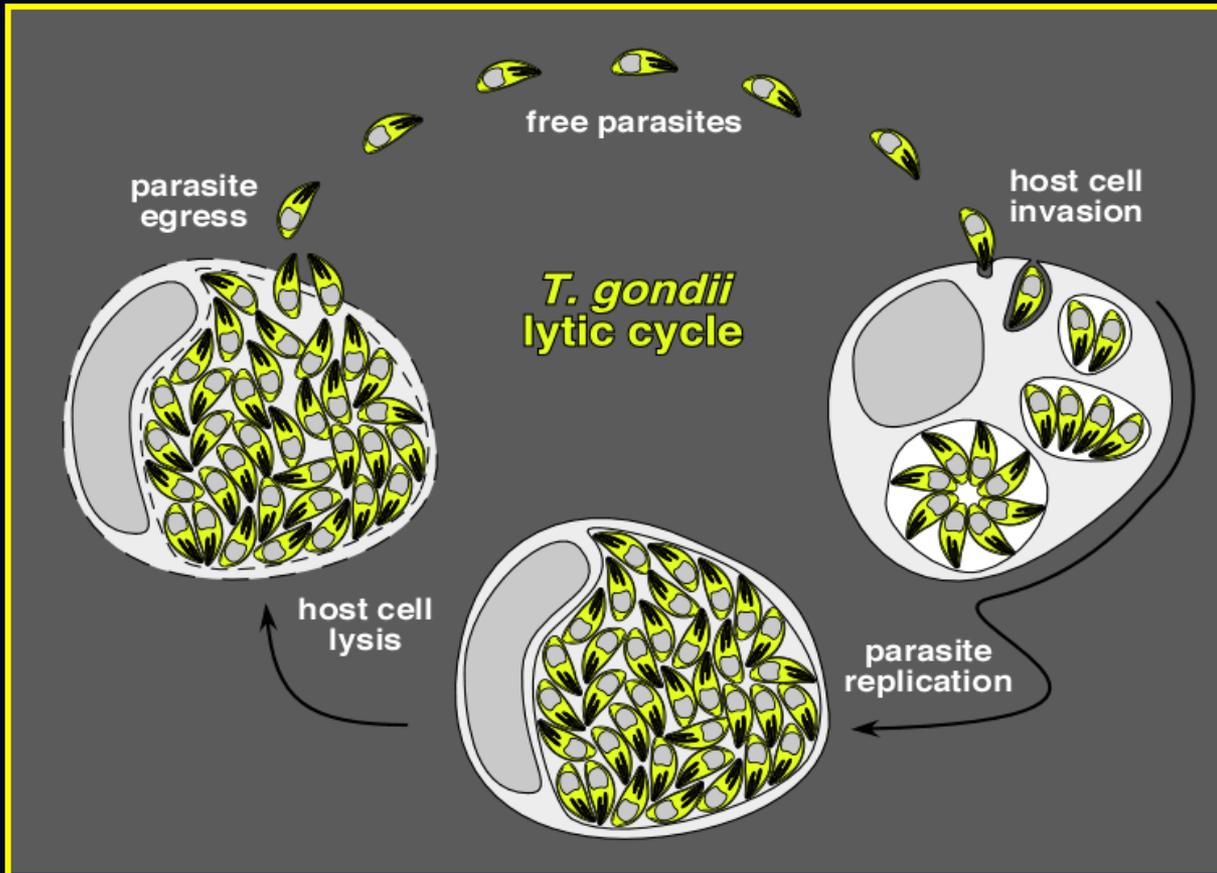


Invasão



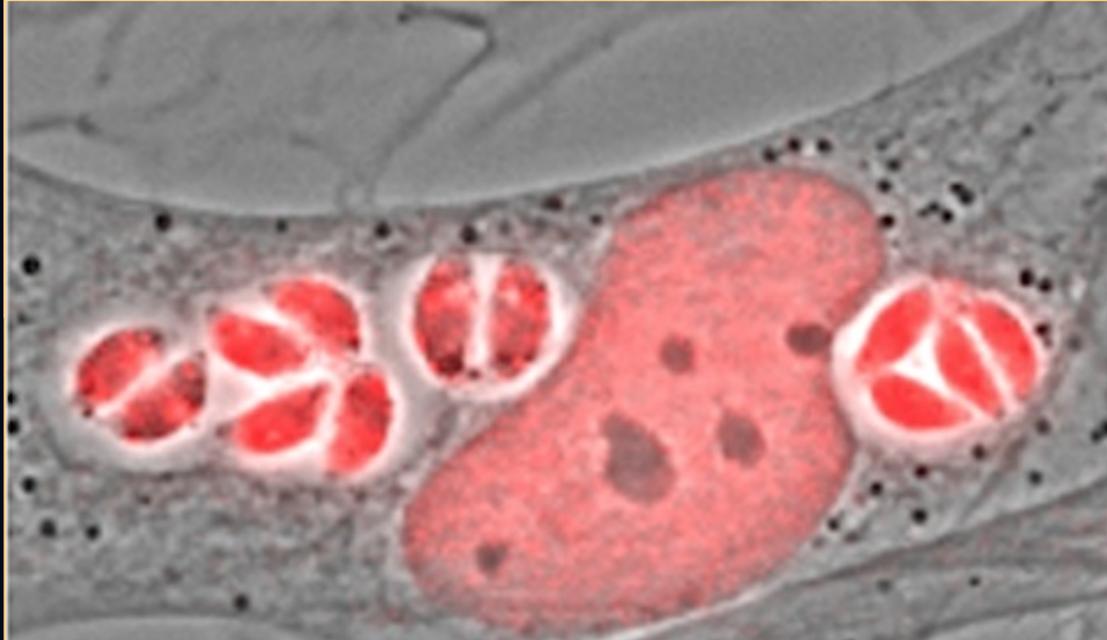
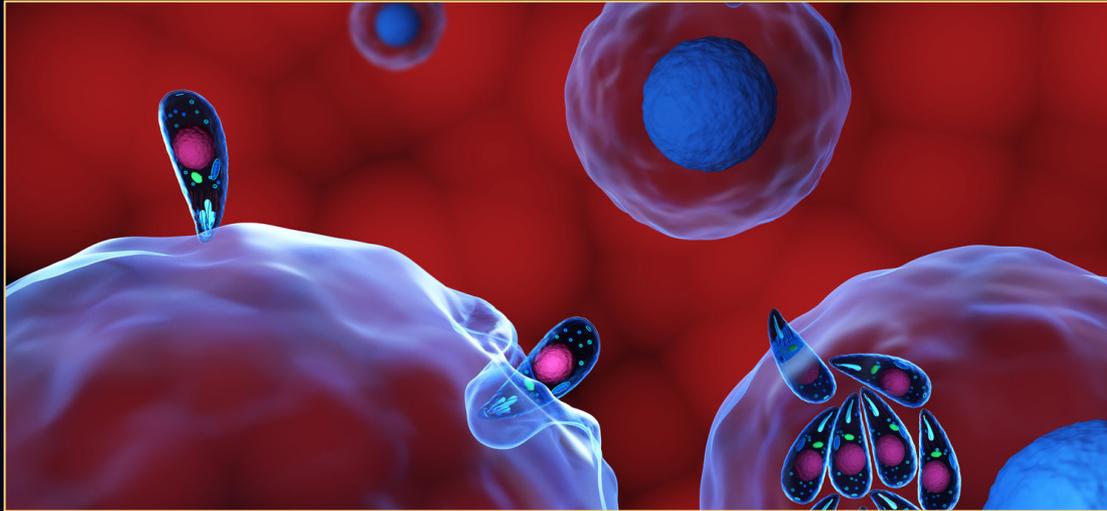
Taquizoítos

Uma vez dentro da célula se multiplicam por fissão binária, endodiogenia (reprodução assexuada)

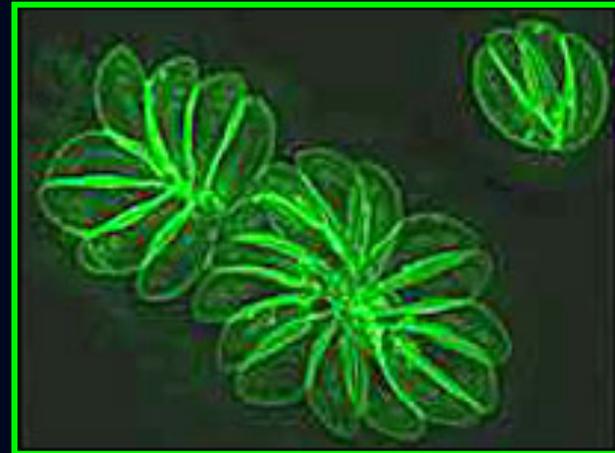
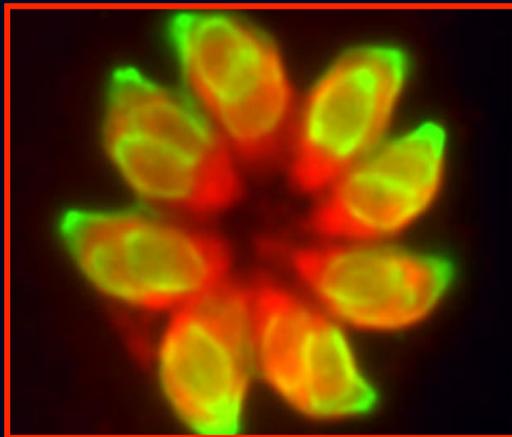
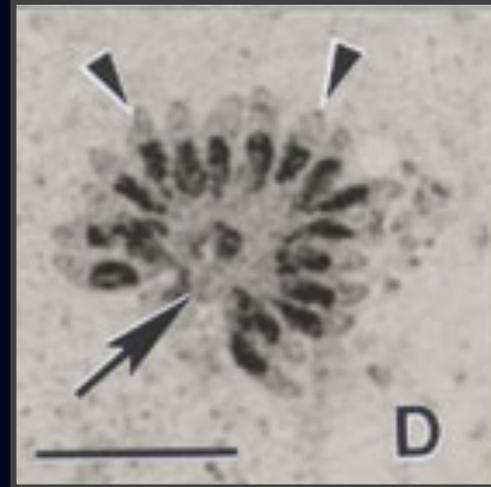
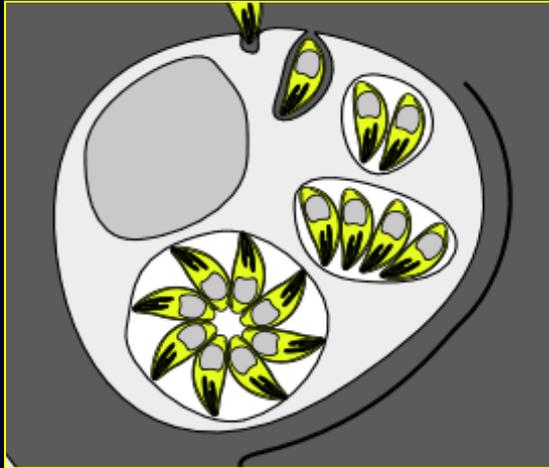


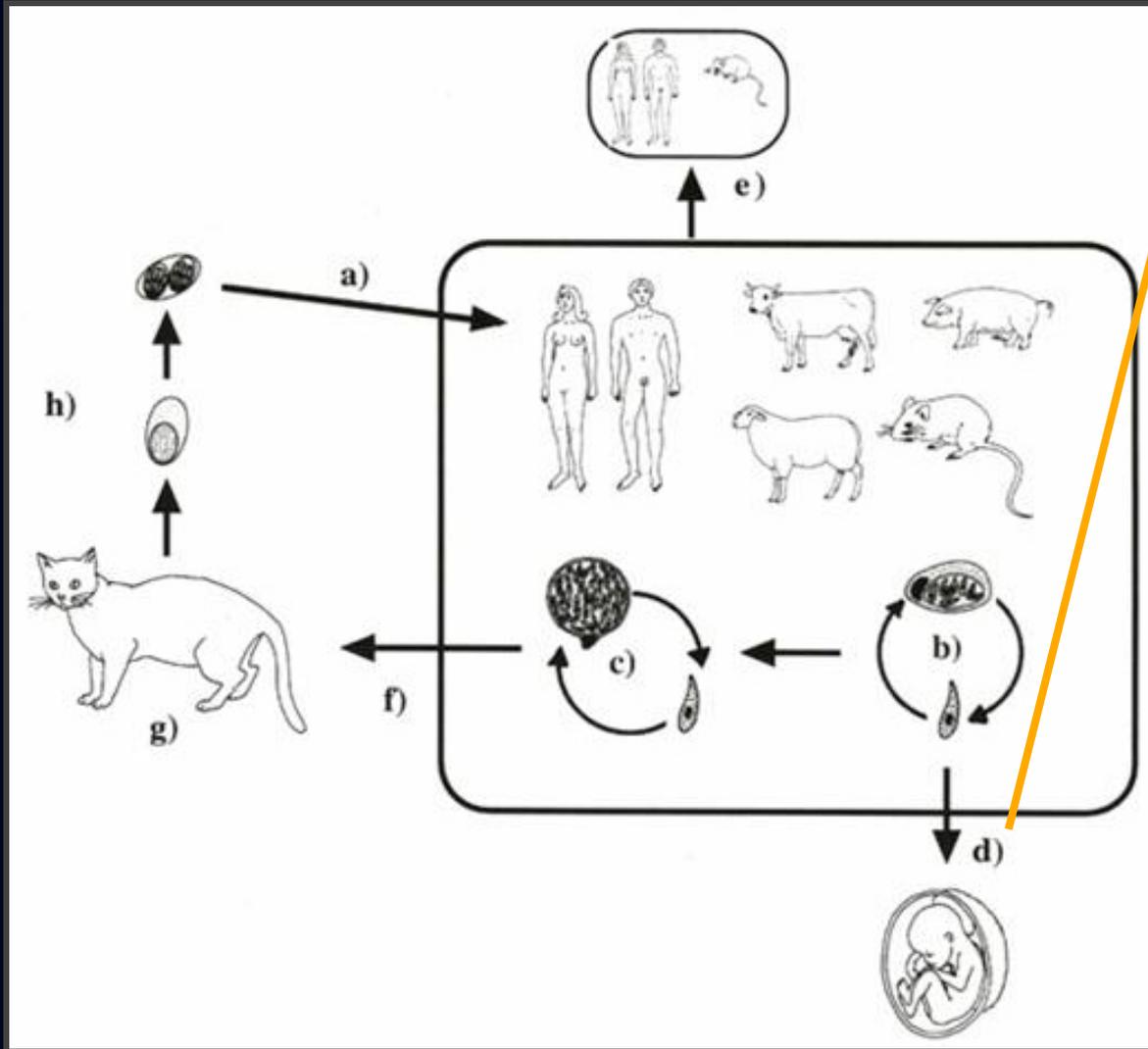
Invasão

Taquizoíto de *Toxoplasma gondii* invadindo uma célula



Taquizoítos

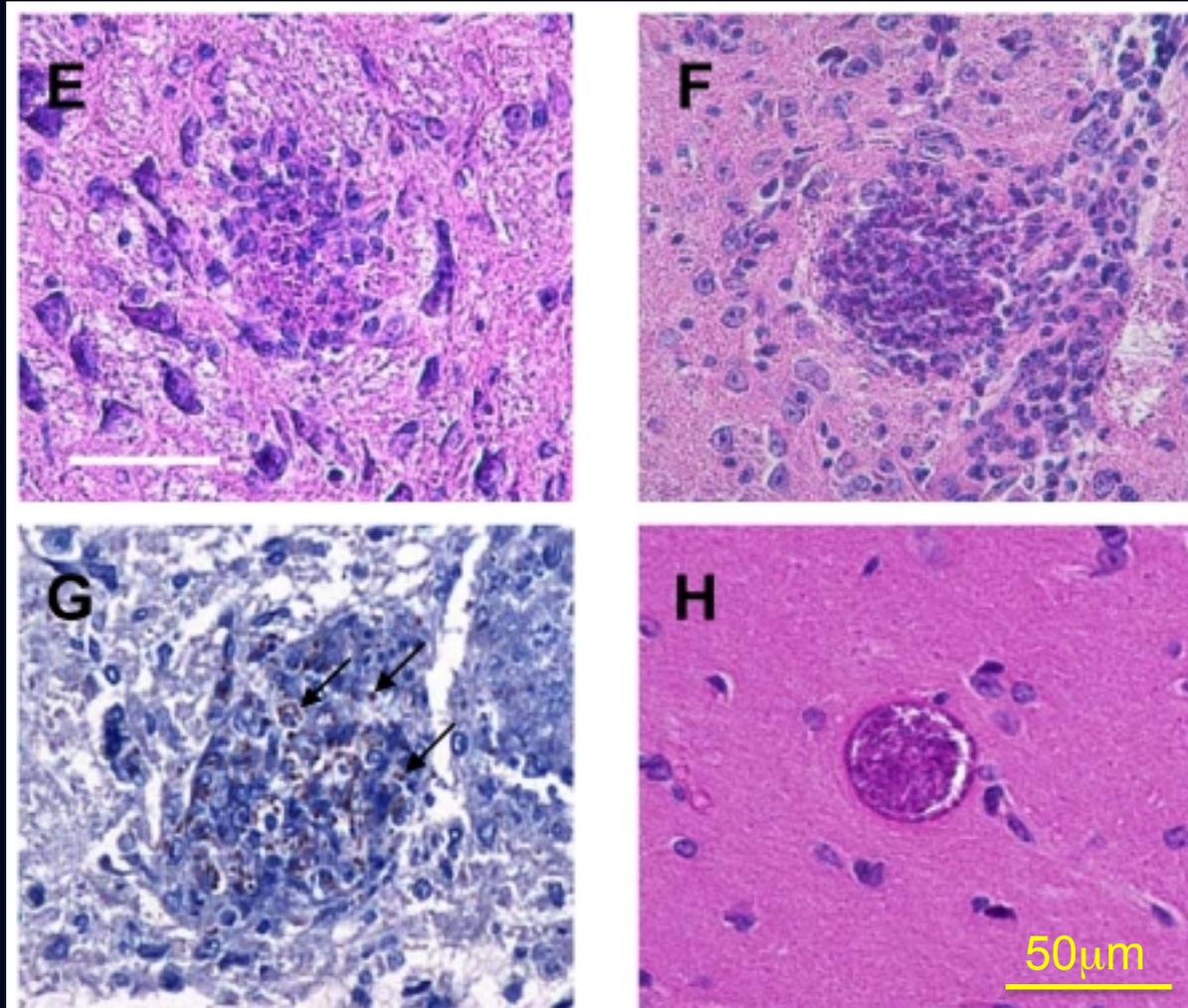




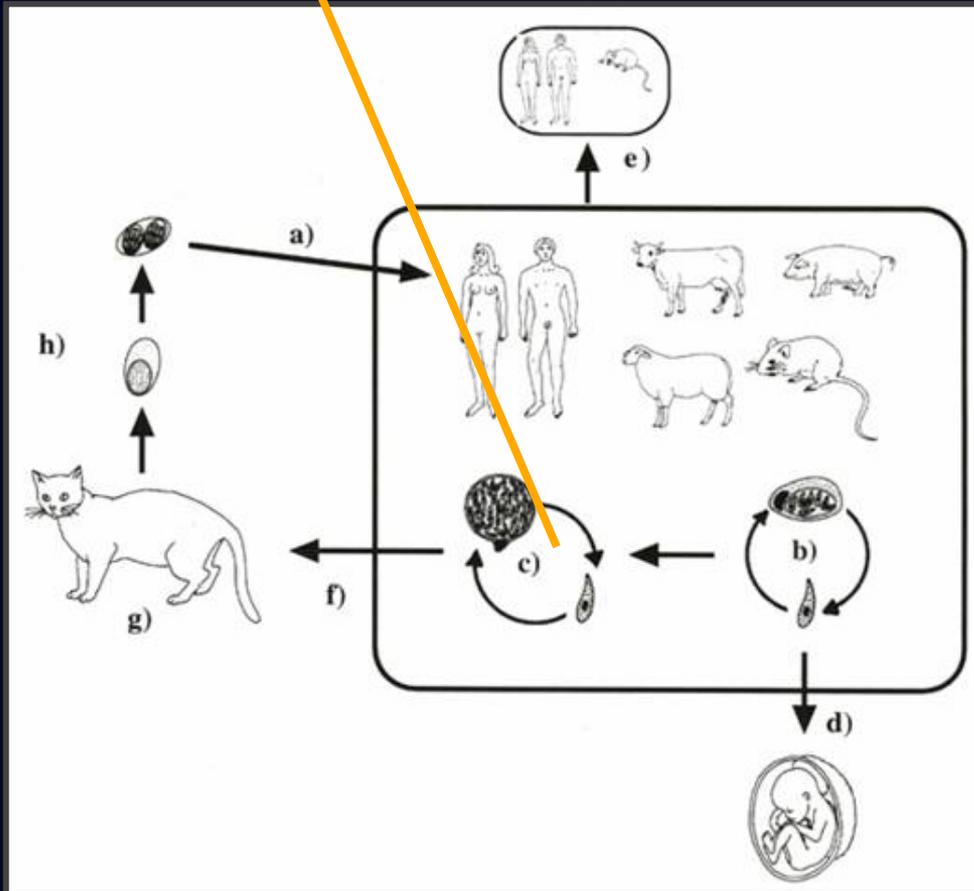
Taquizoítos livres → podem atravessar a placenta e infectar o feto (transmissão vertical)

- Ocorre somente nas fases iniciais da **infecção primária** quando não há resposta imune
- Só ocorre em fêmeas que adquirem o parasita **durante a gestação**.

Uma vez nos tecidos e coincidindo com início da resposta do sistema imune → **bradizoítos** (bradys = lento), reprodução por endodiogenia de forma lenta



bradizoítos



- Há formação dos **cistos** em vários tecidos (cistos tissulares) principalmente **muscular**, nervoso, particularmente **cérebro**. Fase crônica da doença
- Cistos podem permanecer viáveis por muitos anos, protegidos da resposta imunológica. A resposta imune não é capaz de eliminar os cistos.
- Em imunodeprimidos o cisto pode se romper, os bradizoítos readquirem as características invasivas dos taquizoítos → pode ocorrer disseminação fatal do parasita.

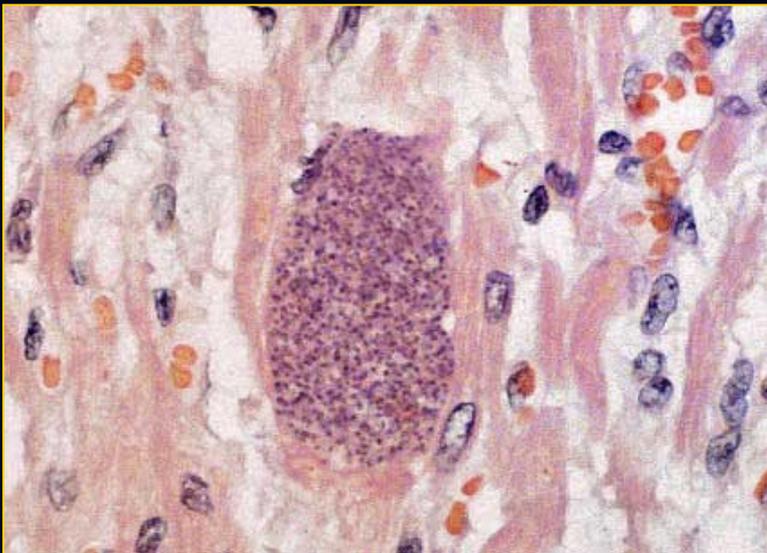
Bradizoítos

- Menores que os taquizoítos, medem $3,0 \times 1,5 \mu\text{m}$.
- Multiplicam-se mais lentamente
- Armazenam grânulos de amilopectina no seu interior, dividem mais lentamente
- Menos susceptíveis à destruição por enzimas proteolíticas, pepsina e tripsina (**qual a importância deste fato???**)



Cistos

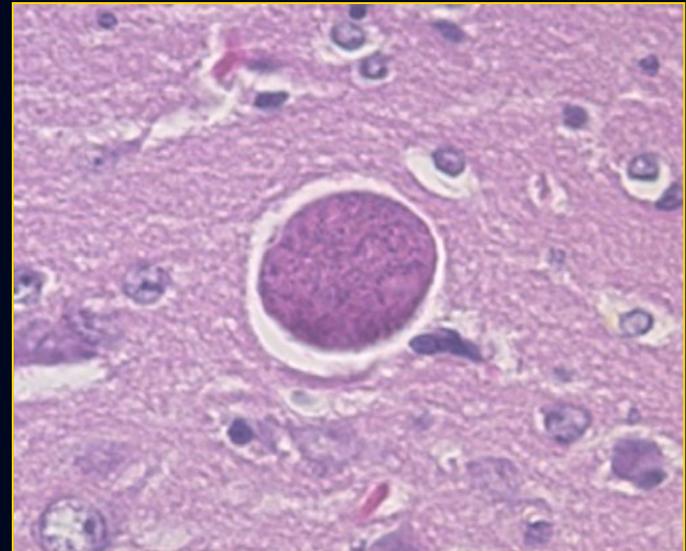
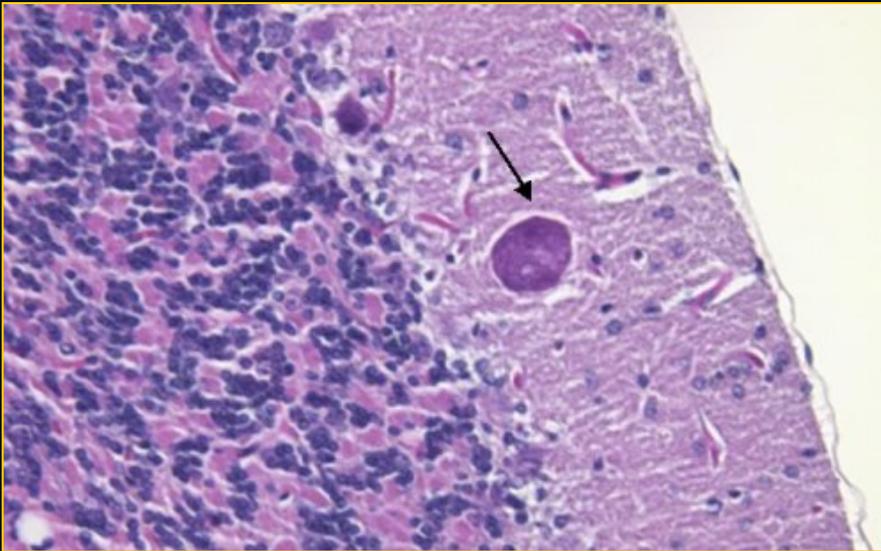
- Forma de resistência no organismo, geralmente é redondo, medindo entre **20 e 200 μm** , contém centenas de **bradizoítos**.
- Embora possa se observar cistos nos órgãos viscerais como **pulmões, rins, fígado**, estes são **mais prevalentes** no **tecido muscular (musculatura esquelética e cardíaca)**, neural (**cérebro**) e **globo ocular**.
- Imunidade natural controla a infecção, entretanto as células do sistema imune não agem sobre os cistos \rightarrow **infecção latente**.



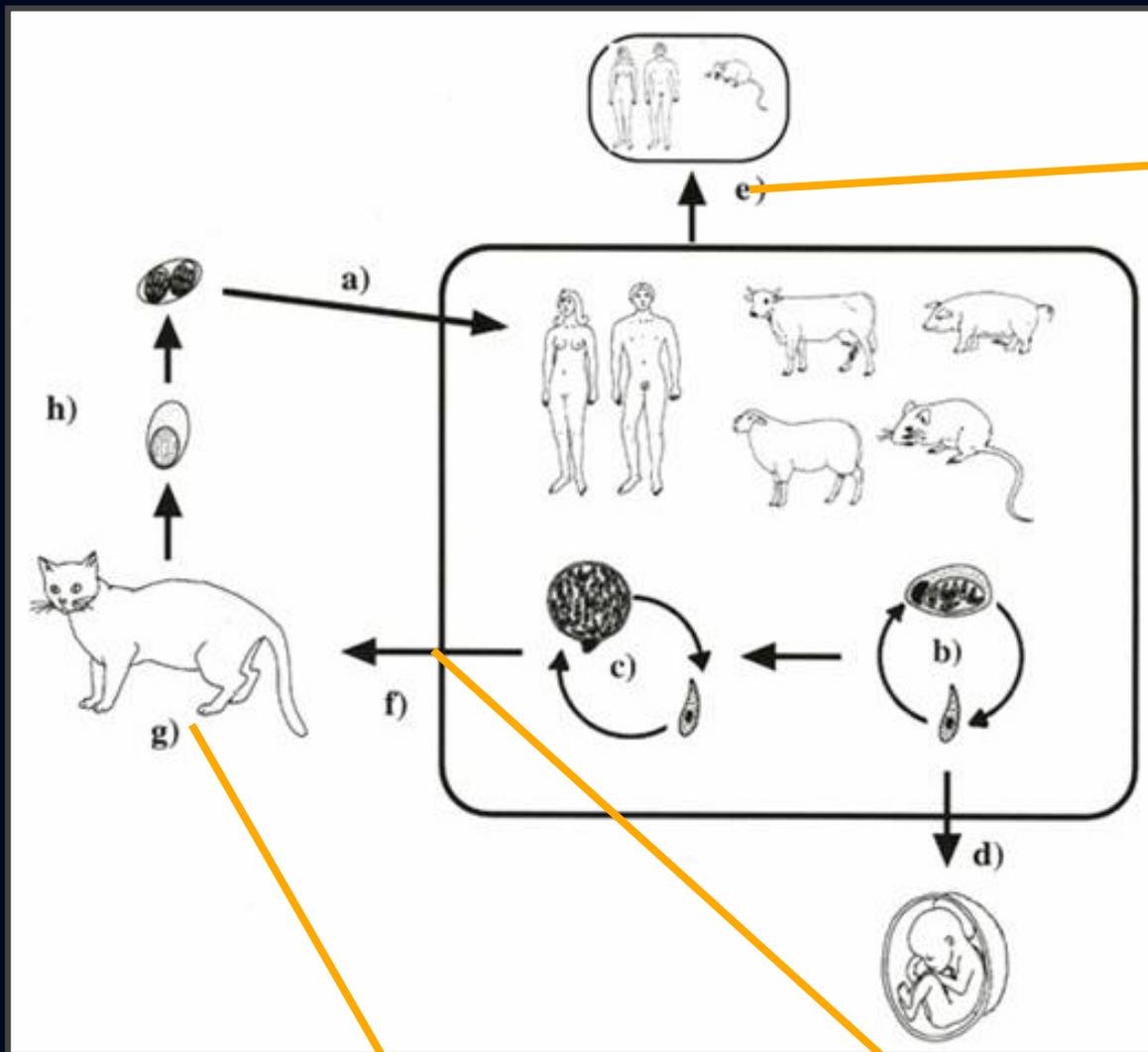
Bradizoítos em tecido muscular

Cistos

- Cistos sobrevivem mais no SNC → imunidade menos ativa.
- SNC: Não há penetração de agentes medicamentosos ativos bem como menor atuação de anticorpos → explicariam diversos aspectos da patogenia e terapêutica da toxoplasmose.
- **Queda de imunidade** → os bradizoítos são liberados dos cistos, tornam-se taquizoítos e reiniciam a multiplicação.



Bradizoítos em tecido cerebral



Infecção secundária de hospedeiros carnívoros → ingestão de tecidos contendo cistos (ingestão de carne crua ou mal cozida)

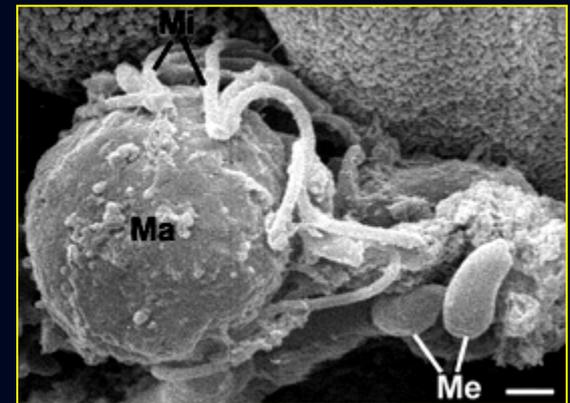
Ambas as formas sexuadas e assexuadas ocorrem no epitélio intestinal do gato

Gatos se infectam após ingerirem carne contendo cistos (ex. roedores)



Esquizogonia: o núcleo do parasita se divide várias vezes formando o esquizonte. Cada núcleo adquire citoplasma, formando os merozoítos que estão dentro do esquizonte

Oocisto não esporulado

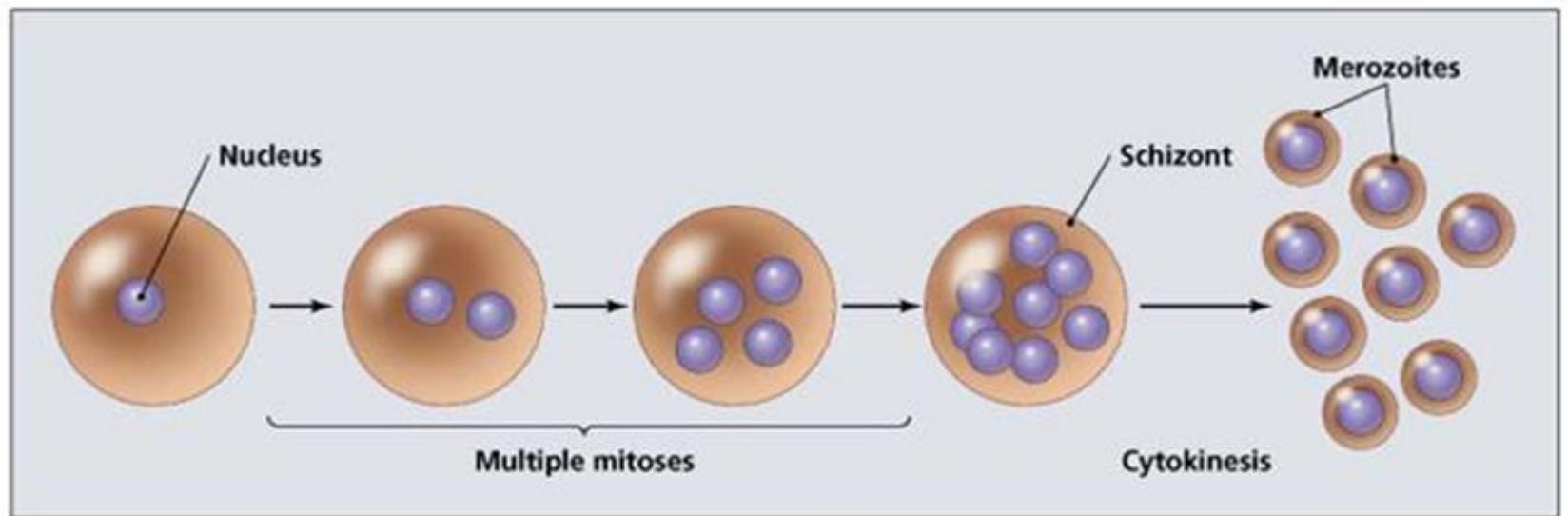


Louis M. Weiss and Kami Kim (2007).

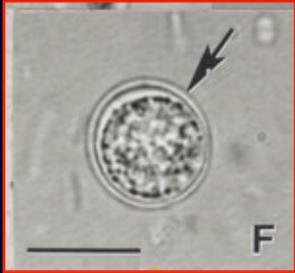
Esquizogonia:

- o núcleo do parasita se divide várias vezes formando o esquizonte. Cada núcleo adquire citoplasma, formando os merozoítos que estão dentro do esquizonte

Apicomplexa se multiplicam por esquizogonia



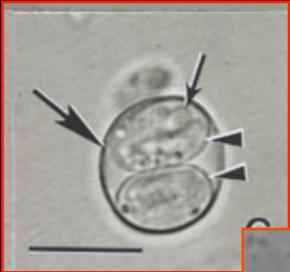
Oocisto não esporulado



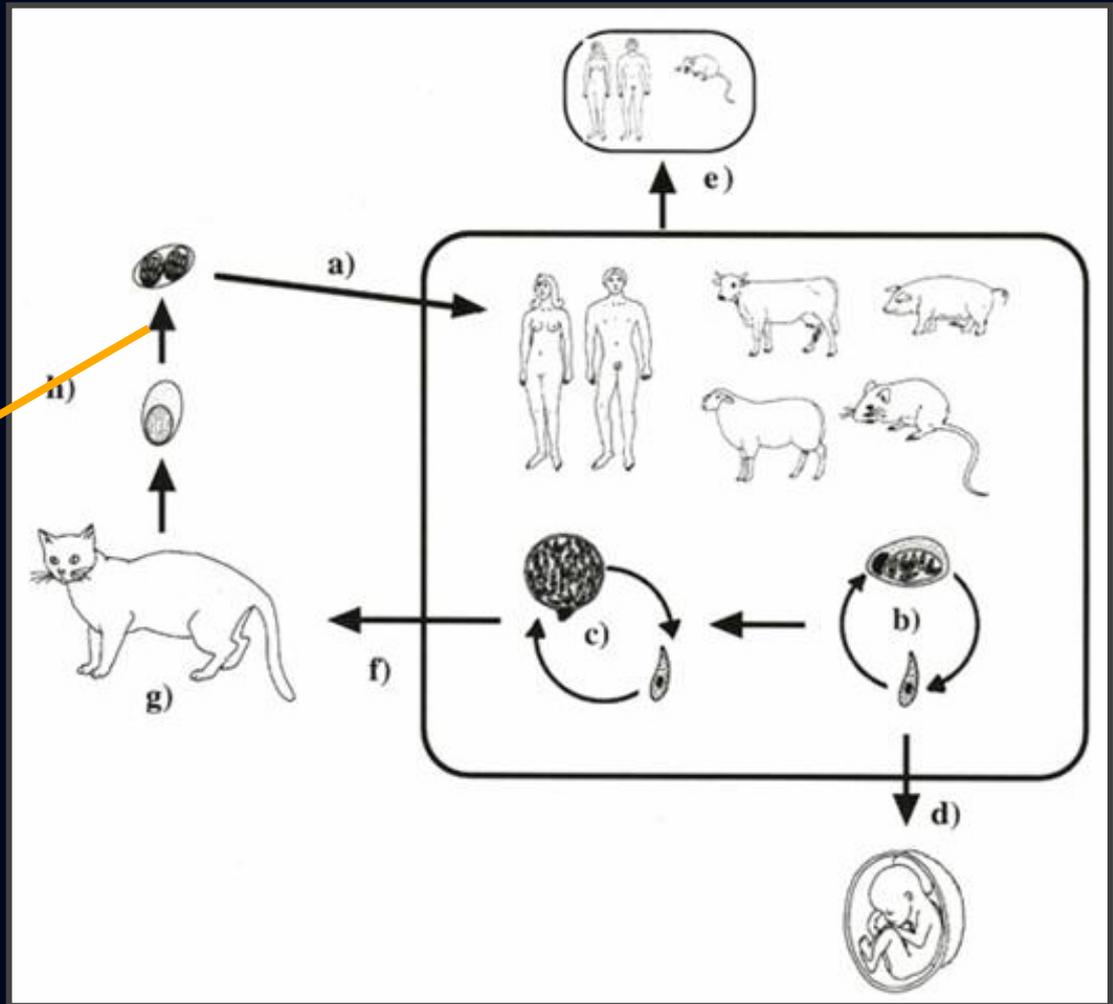
1 a 5 dias



Oocisto esporulado



Oocisto contém 2 esporocistos com 4 esporozoítos cada



Esporogonia ocorre no meio ambiente

Oocistos

- **Forma infectante** produzida **somente no intestino dos felinos** e eliminados nas fezes do gato.
- Em condições ambientais adequadas: temperatura e umidade → esporulação do oocisto → **dois esporocistos** contendo **4 esporozoítos** cada.
- Oocistos esporulados podem sobreviver por **longos períodos** de tempos em condições moderadas de temperatura e umidade (ex. solo úmido).
- Oocistos no solo podem ser **mecanicamente transmitidos** por moscas, besouros, etc...
- Podem sobreviver por longo períodos de tempo sobre **frutas e vegetais**.
- Esporozoítos são infectantes e ao serem ingeridos se multiplicam originando os **taquizoítos** → **bradizoítos** → **cistos**.

INTERVALO

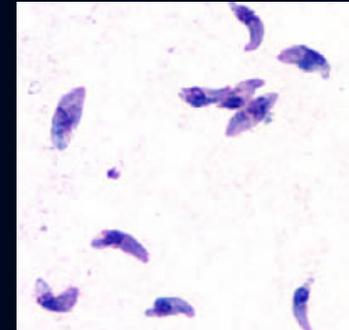
<http://www.youtube.com/watch?v=hIKOVvAeq88>

Formas biológicas do Toxoplasma

- Oocisto



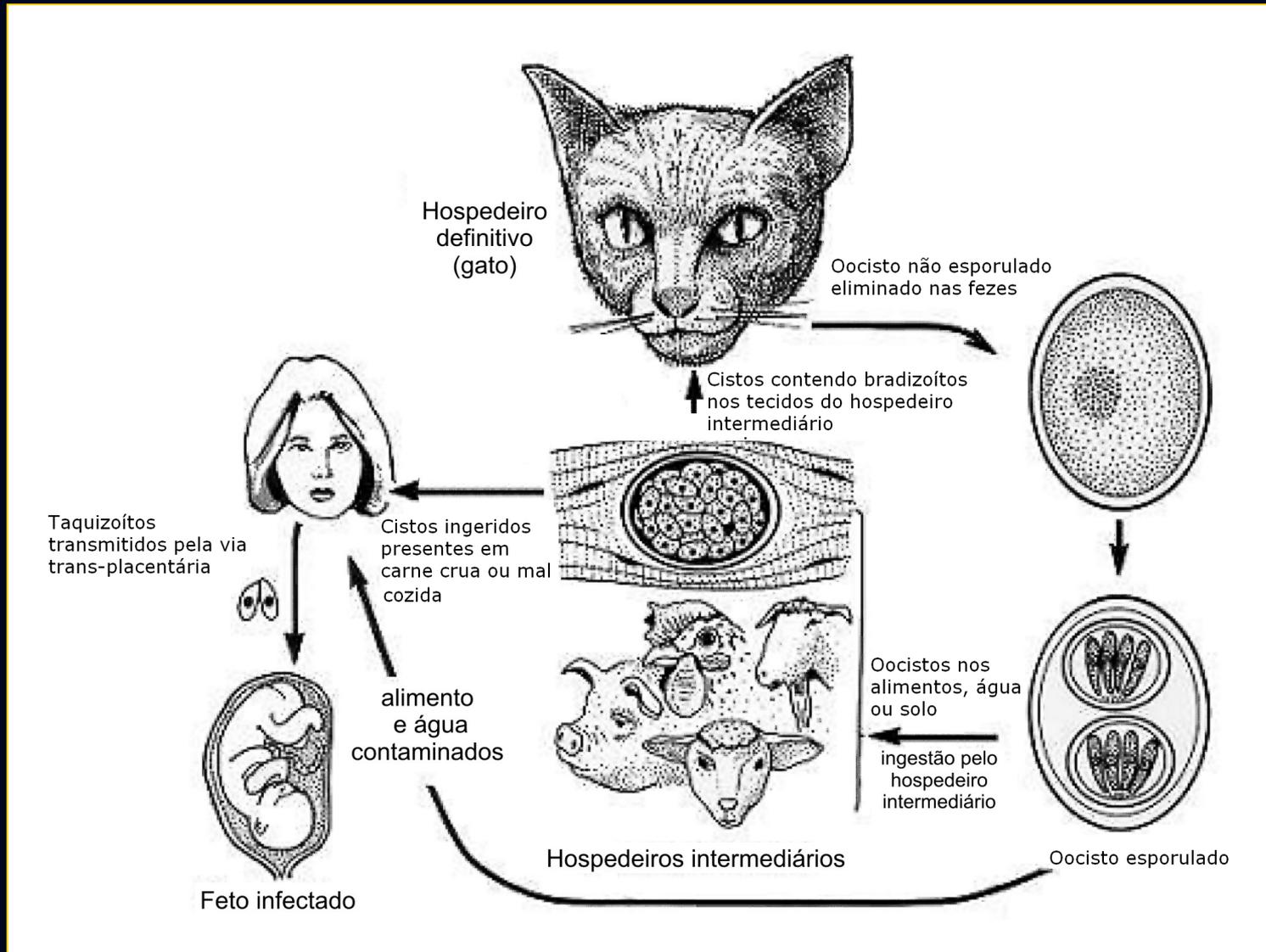
- Taquizoítos (Invasão de células)



- Bradizoítos (cisto tecidual)



Toxoplasma gondii- ciclo de vida



Dubey (1986)

Hospedeiros definitivos

- **Felídeos**, principalmente os jovens e imunodeprimidos
- Gatos adquirem a infecção após a ingestão de animais infectados cujos tecidos contêm taquizoítos ou **bradizoítos**, ou pela ingestão de **oocistos** eliminados por outros gatos.
- O período pré-patente varia de acordo com o estágio do parasita ingerido:
 - Oocisto: >20 dias
 - Taquizoítos: >19 dias
 - Bradizoítos: 3-10 dias e continua por até 14 dias quando há o aparecimento da imunidade.
- Menos de 50% dos gatos eliminam oocistos após a ingestão de taquizoítos e quase **100%** dos gatos que ingerem **bradizoítos** eliminam oocistos.
- Gatos também podem desenvolver **cistos teciduais**.

Patogenia

- Severidade da doença clínica é dependente **do grau e localização** do tecido acometido, a necrose tecidual é proporcional à multiplicação do parasita.
- O quadro clínico está relacionado com o **órgão acometido**.
- Com exceção das infecções disseminadas agudas, que podem ser fatais, **o hospedeiro geralmente se recupera**, aproximadamente, na terceira semana após a infecção, quando os taquizoítos começam a desaparecer dos tecidos.
- Doenças concomitantes ou **imunossupressão** podem agravar o quadro.

Sinais Clínicos

- Geralmente são inespecíficos. Os mais frequentes estão associados ao sistema respiratório e digestivo, acompanhados de **febre**, **anorexia**, **prostração** e **secreção ocular bilateral**.
- **Lesões oculares** por toxoplasmose em gatos são comuns.

Animais

Abortos – ovinos, caprinos, suínos

Cão, gato – pneumonia, hepatite e encefalite

Cães – associação com o vírus da cinomose



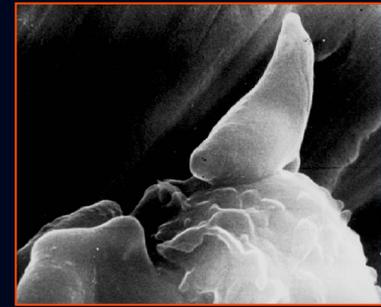
Lesões

- **Taquizoítos** → podem causar áreas de **necrose** no miocárdio, pulmões, fígado e cérebro.
- Fase crônica da doença → produção de bradizoítos, geralmente é **assintomática**
- Primo-infecção em animais prenhes → recém-nascido: **graves lesões congênicas no SNC e outros tecidos** (retinocoroidite).
- Gato → **enterite**, linfadenomegalia (linfonodos mesentéricos), pneumonia, **distúrbios degenerativos do SNC e encefalite**
- Cães → pneumonia, linfadenomegalia e manifestações neurológicas, febre, **anorexia, prostração e diarreia**.
- Ruminantes → a infecção assume maior importância em ovelhas, que sofrem **abortamento**.

Sinais Clínicos

- **Humanos** – 1% apresentam sintomas clínicos, que podem persistir por semanas ou meses e, em alguns casos por anos. Pode ocorrer cefaléia, febre, hemi-paresia, dor muscular e nas articulações, convulsões, coma, morte
- A patogenia mais importante ocorre no feto humano
 - 33% retardo mental severo
 - 53% problemas de visão
 - 23% retardo mental
 - 20% estrabismo
 - 10% problemas de audição

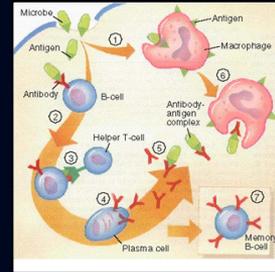
Diagnóstico



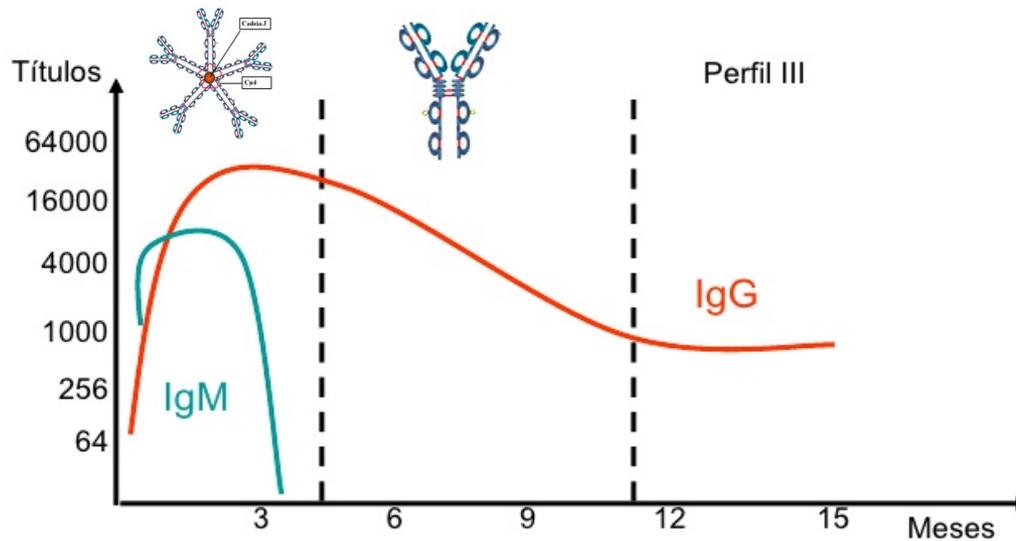
- Pesquisa do agente
 - **Exames coproparasitológicos:** felídeos. Encontro de oocistos nas fezes de gatos → técnicas de concentração de oocistos por flutuação Willis e centrífugo-flutuação em sacarose.
 - **PCR - reação em cadeia da polimerase.**
- Encontro de cistos teciduais → pesquisa direta nos tecidos em microscópio: exame histopatológico, imuno-histoquímica.
- Observação dos sinais clínicos e sintomas – não específicos
- **Testes sorológicos.**
- Bioensaio em camundongos: demonstração dos organismos em tecidos de camundongos inoculados com material suspeito (vias intraperitoneal e intracerebral) : após ~3 semanas → cistos.

Diagnóstico

- Testes sorológicos
 - Importante distinguir infecção latente (IgG) de recente (IgM). Presença também de IgA, IgE.

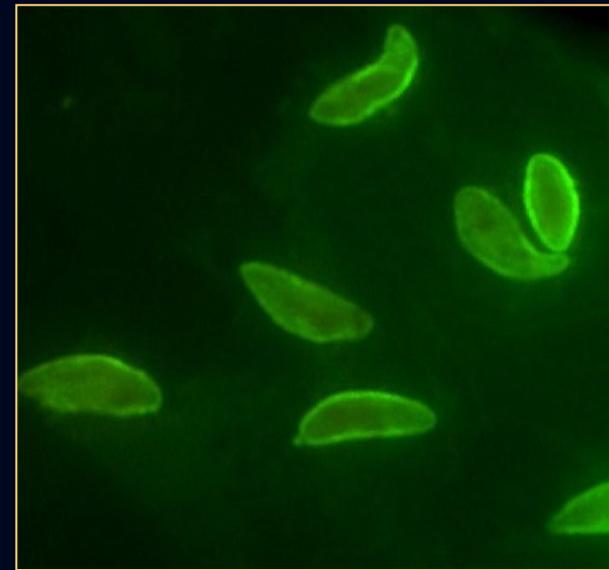
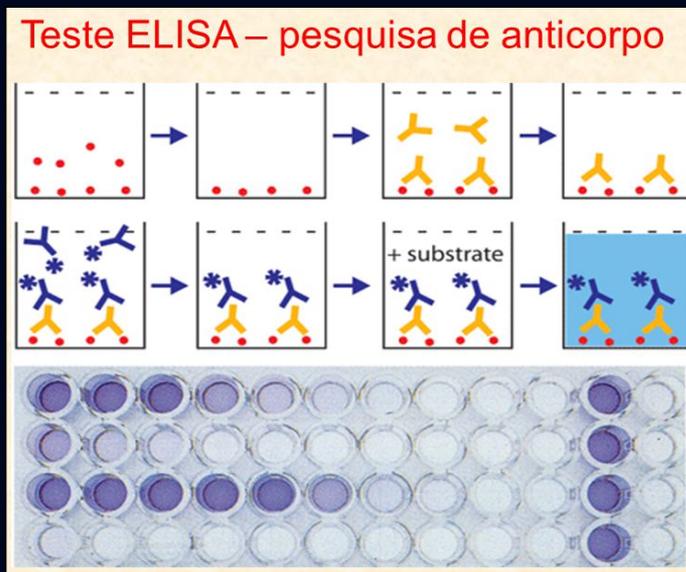


Imunofluorescência indireta



Diagnóstico

- Testes sorológicos
 - Recomenda-se coletar mais de um amostra de soro com intervalo de 2 a 3 semanas
 - Teste do corante de Sabin-Feldman (1948)
 - Imunofluorescência
 - ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay)



Diagnóstico

- Um único exame positivo oferece pouca informação
- Imunosupressão – demora na resposta imunológica –
biópsia, fixação e coloração pelo Giemsa, PCR.

Levantamento sorológico

Espécie animal	Porcentagem de ocorrência de <i>T. gondii</i> por Estado								
	SP	RJ	MG	BA	RO	RN	PE	PR	RS
Bovinos	11-32	14,8	NR	NR	NR	NR	NR	41	NR
Ovinos	17-39	NR	NR	18,8	46,8	20-29	35	37-51	3,3-8,0
Caprinos	14-32	15,8	19-37	16-32	NR	17-32	40	30	NR
Galinha caipira	39	69	NR	NR	66	53	53	40	46

Tratamento e Prevenção

- Sulfonamidas e pirimetamina – humanos, visa atuar contra as formas proliferativas, mas não contra os cistos.
- Clindamicina → reduz a eliminação de oocistos pelos gatos.
- Não há nenhuma droga que mate os cistos.
- Vacina comercial na Europa e Nova Zelândia para uso em ovinos - vacina viva

Controle

- Carne deve ser bem cozida – $>65^{\circ}\text{C}$
- Lavar bem os alimentos, mãos
- Não oferecer carne crua aos gatos
- Limpeza das caixas de areia dos gatos – diariamente
- Fezes de gatos devem ser eliminadas no vaso sanitário
- Uso de luvas em trabalhos de jardinagem

Bibliografia

- Bowman, D.D.; Lynn, R.C.; Eberhard, M.L. & Alcaraz, A. (2006). *Parasitologia Veterinária de Georgis*. Tradução da 8ª edição de 2003. Editora Manole, Brasil.
- Dubey, J.P. & Beatie, C.P. (1988). *Toxoplasmosis of Animals and Man*. CRC Press Inc., Florida, USA.
- Gardiner, C.H.; Fayer, R. & Dubey, J.P. (1998). *An Atlas of Protozoan Parasites in Animal Tissues*. 2nd edition. USDA/ARS, Agriculture Handbook Number 651, Washington, DC.
- Rey, L. (2008). *Parasitologia*. Quarta edição. Editora Guanabara Koogan, Brasil.
- Louis M. Weiss and Kami Kim. (2007). *Toxoplasma gondii*. The Model Apicomplexan: Perspectives and Methods Edited by Elsevier. 1st Edition.
- Monteiro, S.G. (2011). [Parasitologia na Medicina Veterinária](#). 1ª edição. Editora Gen/Roca.
- Monteiro, S.G. (2017). [Parasitologia na Medicina Veterinária](#). 2ª edição. Editora Gen/Roca.

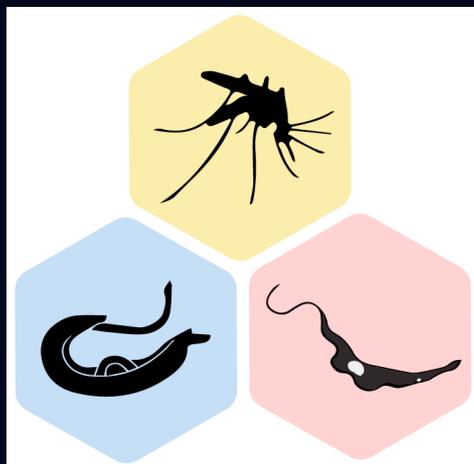
Links de figuras usadas

https://pt.123rf.com/photo_63923762_toxoplasma-gondii-invasão

<https://www.rockncountryvet.com/how-to-protect-you-and-your-baby-from-toxoplasma-gondii/>

<http://centervet1.blogspot.com.br/2016/05/toxoplasmosose-sintomas-diagnostico.html>

<http://slideplayer.com.br/slide/5020409/>



Parasite Image Database

UM BANCO DE IMAGENS DE PARASITAS

<http://data.ime.usp.br/parasitedb/>

1 Inject antigen into rabbit.

2 Antigen activates B cells.

3 Plasma B cells produce polyclonal antibodies.

4 Obtain antiserum from rabbit containing polyclonal antibodies.

