



- 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](mailto: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**

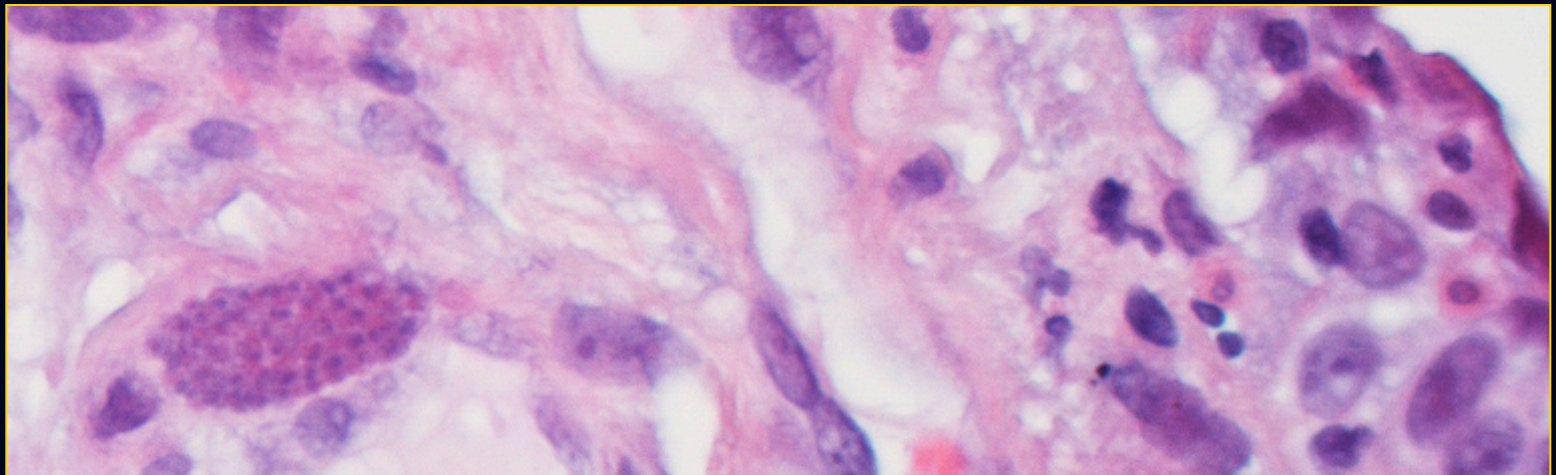
- **Toxoplasma,**
- **Sarcocystis,**
- **Neospora**

# Família Sarcocystidae

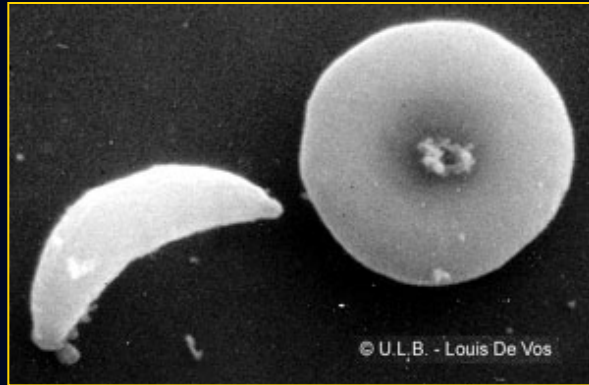
- Estágio assexuado no hospedeiro intermediário e estágio sexuado no hospedeiro definitivo



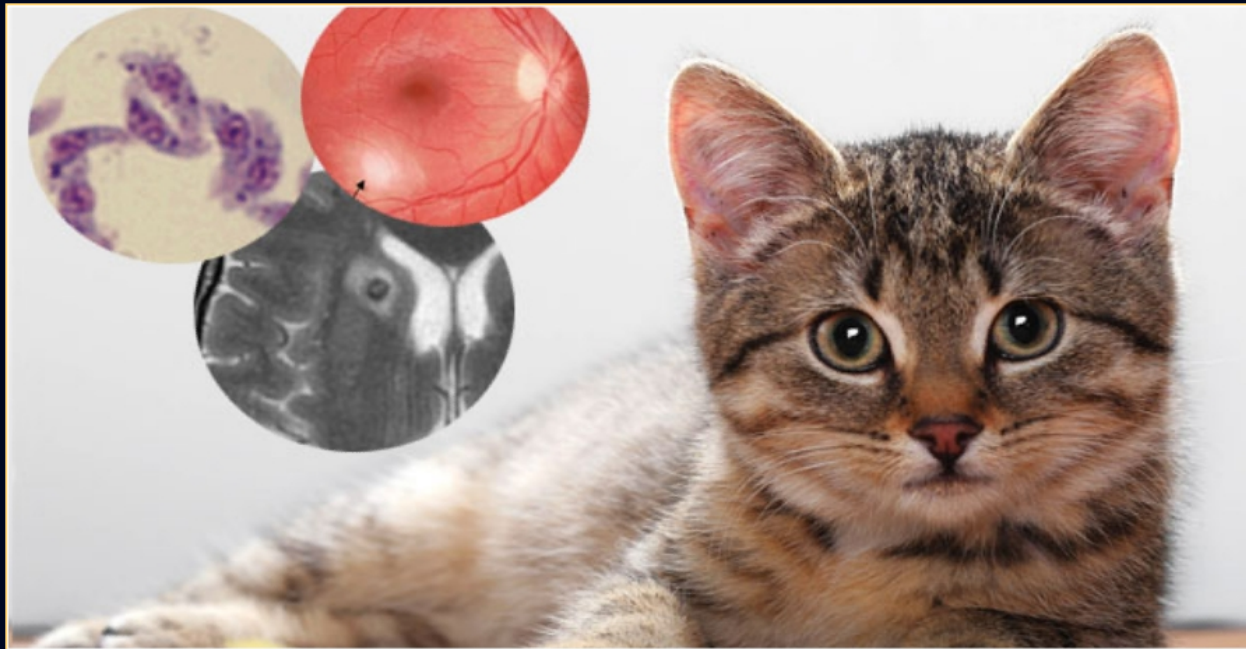
- A fase tissular dos parasitas geralmente ocorre no hospedeiro intermediário







# *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

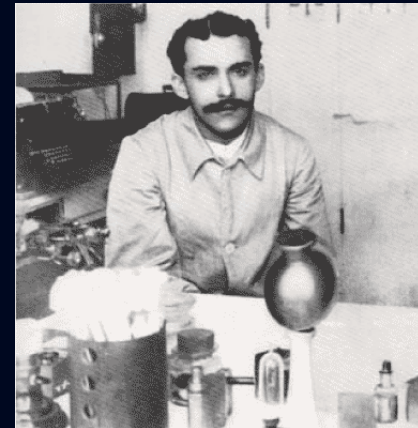
- Doença de alta prevalência **sorológica**, mas de baixa incidência sintomatológica.
- Homem → aproximadamente 50% da população adulta já teve contato com o agente, mas somente 1% apresenta sintomas da doença.
- Cerca de 30% de humanos com AIDS desenvolvem toxoplasmose se infectados pelo parasita.

# 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



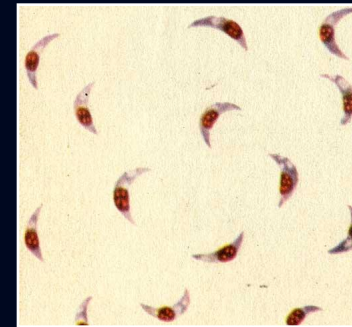
*Pitymys Savii Selys*

# Formas biológicas do Toxoplasma

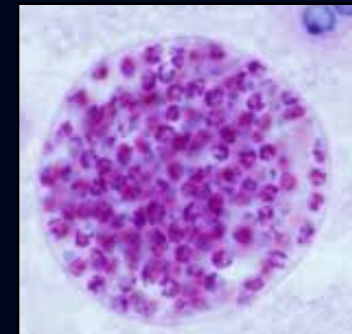
- Oocisto



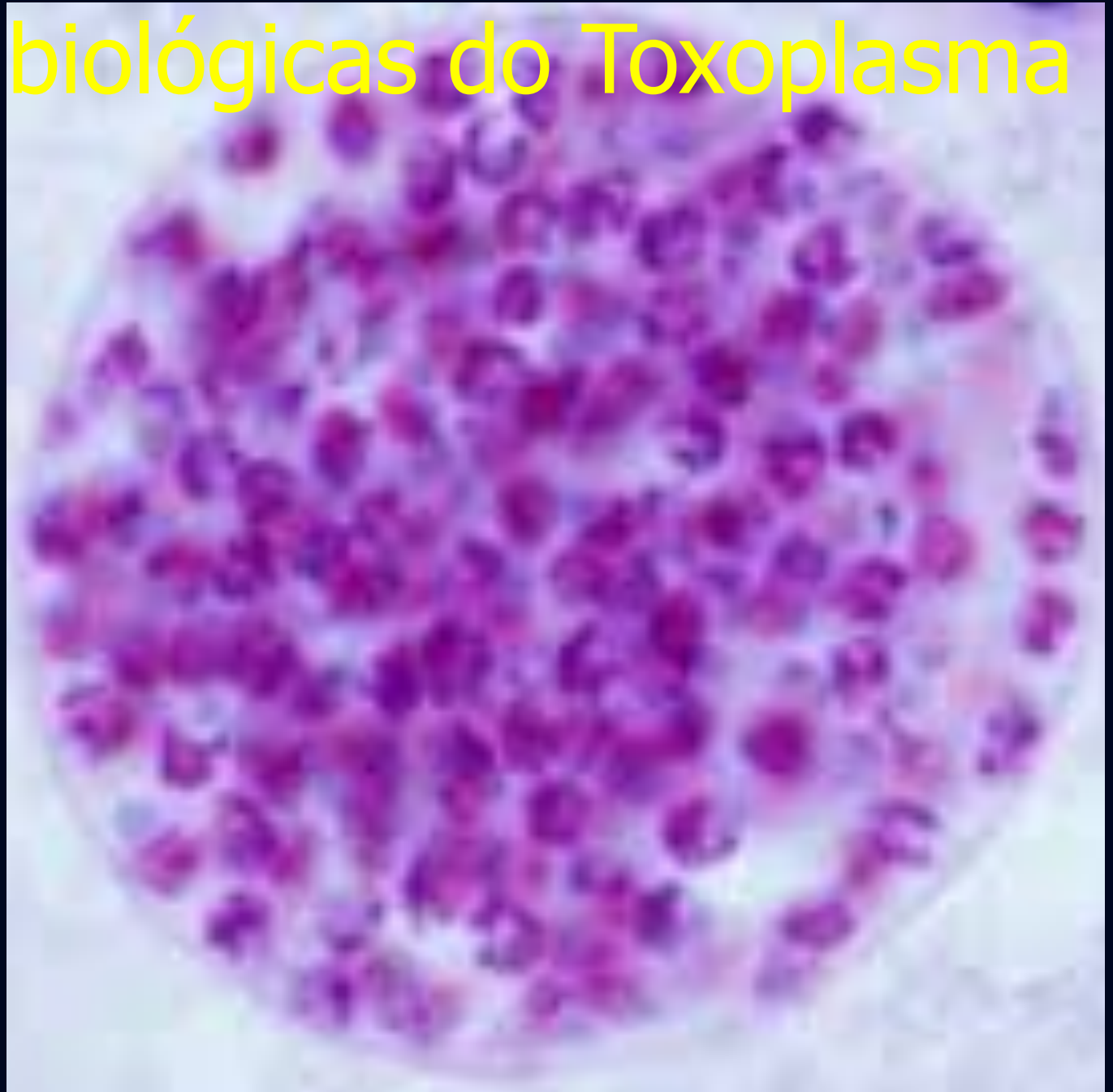
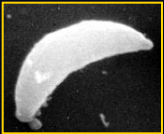
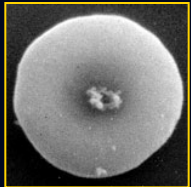
- Taquizoítos (Invasão de células)



- Bradizoítos (cisto tecidual)

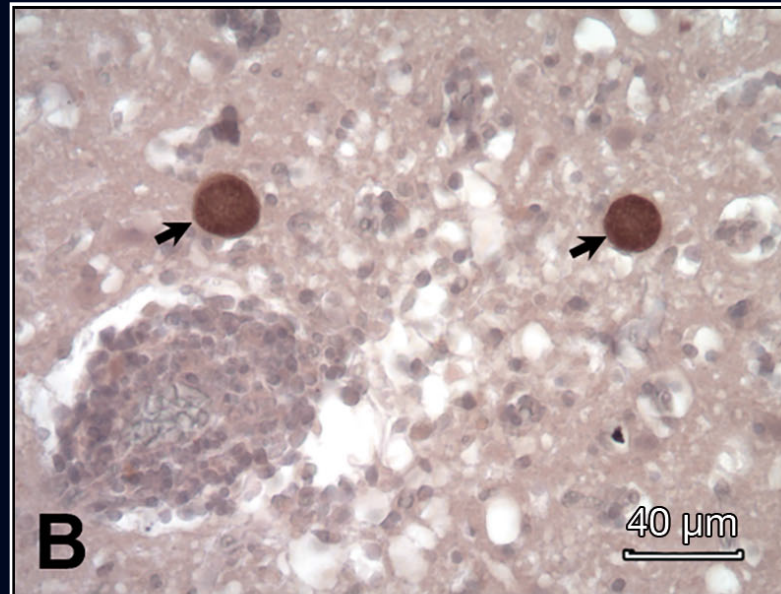


# Formas biológicas do Toxoplasma

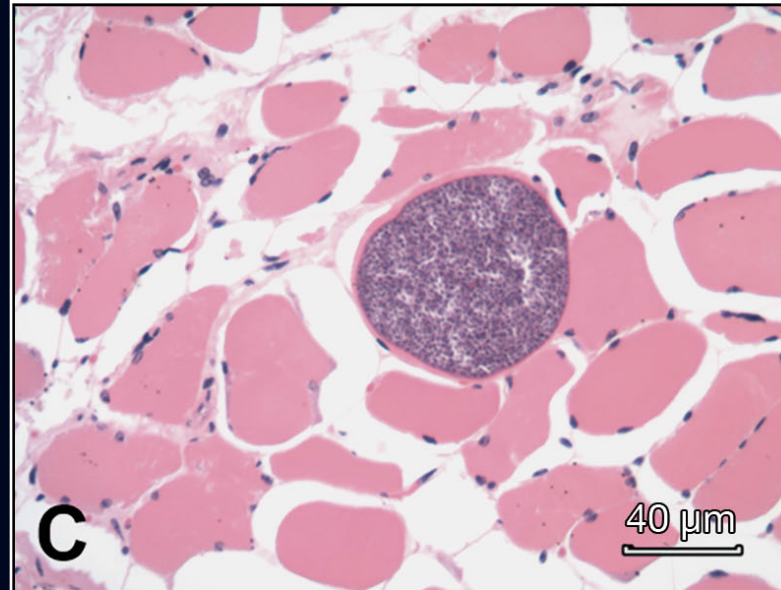




# Formas biológicas do Toxoplasma



*Toxoplasma*



*Sarcocystis*

# Coccidia – morfologia dos oocistos esporulados

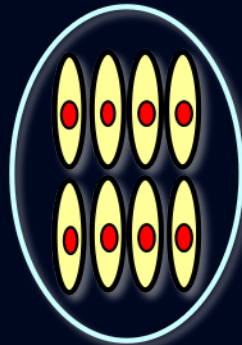
Esporocistos:  
Esporozoítos:

0  
4



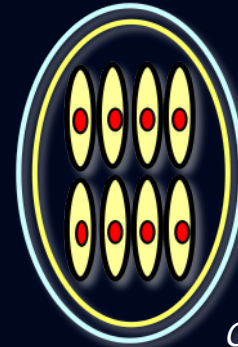
*Cryptosporidium*

0  
8



*Tyzzeria*

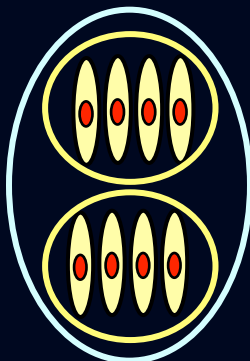
1  
8



*Caryospora*

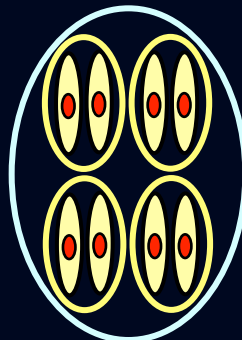
Esporocistos:  
Esporozoítos:

2  
8



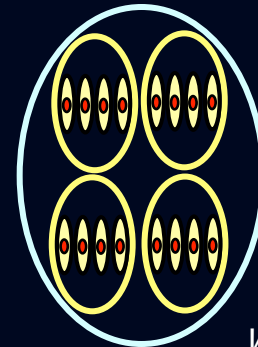
*Besnoitia*  
*Cystoisospora*  
*Frenkelia*  
*Hammondia*  
*Isoospora*  
*Sarcocystis*  
*Toxoplasma*

4  
8



*Eimeria*  
*Calyptospora*

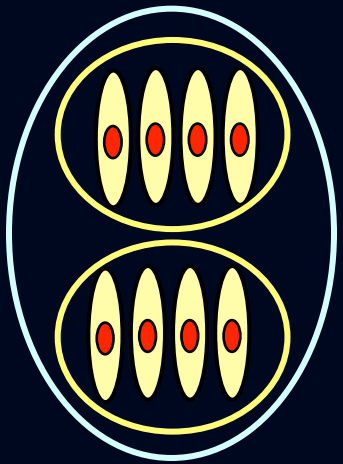
4  
16



*Wenyonella*

# Coccidia – morfologia dos oocistos esporulados

Esporocistos: 2  
Esporozoítos: 8



*Besnoitia*  
*Cystoisospora*  
*Frenkelia*  
*Hammondia*  
*Isospora*  
*Sarcocystis*  
*Toxoplasma*

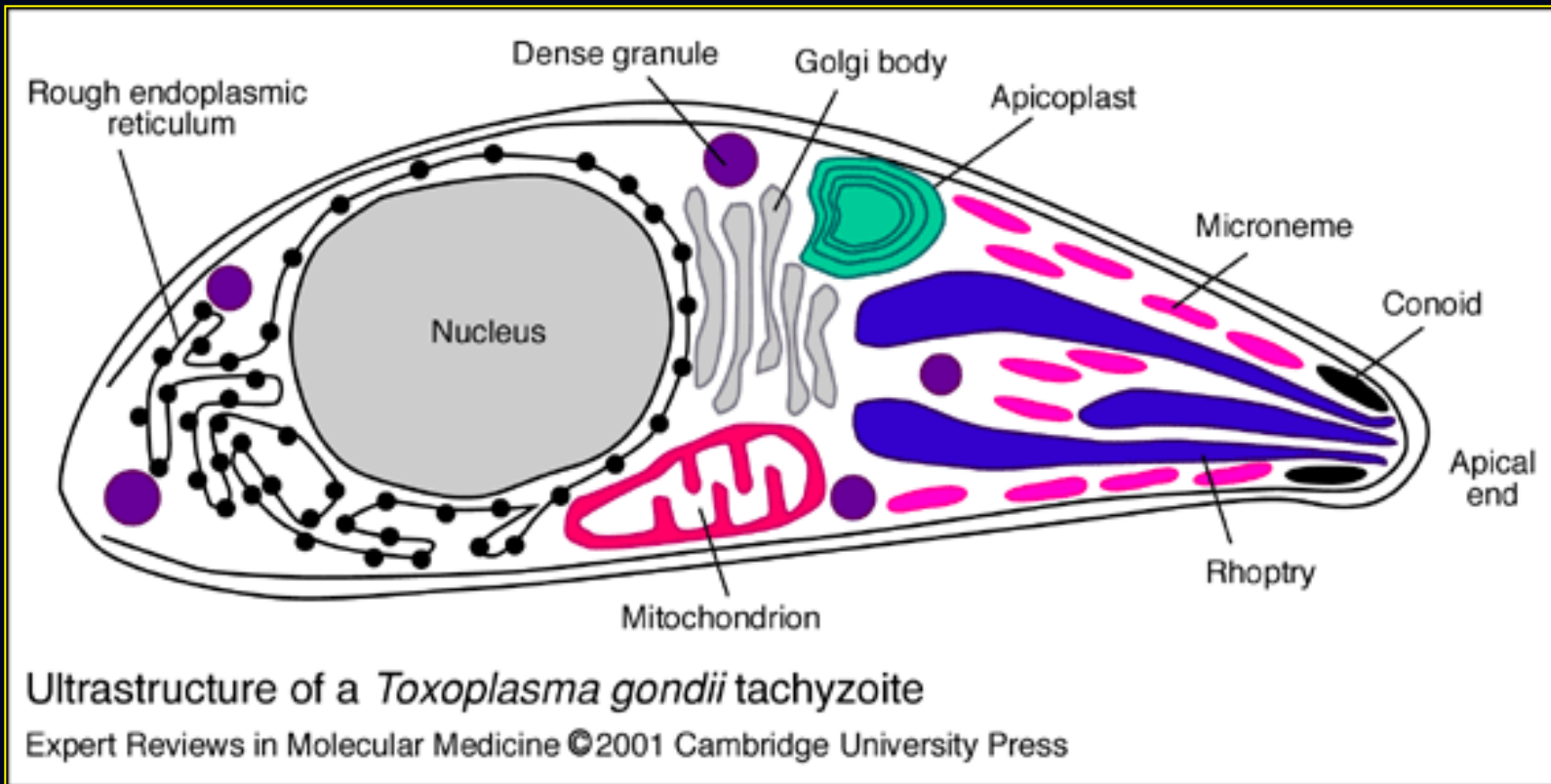


Crédit : IPPTS\* - Str

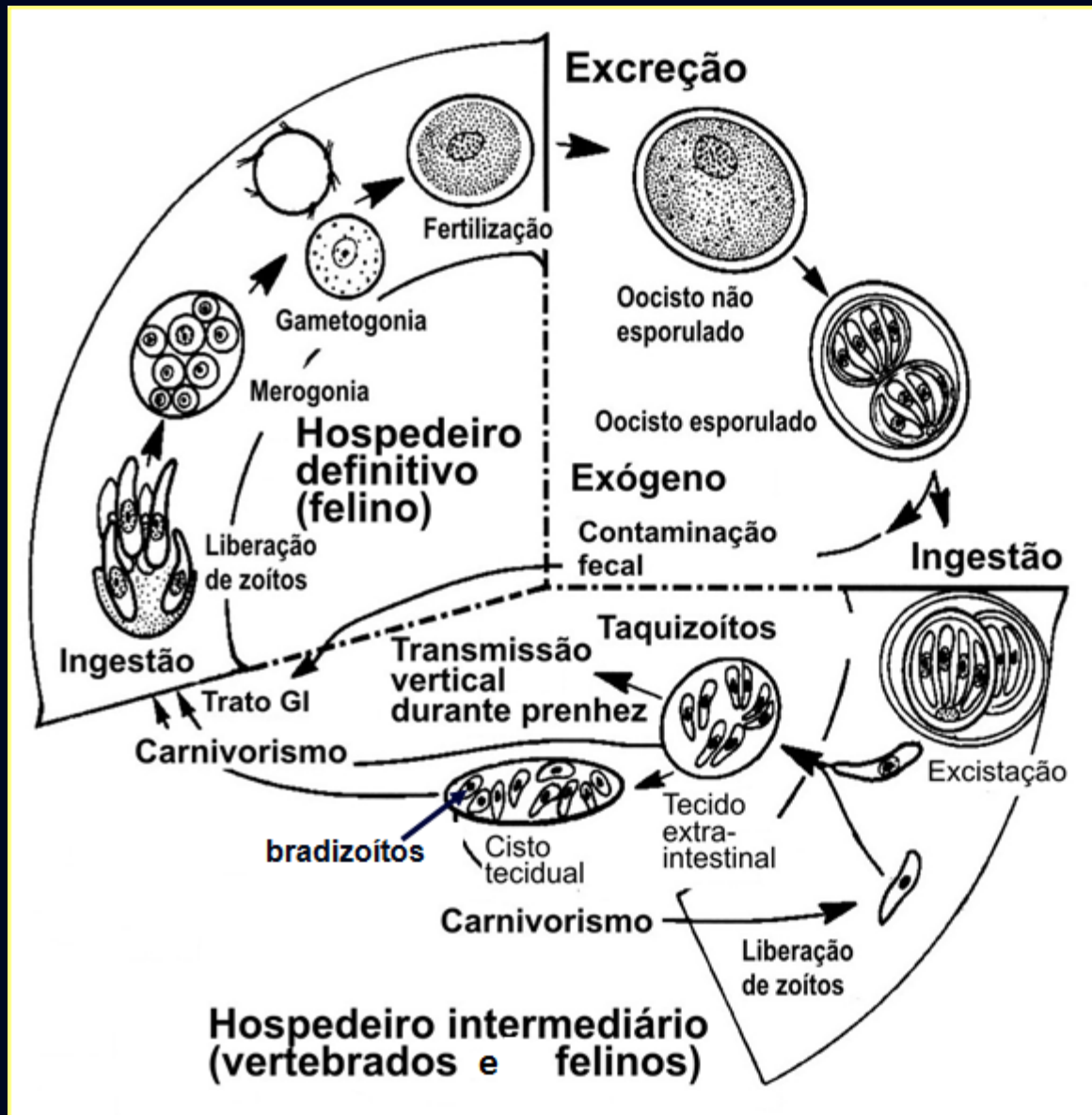
# Etiologia



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



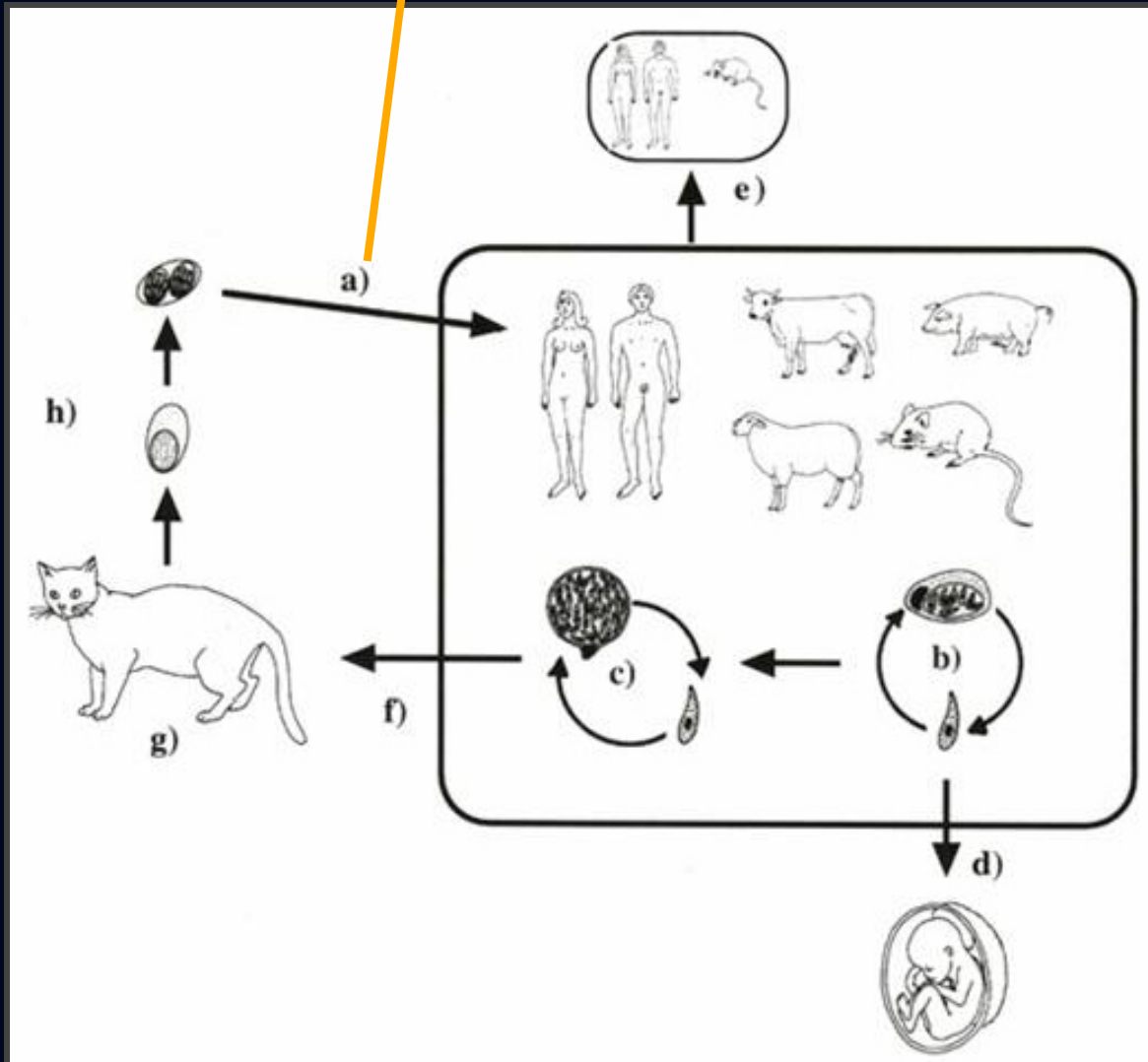
# Ciclo Biológico



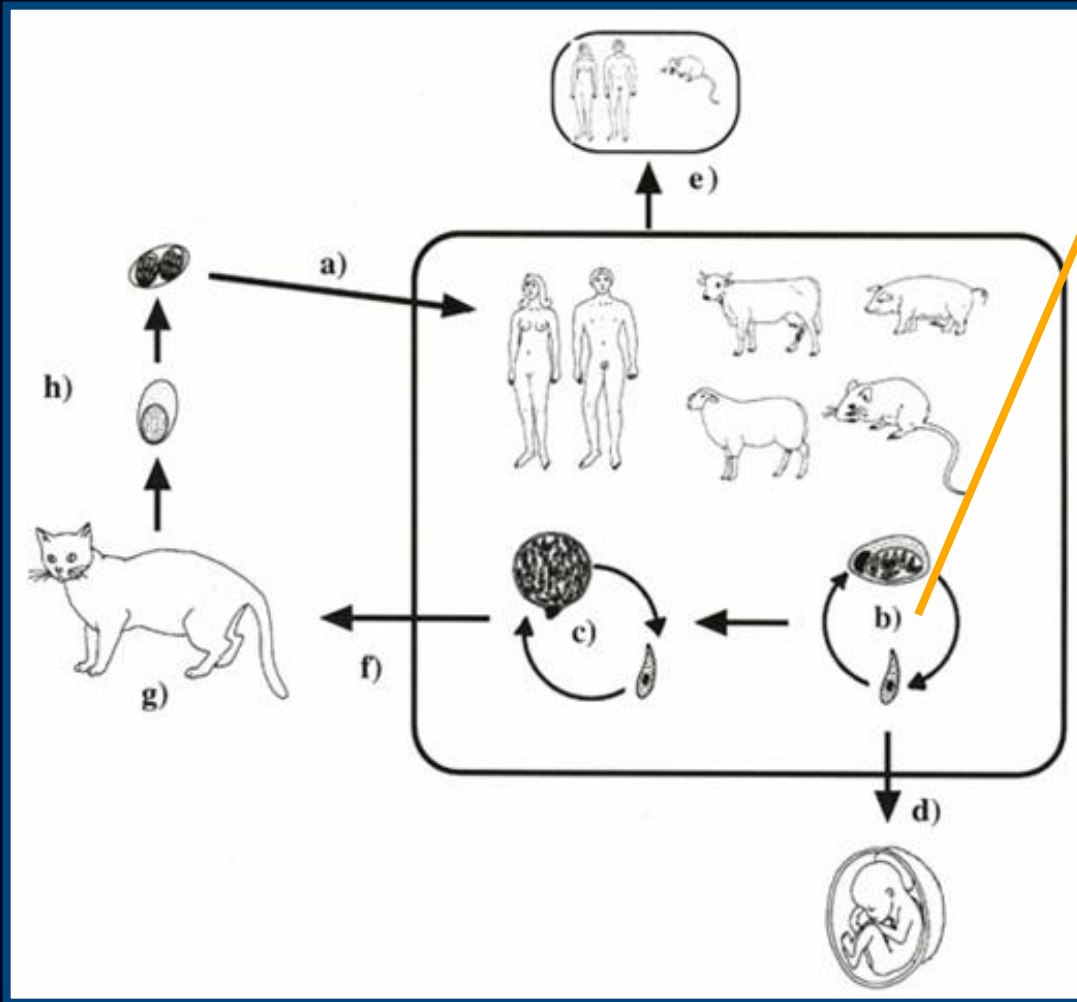
# Ciclo Biológico

- 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?



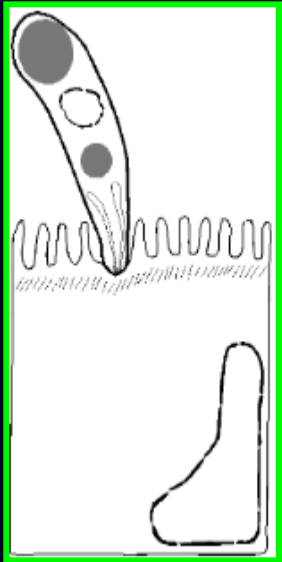
- O parasita invade o epitélio intestinal e vários tipos celulares, particularmente células mononucleares
- Multiplicação por reprodução assexuada, formação de taquizoítos (tachus = rápido)
- Disseminação por via sanguínea ou linfática
- Os taquizoítas invadem as tecido muscular, nervoso (cérebro) e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

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

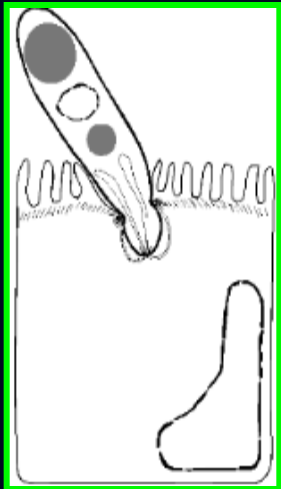




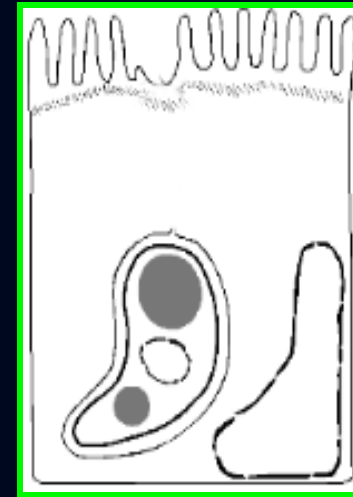
# Invasão



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

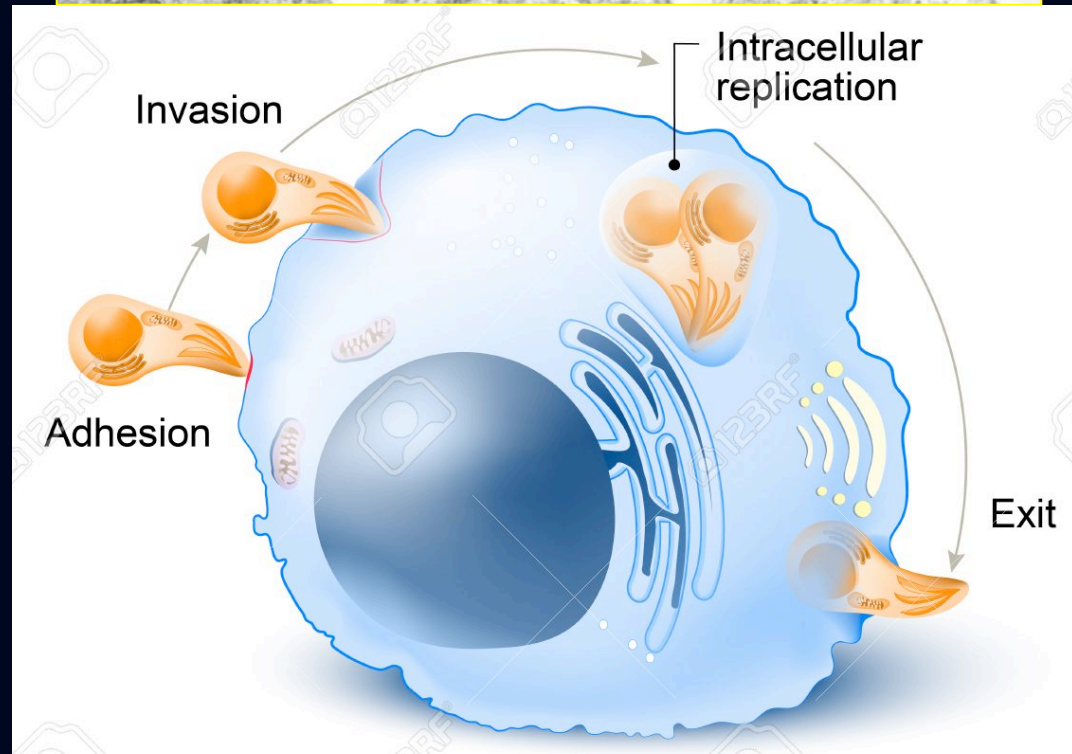
Taquizoíto de *Toxoplasma gondii* invadindo uma célula



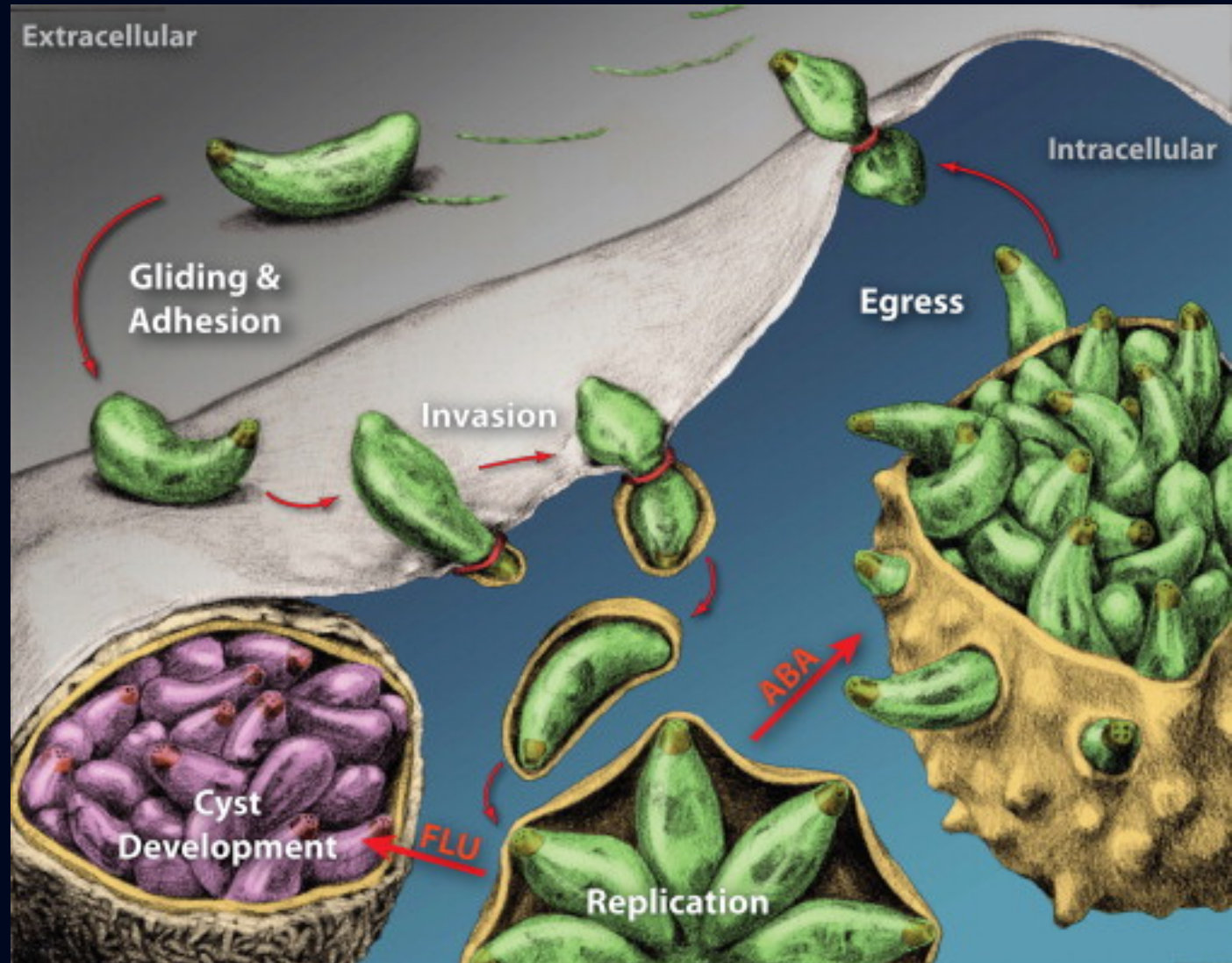
Louis M. Weiss and Kami Kim (2007).

# Invasão

Taquizoíto de *Toxoplasma gondii* invadindo uma célula

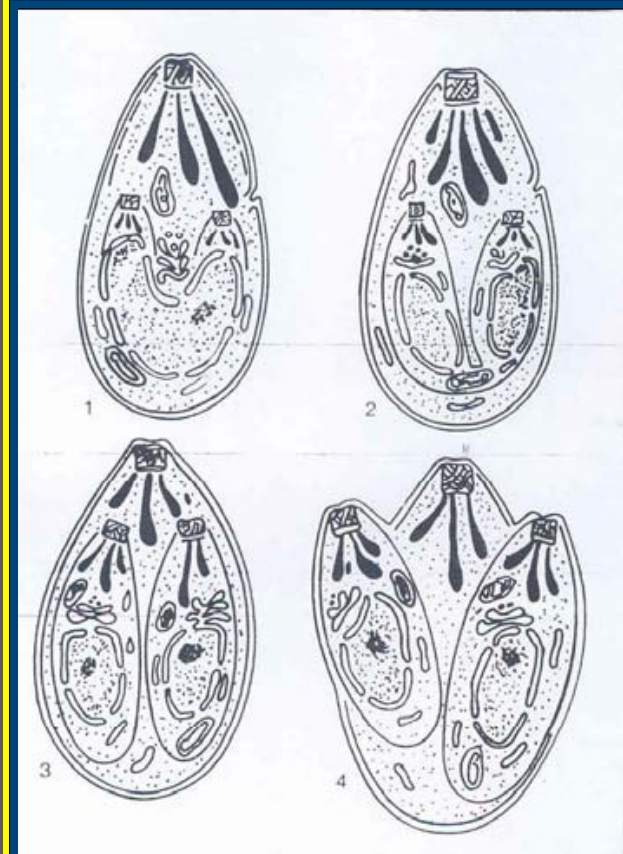
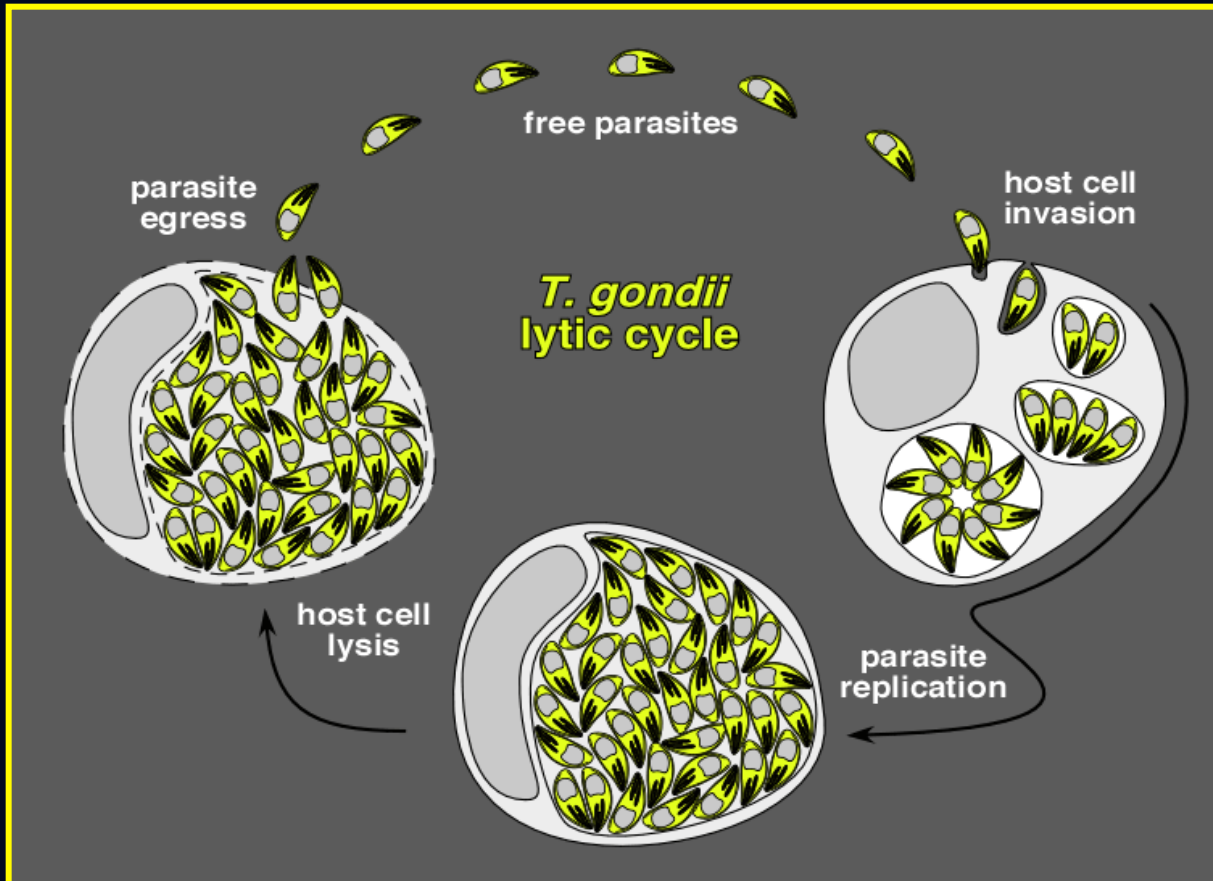


# Invasão



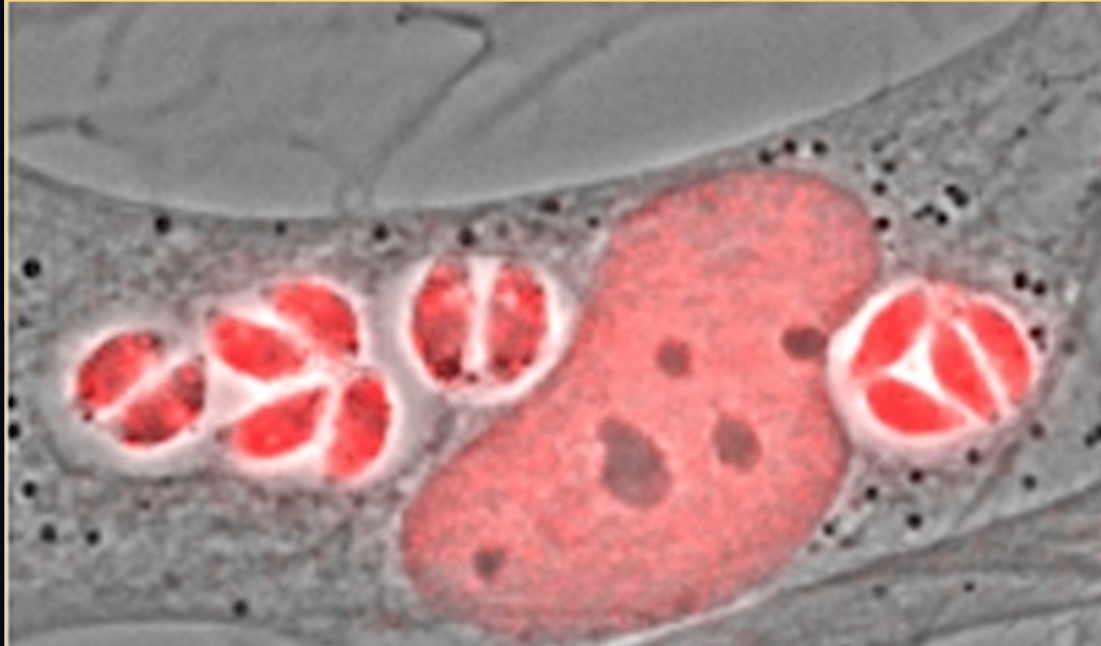
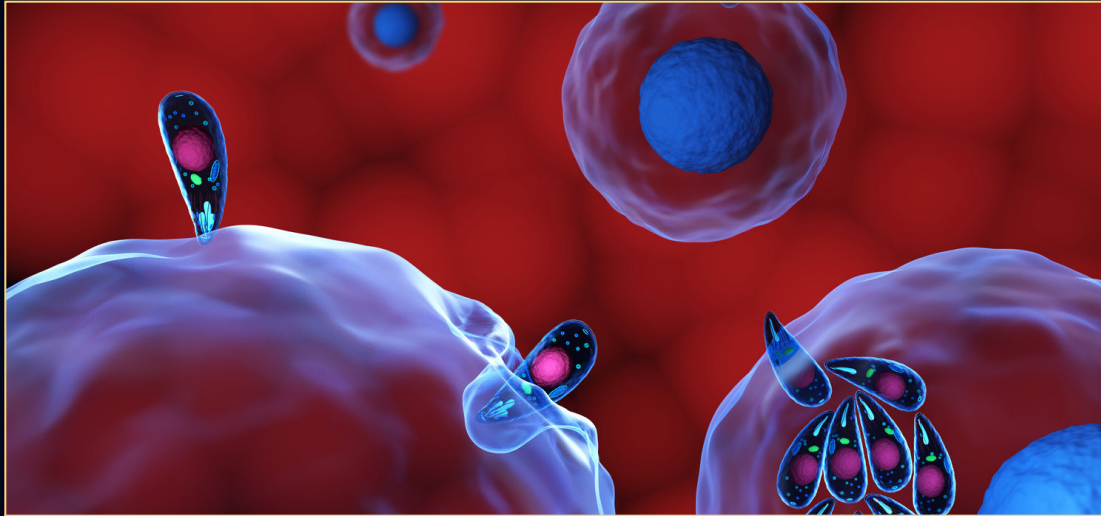
# Taquizoítos

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

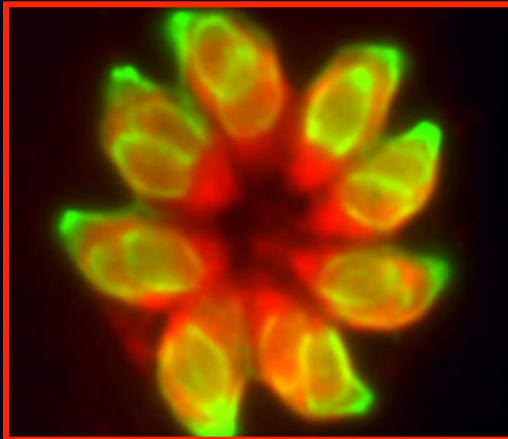
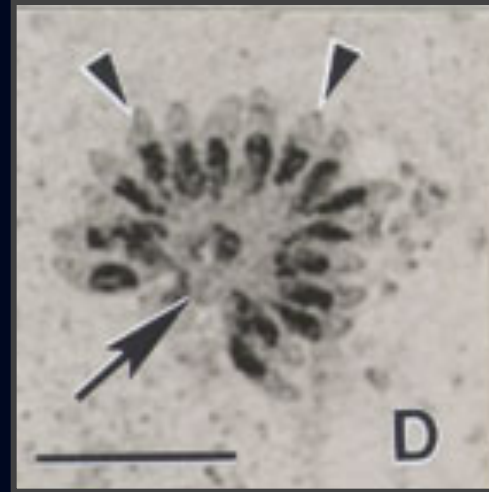
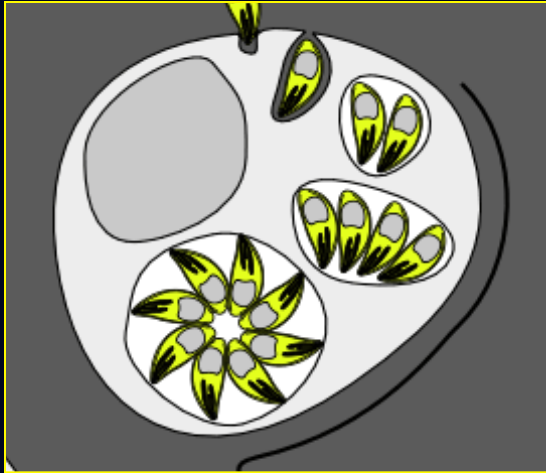


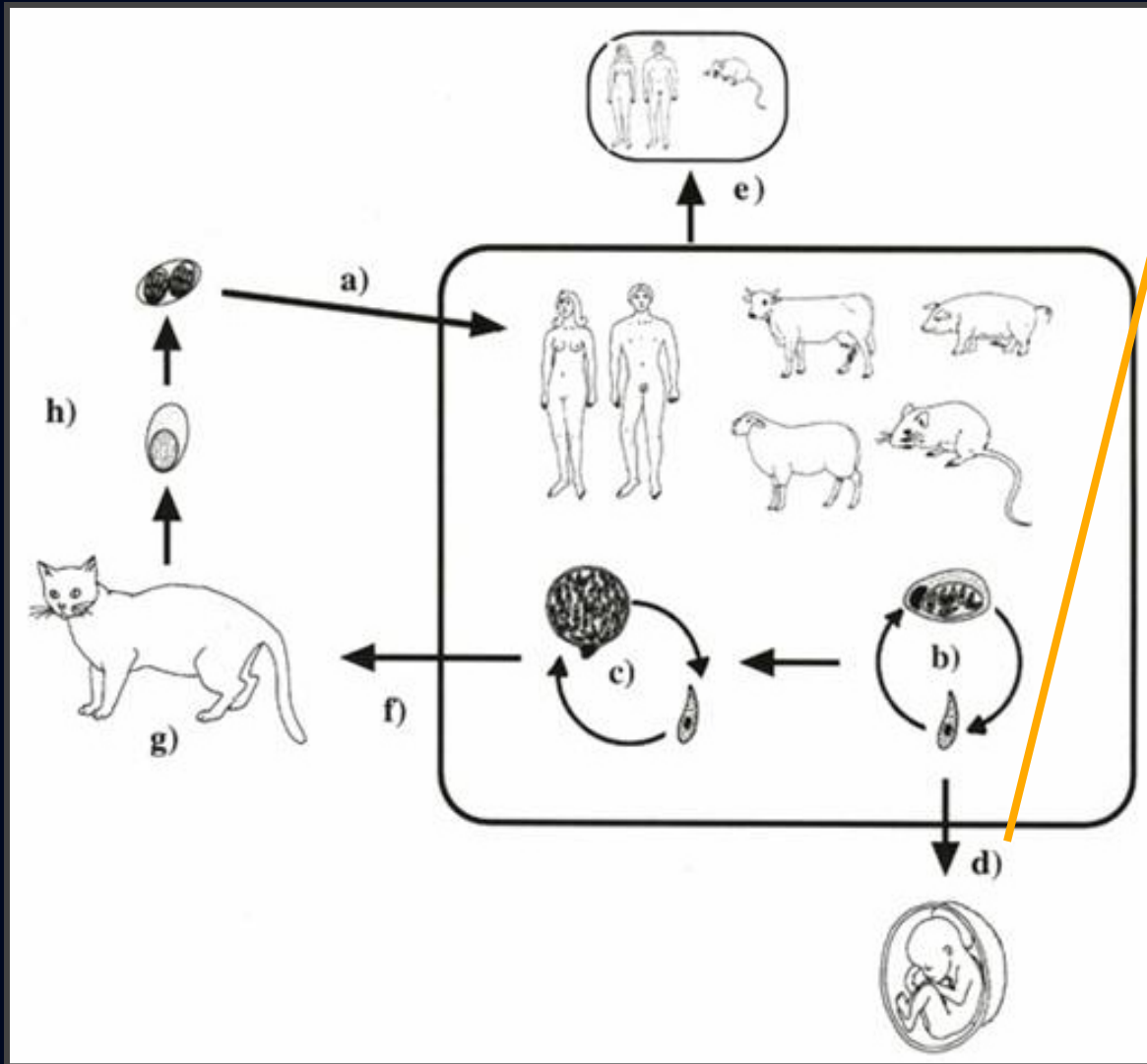
# Invasão

Taquizoíto de *Toxoplasma gondii* invadindo uma célula



# Taquizoítos



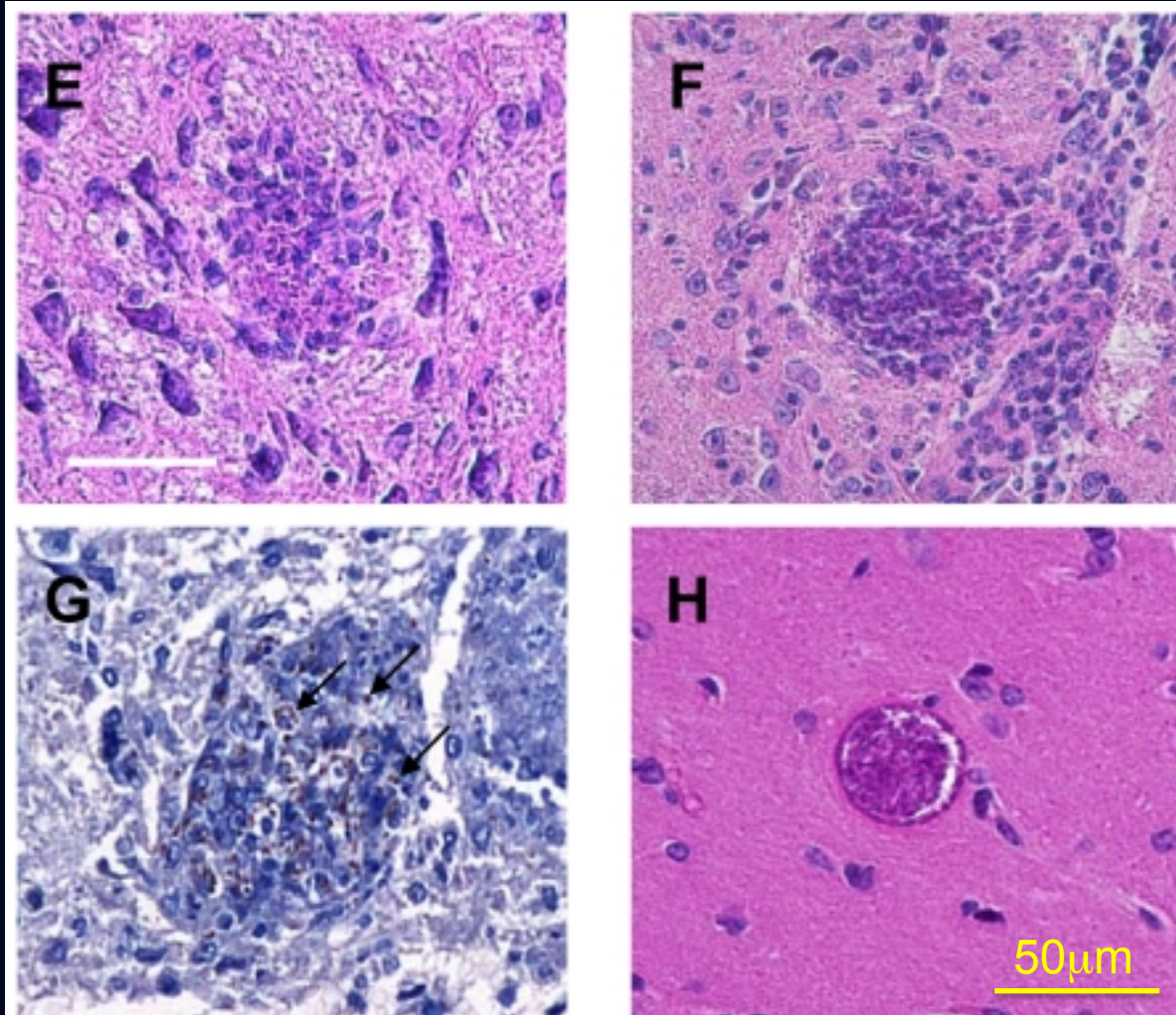


Taquizoítos livres → podem atravessar a placenta e infectar o feto (transmissão vertical)

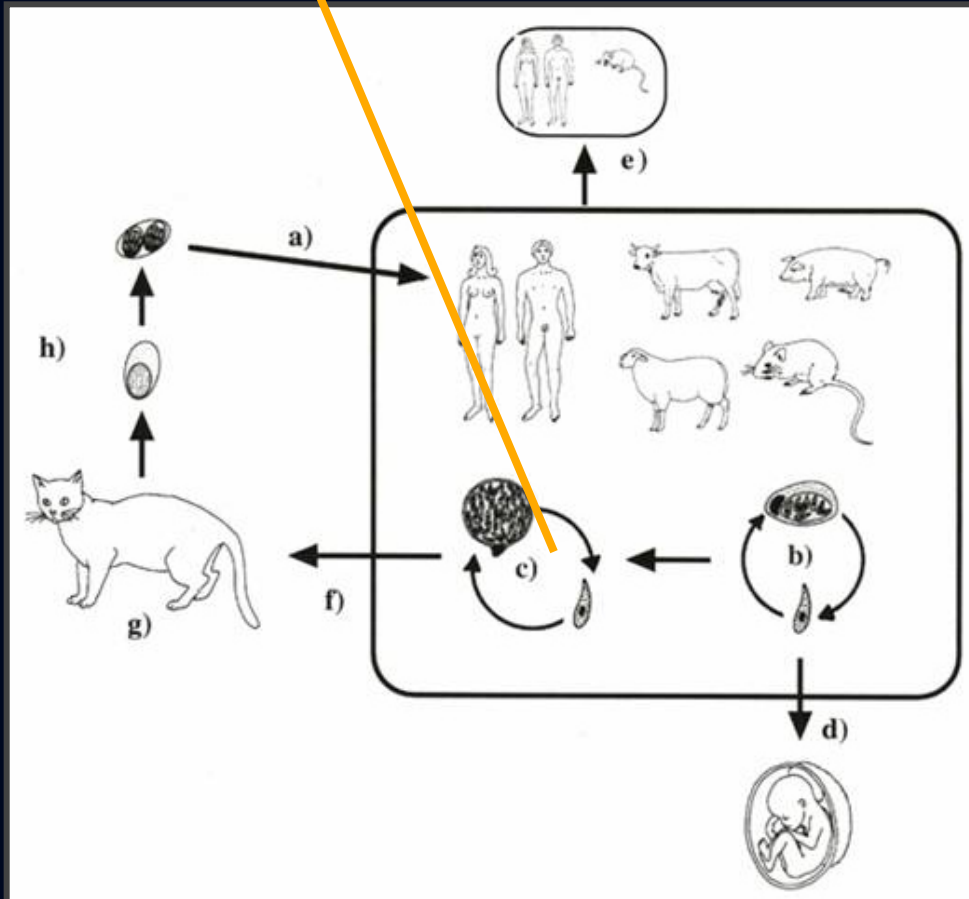
- Ocorre somente nas fases iniciais da **infecção primária** quando não há resposta imune
- Só ocorre em fêmeas que adquirem o parasita **durante a gestação**.



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.

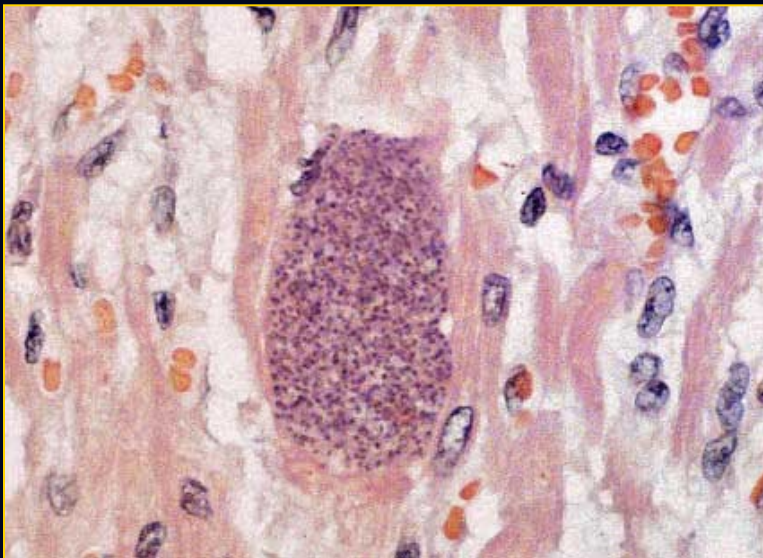
## Bradizoítos

- 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

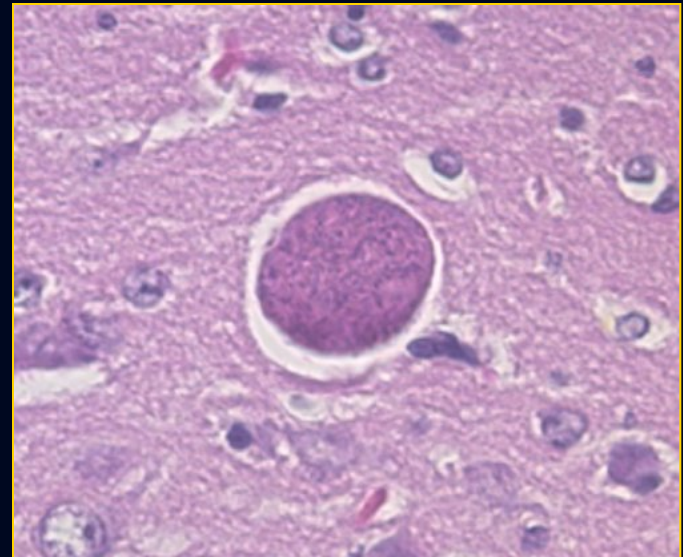
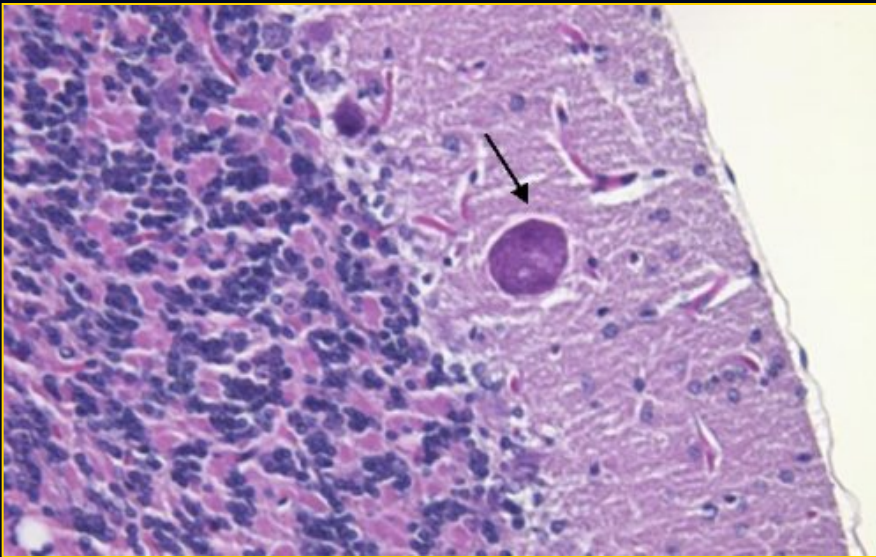
- Forma de resistência no organismo, geralmente é redondo, medindo entre **20 e 200  $\mu\text{m}$** , contém centenas de **bradizoítos**.
- Embora possa se observar cistos nos órgãos viscerais como **pulmões, rins, fígado**, estes são **mais prevalentes** no **tecido muscular (musculatura esquelética 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**.



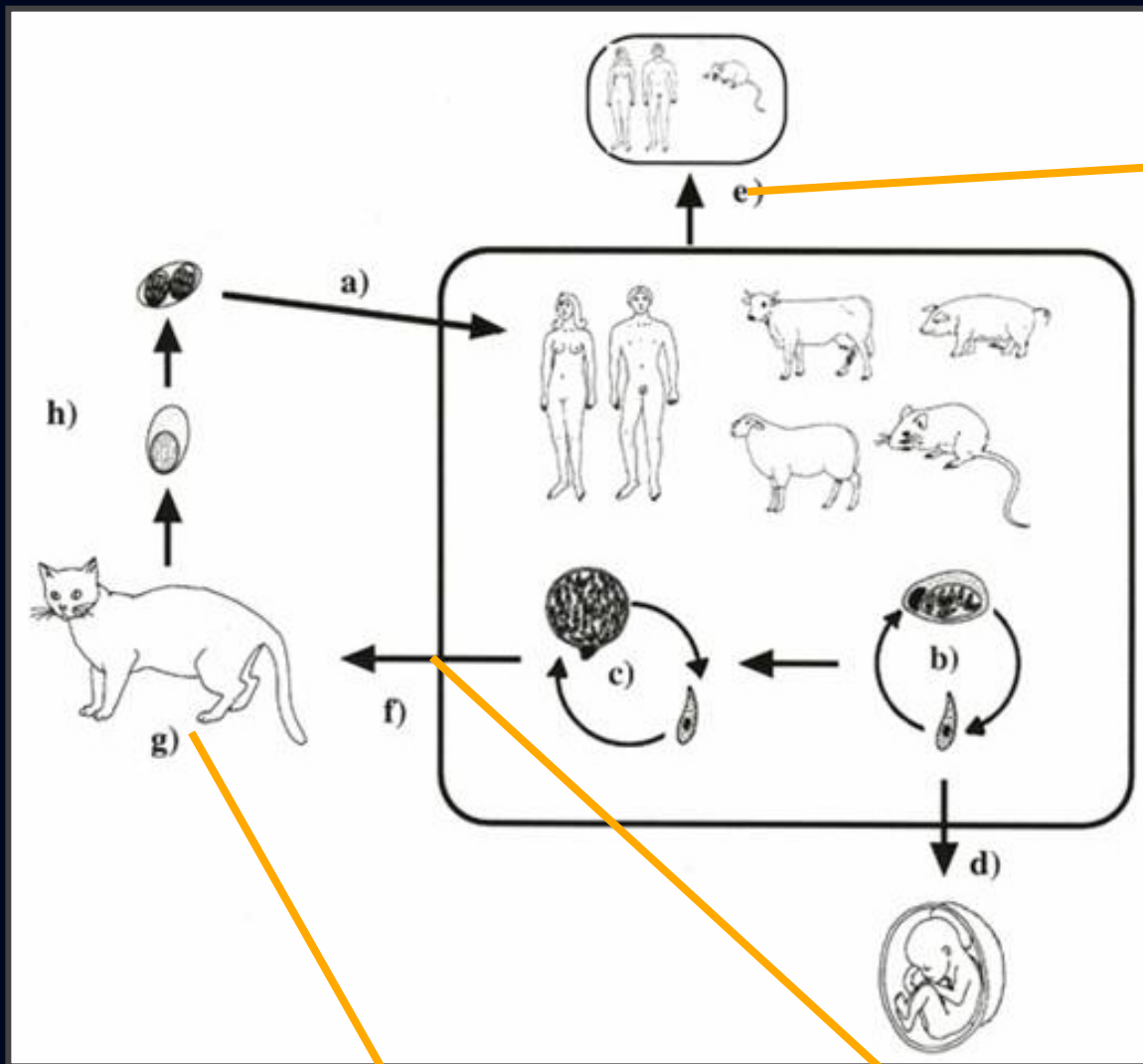
**Bradizoítos em tecido muscular**

# 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)

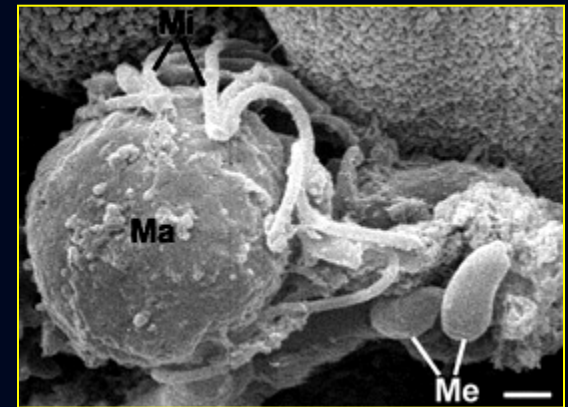
Ambas as formas sexuadas e assexuadas ocorrem no epitélio intestinal do gato

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**

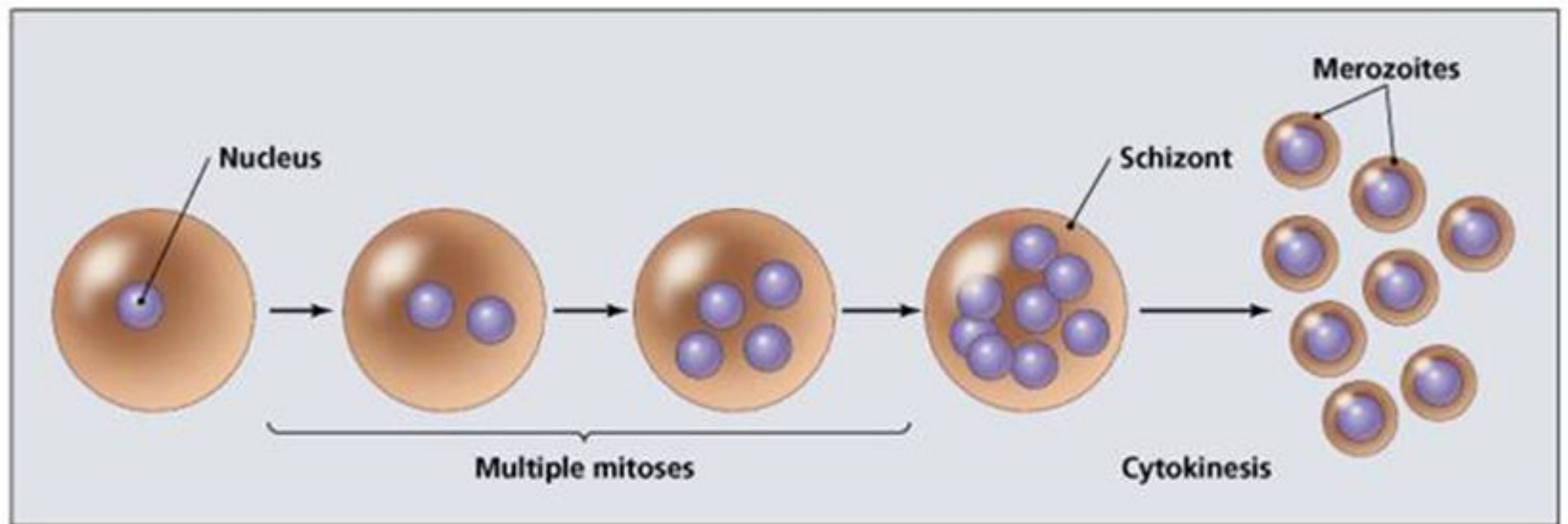


Louis M. Weiss and Kami Kim (2007).

## Esquizogonia:

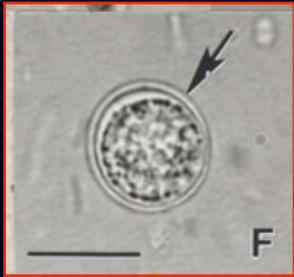
- o núcleo do parasita se divide várias vezes formando o esquizonte. Cada núcleo adquire citoplasma, formando os merozoítos que estão dentro do esquizonte

Apicomplexa se multiplicam por esquizogonia

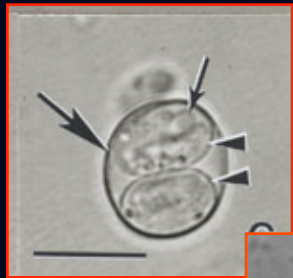




Oocisto não esporulado



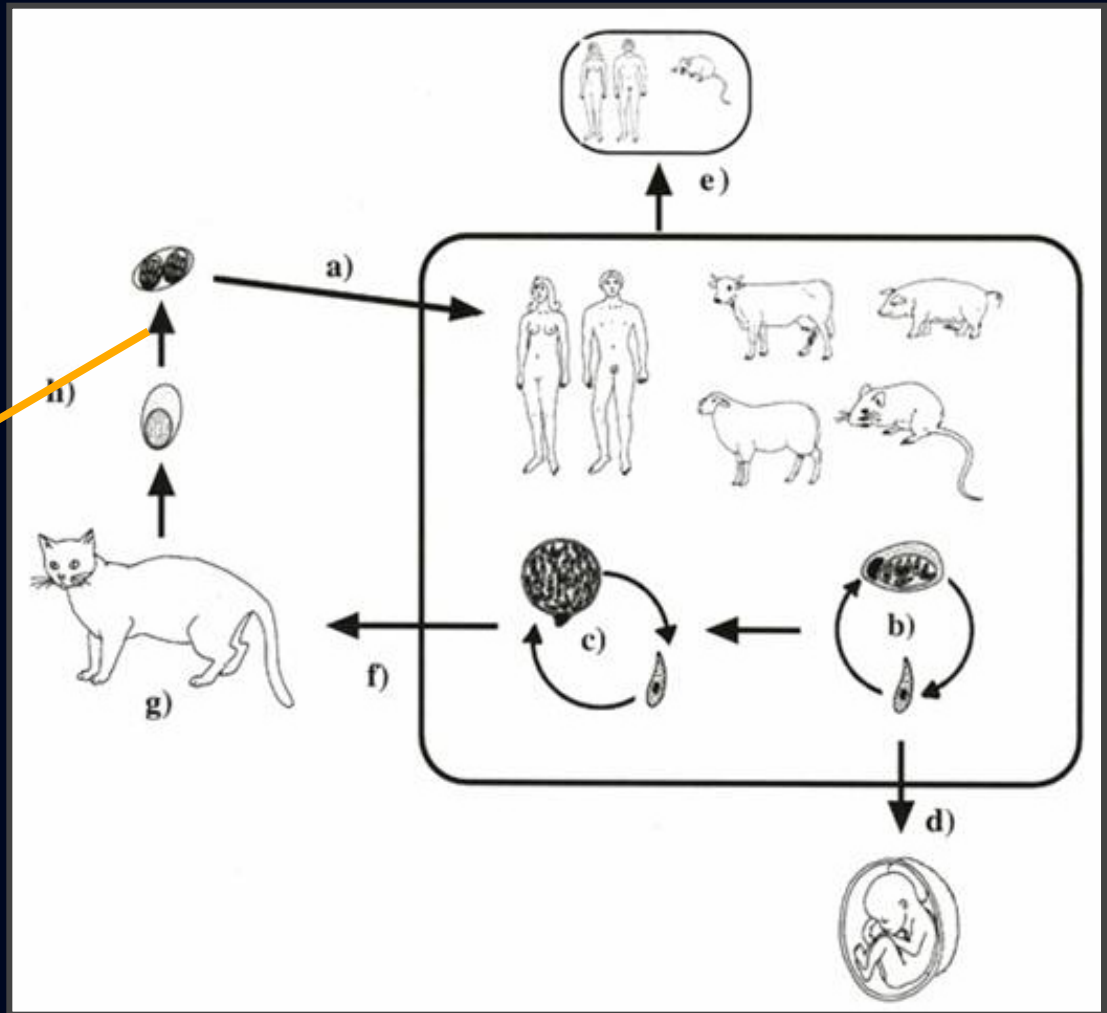
1 a 5 dias



Oocisto esporulado



Oocisto contém 2 esporocistos com 4 esporozoítos cada



# 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

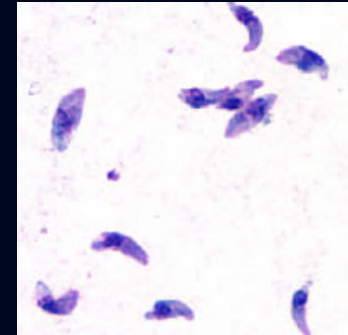
<http://www.youtube.com/watch?v=hIKOVvAeq88>

# Formas biológicas do Toxoplasma

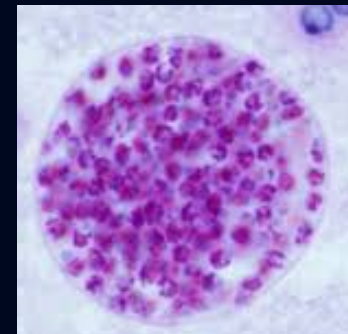
- Oocisto



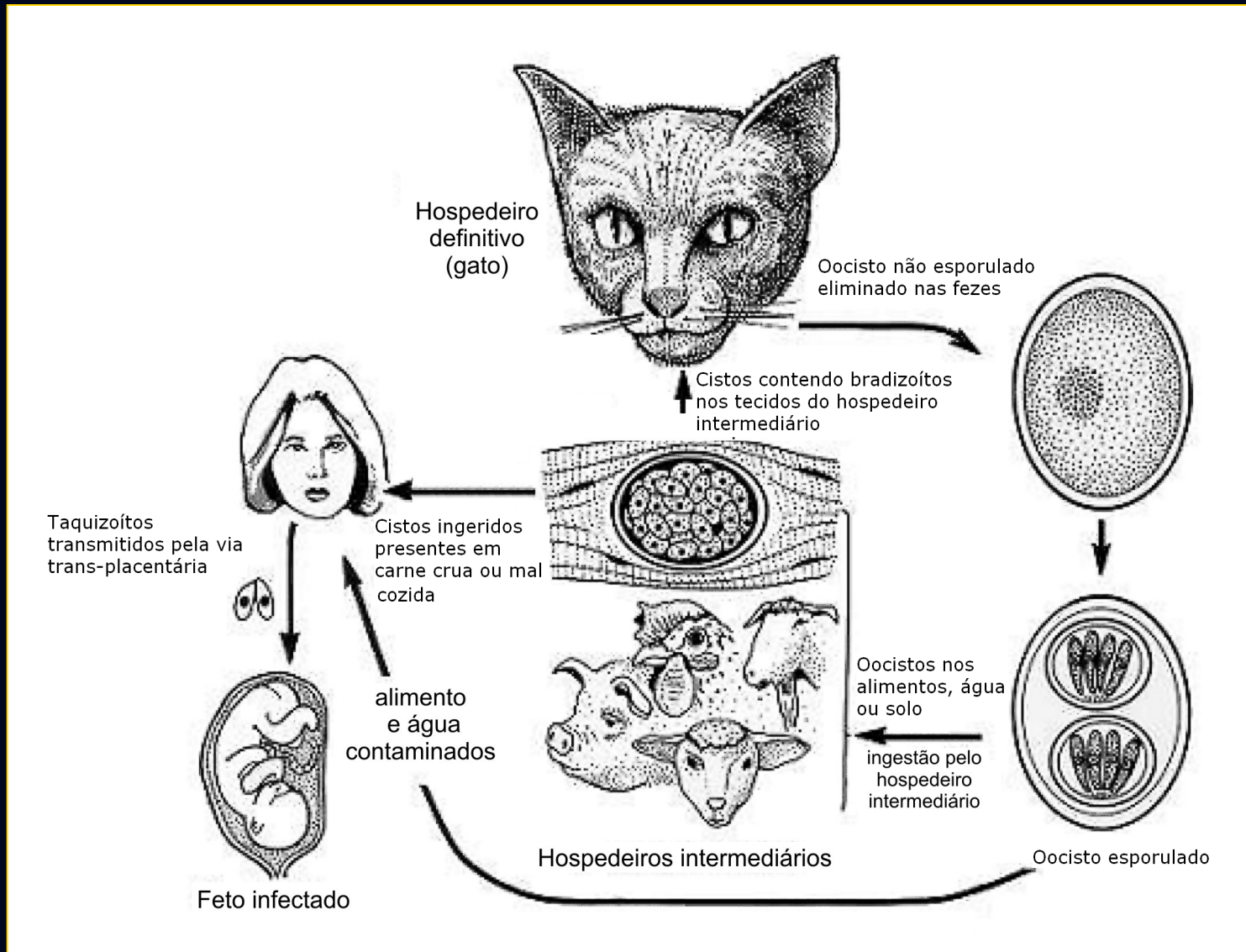
- Taquizoítos (Invasão de células)



- 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





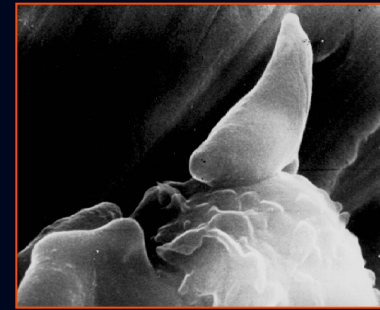
# Lesões

- **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

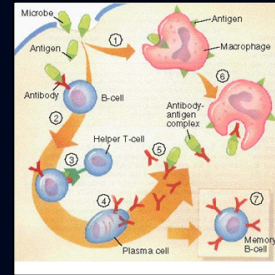
# Diagnóstico



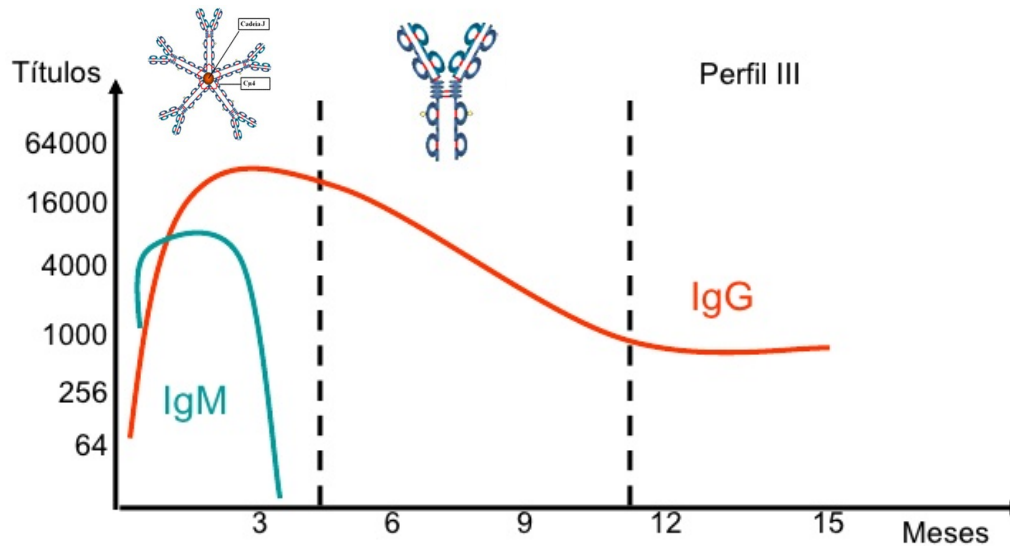
- Pesquisa do agente
  - **Exames coproparasitológicos:** felídeos. Encontro de oocistos nas fezes de gatos → técnicas de concentração de oocistos por flutuação Willis e centrífugo-flutuação em sacarose.
  - **PCR - reação em cadeia da polimerase.**
- Encontro de cistos teciduais → pesquisa direta nos 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.

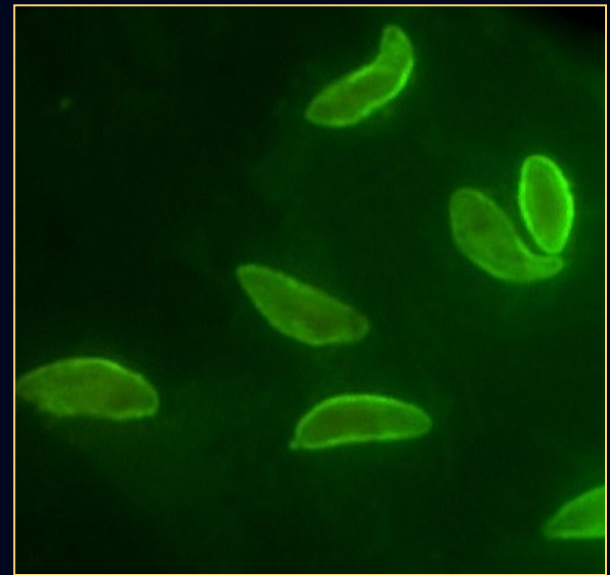
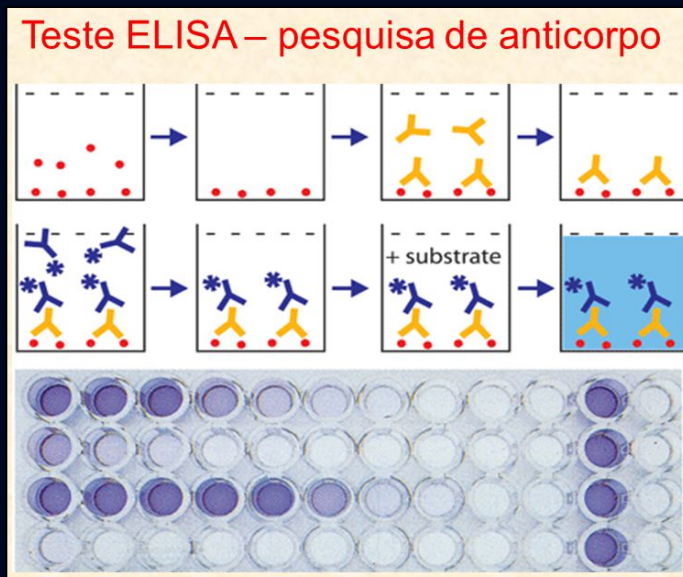


## Imunofluorescência indireta



# 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. & Beattie, 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*. 2<sup>nd</sup> 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.

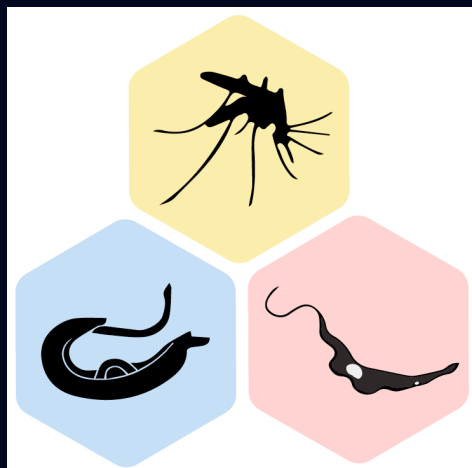
# Links de figuras usadas

[https://pt.123rf.com/photo\\_63923762\\_toxoplasma-gondii-invasão](https://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/toxoplasmosis-sintomas-diagnostico.html>

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



# Parasite Image Database

UM BANCO DE IMAGENS DE PARASITAS

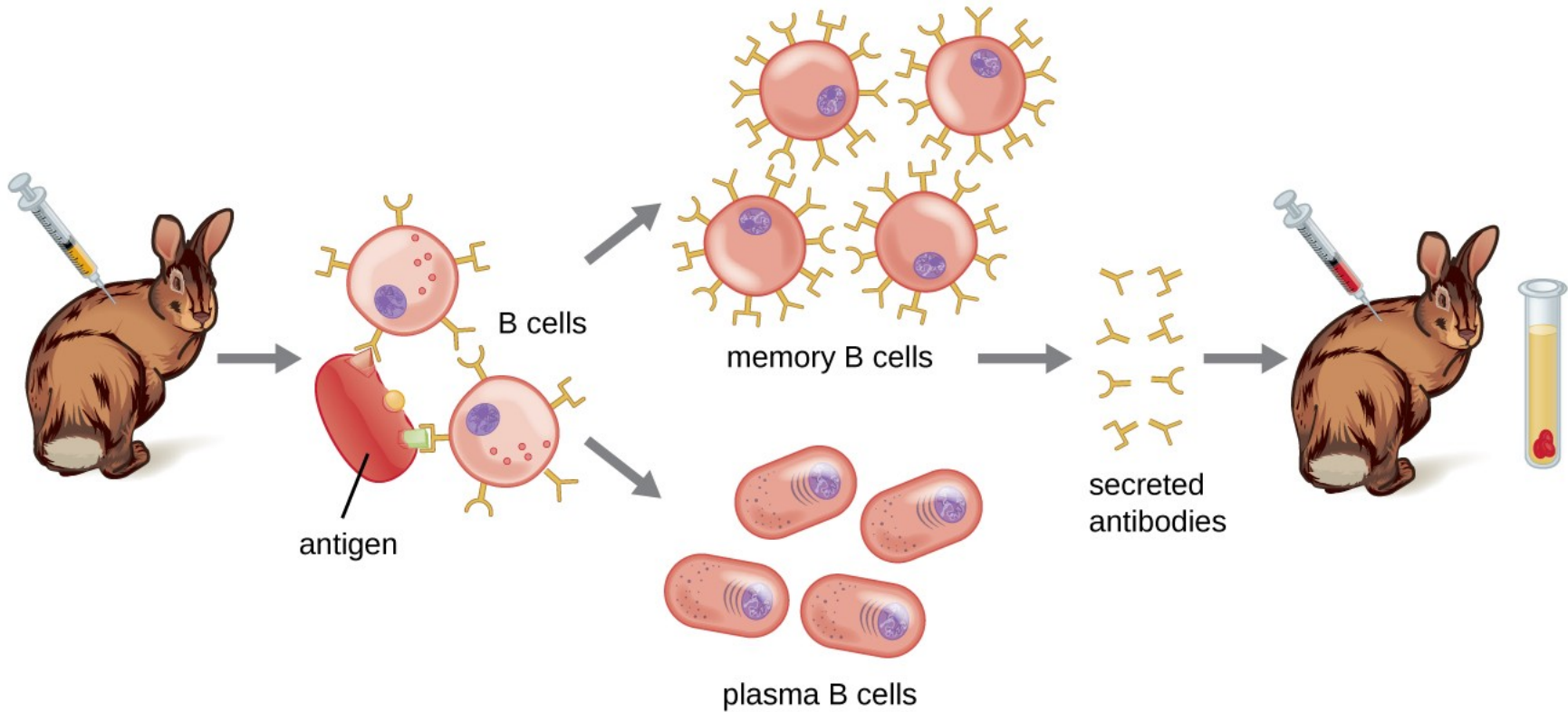
<http://data.ime.usp.br/parasitedb/>

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.





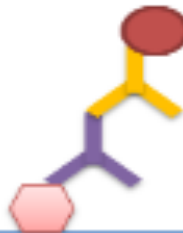
**Antigen**



**Antibody**



**Enzyme-labelled antibody**



**Substrate**

