

TOXOPLASMOSE EM ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO*

Ednir Salata **

HISTÓRICO

A toxoplasmose é uma zoonose bastante difundida em todo o mundo sendo devida a um parasito, *Toxoplasma gondii*, descrito independentemente por SPLENDORE (1908) em coelho de laboratório, no Brasil, e por NICOLLE e MANCEAUX (1908), em *Ctenodactylus gondii*, um roedor africano, também utilizado como animal de laboratório. No ano seguinte, NICOLLE e MANCEAUX (1909), criaram um novo gênero *Toxoplasma*, com a espécie *Toxoplasma gondii*, para o parasito por eles anteriormente denominado de *Leishmania gondii* e *Toxoplasma cuniculi*, por SPLENDORE.

De início, em virtude de diferentes pesquisas terem relatado o encontro do referido protozoário em várias espécies de aves e mamíferos, o mesmo recebeu outras denominações. Assim é que, MELLO e CARINI (1911), denominaram de *Toxoplasma canis* ao parasito identificado em cão; CARINI (1911), de *Toxoplasma cuniculi* em pombo e em cão, SANGIORI (1913), de *Toxoplasma muris* em camundongo e CARINI e MIGLIANO (1916), de *Toxoplasma caviae* em cobaia. Entretanto, *Toxoplasma gondii* é aceita hoje, pelos diferentes pesquisadores, como única pertencente ao gênero.

POSIÇÃO SISTEMÁTICA

Durante muitos anos, em vista da inexistência de conhecimentos mais profundos sobre o ciclo biológico de *Toxoplasma*, o mesmo foi incluído entre os protozoários de posição sistemática incerta.

* Aceito para publicação em junho/87.

** Professor da Universidade Estadual Paulista - UNESP. - Departamento de Parasitologia - Botucatu - SP.

Já em 1964, o Comitê de Taxonomia e Problemas Taxonômicos da Sociedade de Protozoologistas, em sua classificação, inclui no subfilum Sporozoa, classe Toxoplasmea (BIOCCA, 1957).

Por outro lado, LEVINE (1973), propõe a seguinte posição para *Toxoplasma*:

Filum Protozoa, subfilum Apicomplexa (LEVINE, 1970); classe Sporozoa (LEUCKART, 1879); subclasse Coccidiasina (LEUCKART, 1879); ordem Eucoccidiorida (LÉGER e DUBOSCO, 1910); família Sarcosystidae (POCHE, 1913); subfamília Toxoplasmatinae (BIOCCA, 1956) e gênero *Toxoplasma* (NICOLLE e MANCEAUX, 1909).

CICLO EVOLUTIVO DE *Toxoplasma gondii*

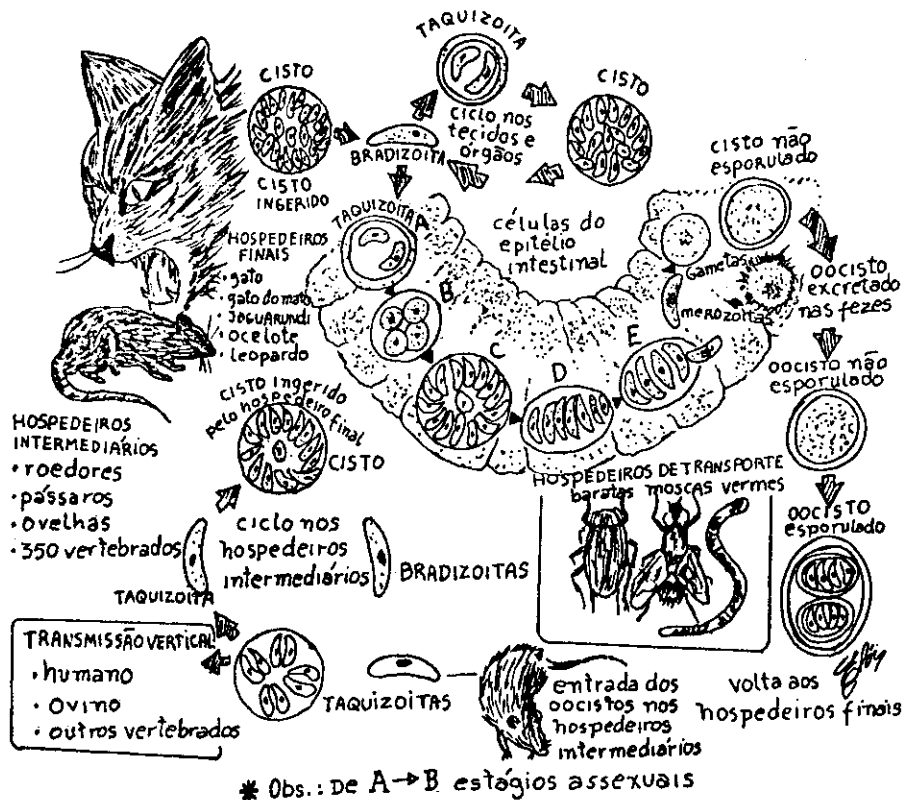
Apesar de *Toxoplasma gondii* ter sido descrito em 1908, foi somente a partir de 1967 que os estudos levaram à identificação de seu hospedeiro definitivo. Tais estudos tiveram início com o encontro, por HUTCHISON (1967), de uma forma infectante e resistente de *Toxoplasma* em fezes de gatos. A partir de então, vários pesquisadores entre os quais HUTCHISON, WORK e SIIM na Dinamarca; FRENKEL, JACOBS, DUBEY e MILLER nos Estados da América e PIEKARSKI e WITE na Alemanha, trabalharam na elucidação do ciclo sexuado de *Toxoplasma gondii* no intestino de gatos.

Já em 1972, MILLER, FRENKEL e DUBEY, infectando aves e mamíferos, por via oral, com cistos e oocistos, verificaram que a infecção ocorria em várias espécies animais, porém, somente três espécies de felídeos incluídos entre os animais, eliminavam oocistos pelas fezes. Caracterizava-se deste modo, que o ciclo sexuado de *Toxoplasma* somente ocorria em felídeos, entre os quais gatos, lincas, pumas, jaguarundis, ocelotes, jaquairicas, gatos do mato e tigres.

A partir de então, pôde-se esquematizar o ciclo evolutivo de *Toxoplasma*, o qual representa-se na página seguinte.

A análise rápida de tal esquema, adaptado de FAYER (1981), nos permite verificar que:

- a - várias espécies de mamíferos e aves são em maior ou menor grau, susceptíveis à infecção por *Toxoplasma gondii*.
- b - que o ciclo esquizogônico, que ocorre apenas em felídeos, provoca alterações na ultraestrutura das células epiteliais da mucosa intestinal. As células epiteliais infectadas aumentam o retículo endoplasmático rugoso e a mitocôndria pode ser aumentada com degeneração da crista mitocondrial (FERGUSON *et alii*, 1976).
- c - que os mecanismos de transmissão de toxoplasmose, envolvendo uma ou outra forma evolutiva do parasita, são bastante diversos.
- d - que os órgãos atingidos na toxoplasmose aguda são bastante variados.



Estágios do ciclo evolutivo do *Toxoplasma* em felídeos.

Tais verificações auxiliarão na compreensão do comportamento de *Toxoplasma gondii*, bem como de suas complicações para os animais de experimentação.

TOXOPLASMOSE EM ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO

Considerações Gerais:

Antes de se iniciar a análise das influências em animais de experimentação, da infecção natural ou experimental por *Toxoplasma gondii* (NICOLLE e MANCEAUX, 1909), suas consequências, sua transmissão, seu diagnóstico,

sua profilaxia e tratamento, cumpre-se discutir o que entendemos por animais de experimentação.

A expressão "animais de experimentação", "stricto sensu", é geralmente utilizada com referência a animais de pequeno porte, criados em confinamento e sob condições, às vezes, de intenso controle alimentar, de higiene, de procriação, de temperatura, umidade, livres de organismos patogênicos ("germ-free"), "inbreed" ou "outbreed". São nestas circunstâncias, incluídos geralmente camundongos, ratos, cobaias, hamsters, coelhos, pombos e galinhas.

Porém, "lato sensu", pode-se incluir várias espécies de animais, que frequentemente são utilizados, seja em experimentos de campo, seja em laboratórios que estudam organismos patogênicos ou não, o comportamento de drogas de funcionamento orgânico, de melhoramento genético, de transplantes e inúmeros outros experimentos que envolvem o manuseio de animais, visando de modo direto ou indireto, o engrandecimento do conhecimento humano. Entre eles, pode-se destacar: bovinos, suínos, equídeos, caprinos, ovinos, canídeos, felídeos, primatas, anfíbios, peixes, pássaros, moluscos, insetos e vários outros denominados de animais silvestres. Estes, mais raramente são utilizados como animais de experimentação.

Por outro lado, considerando-se que *Toxoplasma gondii* é parasita eurixeno, procurar-se-à pelo menos relatar os achados nas espécies animais de maior interesse econômico ou por estarem em contactos mais frequentes com o homem, atendo-se em maior grau aos animais de experimentação que com maior frequência são utilizados.

Toxoplasmose natural em animais de experimentação:

A infecção natural ou espontânea em animais de experimentação, tanto em "lato sensu", quanto em "stricto sensu", tem sido constatada, há muito, por diferentes pesquisadores.

Os primeiros achados ocorreram entre os animais de experimentação "stricto sensu". Assim é que o parasita foi descrito de início, como já visto, em diferentes espécies de animais: gondis, coelhos, cobaias, camundongos, pombos e cães. Nestes, os quais são manuseados com cuidados especiais, a frequência de infecções espontâneas é, na maioria da vezes baixa. Epizootias ocorrem principalmente em coelhos (NOBREGA *et alii*, 1952) e em pombos (SPRINGER, 1942), dizimando grandes criações. Por outro lado, mais esporádicas são as epizootias entre galinhas, hamsters, cobaias, ratos e camundongos (OLDHAM, 1967).

Já entre os animais de experimentação "latus sensu", a frequência de infecções espontâneas tem sido constatada, seja pelas mais variadas técnicas sorológicas, seja pelo encontro direto ou indireto das diferentes formas evolutivas

de *Toxoplasma gondii*, em diferentes tecidos, sendo bastante variável na dependência da espécie animal, de sua proveniência ou mesmo da metodologia utilizada nessas investigações. Assim é que, a toxoplasmose tem sido encontrada, entre outros, nos seguintes animais de experimentação "sensu lato": pássaros (PESSOA e CORREA, 1929); canários (CORREA, 1957); suínos (SILVA, 1959; JACOBS *et alii*, 1960; WORK, 1967; NOBUTO *et alii*, 1969; CORREA *et alii*, 1978); morcegos (SCHMIDT *et alii*, 1969); macacos (NERY-GUIMARÃES *et alii*, 1971); gatos (KATSUBE *et alii*, 1969 e WALLACE, 1971); galinhas (NÓBREGA *et alii*, 1955); ovinos (JACOBS *et alii*, 1960 e VERVERLEY e WATSON 1971) e em animais silvestres tais como: gambás, coatis, mão pelada, meriones, tatus, ratos e camundongos (BERENGO *et alii*, 1969; SOGORB *et alii*, 1972; SOGORB *et alii*, 1977 e SALATA *et alii*, 1984).

Toxoplasmose experimental em animais de experimentação

Experimentos com *Toxoplasma gondii*, têm sido realizados nas mais variadas espécies animais, seja com o intuito de conhecer os possíveis mecanismos de transmissão, seja de verificar as patologias provocadas pelo parasita, seja verificar os mecanismos envolvidos na resposta do organismo ao parasita ou a ação de quimioterápicos.

Verificação de mecanismos de transmissão da toxoplasmose:

O primeiro mecanismo de transmissão de *Toxoplasma gondii*, transmissão transplacentária, foi experimentalmente comprovada por COWEN e WOLF (1942), em fêmeas de camundongos, infectadas com *Toxoplasma* pela via vaginal. Embora em ovinos tal mecanismo de transmissão esteja ligado à infecção primária maternal durante a prenhez (HARTLEY e MOYLE, 1968), em camundongos a transmissão vertical por várias gerações foi observada (OLDHAM, 1967 e BEVERLEY, 1959) e experimentos com ratos, camundongos, cobaias e hamsters, realizados por diferentes pesquisadores, confirmaram a transmissão durante a infecção crônica (DELASCIO, 1952; REMINGTON *et alii*, 1961 e ROEVER-BONNET, 1969).

Outro mecanismo se relaciona com a lactação, visto que EICHENWALD (1948), descreveu a transmissão em camundongos, através do leite. Tal achado foi confirmado experimentalmente em cães, gatos e cabras por MAYER (1965) e em camundongos, cobaias, coelhos, ovelhas e vacas (ROMMEL, 1969). Apesar da pasteurização do leite poder destruir as formas de *Toxoplasma*, que poderiam infectar o homem, tal mecanismo de transmissão é de importância entre os animais e em regiões onde o leite não é pasteurizado ou ainda em locais onde o consumo de leite de cabra é frequente, visto que este é utilizado sem pasteurização (FIEMANN *et alii*, 1975).

Por outro lado, trabalhando com infecções experimentais de *Gallus gallus*, PANDE *et alii* (1961); JACOBS e MELTON (1966) e CABALLERO-SERVÍN (1974), demonstraram a presença de cistos e formas proliferativas em ovário e oviduto, bem como a presença de *Toxoplasma* na membrana corioalantoide de ovos postos por essas galinhas. Tal mecanismo de transmissão de *Toxoplasma* pode influir no aparecimento de enzootias entre as aves, as quais são relativamente resistentes, bem como pode possibilitar a transmissão a animais que ingeriram ovos "in natura", como gambá, raposa, cães etc. .

Considerando-se ainda que *Toxoplasma* não apresenta tropismo preferencial e é um parasita intracelular, o qual pode se disseminar por todo o organismo, atingindo os mais variados órgãos tais como rins, fígado, músculos esqueléticos ou cardíacos, sistema nervoso, glândulas as mais variadas, órgãos reprodutores e outros, pode-se prever que vários outros mecanismos de transmissão podem estar, em maior ou menor grau, envolvidos na disseminação dessa parasitose.

Assim é que a transmissão, se bem que eventual, pode ocorrer por transfusão sanguínea, uma vez que parasitemia tem sido observada em ratos, durante a primeira semana após a inoculação (RUCHMAN e FOWLER, 1951). Tal possibilidade, levou diferentes pesquisadores a investigarem o papel de artrópodes hematófagos na transmissão da toxoplasmose. Essas investigações demonstraram a pequena importância epidemiológica de vários artrópodes (WOKE *et alii*, 1953; DEANE, 1958 e FRENKEL, 1965).

Animais receptores, podem por transplante de órgãos infectados com cistos, os quais se rompem em consequência da imunossupressão estabelecida em animais receptores, seja por ação de agentes citotóxicos, de corticosteróides, seja por ação de irradiação corpórea, desenvolver toxoplasmose disseminada. Cumpre salientar que tais reativações da toxoplasmose podem ser consequentes de cistos previamente existentes nos animais receptores (FRENKEL, 1957).

Mais esporadicamente, a transmissão da toxoplasmose tem sido constatada experimentalmente, em caprinos e ovinos infectados oralmente com oocistos, podendo ocorrer através do sêmen, uma vez que através de inoculação em camundongos, de sêmen obtido em caprinos e ovinos infectados por períodos de até 52 dias após a ingestão de oocistos, pode-se transmitir a infecção para os camundongos (SPENCE *et alii*, 1978 e DUBEY e SHARMA, 1980).

Por outro lado, taquizoítas têm sido encontrados em secreção nasal, saliva, urina, fezes, secreção vaginal, permanecendo infectantes por vários dias e podendo penetrar através de mucosas (SOGORB *et alii*, 1973 e SAARI e RAI-SANEN, 1977).

Entretanto, sob o ponto de vista epidemiológico, os mais importantes mecanismos, experimentalmente comprovados de transmissão da toxoplasmose

entre os animais, são o carnivorismo e a ingestão de oocistos disseminados com fezes de felídeos infectados.

Tais mecanismos foram comprovados, alimentando gatos com camundongos infectados, contendo formas císticas ou proliferativas de *Toxoplasma*, as quais podem estar presentes nos mais variados órgãos dos diferentes hospedeiros definitivo e intermediários (JACOBS *et alii*, 1960; DUBEY, 1967 e MILLER *et alii*, 1972) e camundongos alimentados com oocistos, obtidos de fezes dos gatos, e mantidos por períodos que permitissem a esporogonia (GUMARÃES e LAGE, 1973). A infectividade dos oocistos persistiu por período de 7 meses (JACOBS *et alii*, 1960 e HUTCHISON, 1965).

A infecção pela ingestão de oocistos, explicaria as altas frequências de toxoplasmose, ainda que inaparentes, em herbívoros e onívoros.

Consequências da infecção toxoplásmica

No que tange às consequências da infecção toxoplásmica, pode-se observar que dependem de uma série de fatores, que em muitas circunstâncias se entrelaçam. Entre tais fatores destacam-se: virulência da amostra de *Toxoplasma*, capacidade cistogênica, dose infectante, via de infecção e susceptibilidade do animal de experimentação (FRENKEL, 1953; FRENKEL, 1957; ARAÚJO *et alii*, 1975; SATO e TSUNEMATSU, 1976 e LINDBERG e FRENKEL, 1977).

Porém, de modo geral, as manifestações da infecção toxoplásmica variam desde assintomáticas até manifestações irreversíveis ou letais, atingindo os mais variados órgãos ou sistemas.

Assim é que em ratos inoculados experimentalmente, *Toxoplasma* pode ser isolado regularmente do sangue na primeira semana e após, ocasionalmente, durante os dez dias seguintes. Pode ser isolado do baço durante duas semanas, do fígado e pulmões durante dez semanas e do cérebro dois anos após a inoculação (RUCHMAN e FOWLER, 1951). Em camundongos, as infecções são mais graves, afetando todas as vísceras e com formação de copioso exudato peritoneal contendo muitos parasitos. As manifestações clínicas mais importantes são encefalite, pneumonite, enterocolite (OLDHAM, 1967) e miocardite (HENRY e BEVERLEY, 1969).

Segundo HENRY e BEVERLEY (1977), a inoculação do *Toxoplasma* em cobaias causa miocardite, lesões cerebrais relativamente discretas embora se consiga isolar o parasito, por inoculação em camundongos no cérebro de todas as cobaias inoculadas, ao contrário do que ocorre em ratos. A inoculação de cobaias prenhas, por via vaginal, acarreta sua infecção e provoca em sua prole uma parasitose disseminada com formação de cistos cerebrais (DELASCIO, 1952).

Em coelhos, a toxoplasmose aguda provoca focos miliares múltiplos de necrose no fígado, edema e necrose dos pulmões, dos gânglios linfáticos mesentéricos, do baço e miocárdio. Já na fase crônica, as lesões são hiperplásicas e são observadas especialmente nos gânglios linfáticos e no sistema nervoso central, onde se formam frequentemente os pseudocistos (RUSSEL e SCHILLING, 1976).

No que se refere às aves de experimentação rotineira, enquanto os pombos se mostram extremamente susceptíveis com infecções geralmente letais, as galinhas se apresentam muito tolerantes, sendo que a doença só se reproduz quando grandes doses do parasita são utilizadas. Ainda assim, pintos sobrevivem à inoculação de parasitos em quantidades suficientes para matar coelhos, cobaias e hamsters (PESSOAS, 1972). Apesar dessa resistência relativa à infecção toxoplásmica, JACOB e MELTON (1966), demonstraram a presença de cistos do parasita em cérebro, músculo, ovário, oviduto, rins e intestino e CABALLERO-SERVÍN (1974), demonstrou a presença de mal formações congênitas em galinhas experimentalmente inoculadas.

Já no que se refere aos animais de porte mais avantajado, a toxoplasmose adquirida se apresenta, na maioria das vezes, assintomática ou inaparente, manifestando-se em animais jovens ou imunossuprimidos.

Assim é que em cães jovens, distingue-se um quadro pneumônico, acompanhado de dispnéia, extertor, tosse, corrimento ocular e nasal mucopurulento e quando órgãos abdominais são afetados, ocorre diarreia, vômito e dor abdominal. A invasão do sistema nervoso pode acarretar paralisia, convulsão, coréia e em fetos, lesões oculares com coriorretinite granulomatosa e iridociclites (MARTIN e DONOVAN, 1968). Em gatos as infecções são relativamente benignas, provocando em animais jovens infectados pela via digestiva, a formação de oocistos que são eliminados nas fezes por um período máximo de 27 dias. Quando a infecção se dá por via parenteral, não ocorre a formação de oocistos, porém, observa-se inapetência, apatia, fotofobia e dificuldade de locomoção (CHIARI *et alii*, 1974). Em gatos com infecção crônica, cistos são demonstrados em diferentes órgãos, sendo o coração, músculo esquelético, diafragma e corda espinhal os locais mais atingidos.

Por outro lado, o parasito não é encontrado no sangue, fígado, ovários, útero, bexiga urinária e tecidos mamários e testiculares (DUBEY, 1977).

A infecção experimental de primatas não humanos, demonstrou uma grande susceptividade do gênero *Callitrix*, com desenvolvimento de doença grave e fetal, enquanto que em *Rhesus* mesmo submetidos à decametosana e doses maciças por diferentes vias, não se obteve êxito na infecção (NERY-GUIMARÃES e FRENKEL, 1971).

Também entre os herbívoros observa-se uma diferença de susceptibilidade à infecção toxoplásmica, sendo bovinos relativamente resistentes, enquanto os ovinos e caprinos se mostram bastante susceptíveis (JACOBS, 1973 e FAYER, 1981). Entretanto, várias lesões de íris, corpo ciliar e coroide, têm sido relatadas em bovinos naturalmente ou experimentalmente infectados, levantando-se hipóteses de que em bovinos a infecção se restringe ao cérebro e olho. Por outro lado, a frequência com que se isola *Toxoplasma* da retina de bovinos é, de modo geral, baixa (JACOBS, 1973; FERNANDES e BARBOSA, 1972).

Já em caprinos e ovinos, as manifestações mais graves ocorrem para o lado do sistema reprodutor, levando ao aborto ou à mumificação do feto (WATSON e BEVERLEY, 1971; DUBEY *et alii*, 1980), quando a infecção aguda ocorre durante a prenhez. A toxoplasmose congênita ocorre em altas frequências em ovinos da Nova Zelândia, Austrália e Inglaterra (WATSON e BEVERLEY, 1971).

Com frequência a susceptibilidade intermediária entre ovinos e bovinos, os suínos infectados mostram tumefação dos nódulos linfáticos gástricos e hepáticos, com hiperemia, hemorragia ou necrose focal do fígado, sendo o agente etiológico da toxoplasmose frequentemente detectado em linfonódulos hepáticos, jejunal, mediastínico e pulmonar, musculatura estriada, cérebro, pulmão, estômago, olho e menos frequentemente baço, rins e útero (KATSUBE *et alii*, 1975 e MUNDAY, 1975).

TOXOPLASMOSE OCULAR - MODELO EXPERIMENTAL.

A toxoplasmose ocular, uma das causas mais frequentes de retinocoroidite em quase todas as partes do mundo, foi diagnosticada pela primeira vez por JANKU (1923), em uma criança com microftalmia e hidrocefalia, constituindo importante causa de perda da acuidade visual e de difícil solução para o oftalmologista.

Já em 1962, WILDER identificou *Toxoplasma* em 53 olhos previamente diagnosticados como tendo uveíte tuberculosa ou sífilítica. Por outro lado, a coriorrenite é patognomônica da toxoplasmose congênita, atingindo frequências de 94% na forma neurológica e 60% na forma generalizada.

Dada a importância da toxoplasmose ocular, seja pela sua frequência, seja pela sua gravidade, trabalhos com animais de experimentação com intuito de reproduzir tal patologia para verificação dos mecanismos patogênicos têm sido realizados por diferentes pesquisadores.

Assim é que experimentos em gatos realizados por VAISINI e CAMPBELL (1969), permitiram caracterizar a uveíte anterior, humor aquoso brilhante, iritis e precipitados córneos, como sinais patognomônicos da toxoplasmose ocular

em tal felídeo. Já CHIARI e colaboradores (1974), trabalhando com gatos naturalmente infectados ou experimentalmente inoculados, por via fossa magna, com grandes quantidades do parasita, obtiveram infecção de retina em 48 horas, com lesão 3 dias após a inoculação. Tais lesões de fundo de olho divergem das lesões humanas que ocorrem na toxoplasmose adquirida. Já em toxoplasmose congênita humana, lesões de fundo de olho são mais frequentes devido ao tropismo do parasita, no feto, pelo sistema nervoso.

Por outro lado, lesões oculares consequentes de toxoplasmose natural ou experimental em 60 cães, 20 suínos, 18 ovinos, e 10 bovinos foram descritas e comparadas por PIPER e colaboradores (1970). Lesões foram mais frequentemente encontradas na íris, corpo ciliar e retina, caracterizando-se por infiltração de células mononucleares, histiócitos e ocasionalmente linfócitos, sendo observada com certa frequência necrose focal da retina.

Lesões oculares em bovinos e ovinos diferiram das de outras espécies, pela predominância de células epitelioides em ovinos e plasmócitos em bovinos. De modo geral, as lesões observadas diferem das encontradas nas lesões oculares humanas, o que aparentemente torna tais animais inadequados para uso como modelo pra estudo de toxoplasmose ocular humana.

No que se refere aos animais de experimentação "sensu strictu", utilizados como modelo para estudos de lesões toxoplásmicas oculares, destacam-se os experimentos realizados em camundongos e coelhos.

Segundo HAY e colaboradores (1981), fêmeas de camundongos inoculadas subcutaneamente com cistos de *Toxoplasma*, amostra BEVERLEY, geraram 47,5% de sua prole (238 sobreviventes) com toxoplasmose congênita, sendo que 5% desenvolveram catarata e cistos foram identificados na retina em áreas com ou sem necrose inflamatória.

No entanto, são os experimentos realizados em coelhos inoculados na região supra-coroidal (porção posterior do olho), onde o parasito se multiplica, migrando para a retina e provocando lesões inflamatórias similares às causadas no olho humano, os que mais se aproximam do modelo ideal para estudo das lesões toxoplásmicas oculares (NOZIK e O'CONNOR, 1973).

MALFORMAÇÃO CONGÊNITA

Outras patologias bastante graves na toxoplasmose congênita são as relacionadas com aborto e malformação congênita, as quais têm sido objeto de estudo de alguns pesquisadores. Assim é que CABALLERO-SERVÍN (1974) verificou que galinhas poedeiras inoculadas com *Toxoplasma* e posteriormente acasaladas com galos clinicamente sadios, originavam ovos embrionados dos quais 48% morriam no transcurso do desenvolvimento e dos 52% que chegaram

ao fim do desenvolvimento, 18% apresentaram coriorretinites, lesões cerebrais, patas deformadas e acentuada redução de peso e porte.

DIAGNÓSTICO DA TOXOPLASMOSE EM ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO

Apesar da demonstração direta do parasito ser difícil ou problemática, pode eventualmente ser utilizada. Assim é que, o exame a fresco ou corado, por derivados de Romanowsky, de líquidos orgânicos tais como o líquido cefaloraquidiano, líquido ganglionar, sangue, humor aquoso, urina, leite ou mesmo das secreções nasal, lacrimal, brônquica e salivar, pode evidenciar a forma trofozoítica do protozoário.

Também o exame histopatológico de diferentes tecidos, principalmente daqueles abundantes em células macrofago - histiocitárias, pode evidenciar o parasito seja sob forma cística, seja pseudocística. No entanto, torna-se aqui indispensável o diagnóstico diferencial com vários agentes etiológicos, que também apresentam certo grau de tropismo por esse tipo de tecido, tais como as formas amastigotas de Trypanosomatídeos, cistos de Sarcoporidae, Histoplasma, Nosema e Encephalitozoon. Tais diferenciações podem ser obtidas com auxílio de corantes específicos, de meios de cultura artificiais, de inoculação em animais susceptíveis como o camundongo, ou ainda com auxílio da imunofluorescência através da técnica direta, onde se usa como conjugado, anticorpos com atividade específica para o agente etiológico acoplados ao isotiocianato de fluoresceína.

Pode-se perceber do exposto acima, que a evidência direta do agente etiológico da Toxoplasmose adquirida ou congênita, é de natureza realmente complexa e difícil devido a semelhança das formas evolutivas de diferentes parasitos.

Entretanto, como o *Toxoplasma gondii* se apresenta com alta imunogenicidade, a produção de anticorpos pelo organismo infectado, é intensa e precoce, permitindo a realização de vários testes sorológicos clássicos, para a demonstração indireta do parasito.

TOXOPLASMOSE COMO CAUSA DE RISCO PARA O EXPERIMENTO

Infecções toxoplásmicas em animais de experimentação, podem em muitas circunstâncias inviabilizar um experimento. Inúmeros são os exemplos que se pode encontrar, o que possibilitaria inclusive escrever um pequeno tratado sobre tal tema. Entretanto, não sendo este o objetivo no momento, limitar-se-á a citar alguns exemplos.

Assim é que, um experimento com drogas imunossupressoras em animal com toxoplasmose, mesmo que inaparente, pode causar efeitos indesejáveis no animal de experimentação.

Por outro lado, estudos de melhoramento animal podem ser comprometidos por uma toxoplasmose congênita ou cêpas de *Trypanosoma cruzi* em camundongos cronicamente infectados com *Toxoplasma gondii*, têm seu comportamento alterado (ARAUJO e NASCIMENTO, 1982).

Considerando-se que a toxoplasmose é uma zoonose, seus possíveis mecanismos de transmissão, as diferentes metodologias utilizadas em pesquisas de laboratório e de campo, as várias técnicas para manuseio de animais de experimentação, a susceptibilidade do experimentador e as patologias causadas por *Toxoplasma*, é óbvio que cuidados especiais devem ser tomados, em laboratórios que se utilizam de animais de experimentação ou de produtos originários do mesmo, para se evitar a infecção do experimentador, que segundo JACOBS (1957), vive em um mar de infecção toxoplasmática.

Ressalta-se ainda, a necessidade de medidas especiais de segurança, quando o experimentador for do sexo feminino, uma vez que é na toxoplasmose congênita que encontramos as patologias mais graves, que são reunidas no que se denomina de Tétrade de Sabin.

PROFILAXIA DA TOXOPLASMOSE EM ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO

No que se refere aos animais de experimentação "stricto sensu", deve-se isolar o animal infectado ou se possível sacrificá-lo, dar destino adequado aos seus dejetos e secreções. A alimentação deve ser protegida de possíveis contaminações e em casos de carnívoros, a carne deve sofrer cocção a 66°C, durante um tempo mínimo de 30 minutos (SWARTZBERG e REMINGTON, 1975), para a destruição de possíveis cistos. A limpeza constante das instalações onde se localizam os animais de experimentação, evita o aparecimento de artrópodes, que podem eventualmente veicular formas infectantes não só de *Toxoplasma*, como de fungos, bactérias e outros parasitos.

Já os animais capturados devem ser examinados sorologicamente e até que comprovada suas condições de saúde, devem ser mantidos isolados de outros animais.

TERAPÊUTICA DA TOXOPLASMOSE

Seja sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametazina ou sulfonamida, na dose de 60 mg por quilo corpóreo, dividida em 4 a 6 vezes ao dia, combinada com pirimetamina na dose de 0,5 a 1,0 mg por quilo de peso, é usualmente a medi-

cação de escolha (FRENKEL, 1982). A pirimetamina (Darapim - Burroughs Wellcome) potencia em pelo menos 8 vezes a ação das sulfas. Tal tratamento deve perdurar pelo menos 40 dias (AMATO NETO, 1976), podendo causar efeitos colaterais evidenciáveis pela presença de leucopenia e trombocitopenia. Tal efeito pode ser suprimido pela ministração de ácido fólico e levedura (FAYER, 1981).

Entretanto, tal tratamento é substituído por espiramicina (Rovanicina), clindamicina ou rifampicina, em gestantes, devido ao efeito teratogênico da pirimetamina, devendo-se entretanto, observar mais cuidadosamente o efeito protetor de tais antibióticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMATO NETO, V. Tratamento e profilaxia da Toxoplasmose. *Ars. Curandi*, 9:48-54, 1976.
- ARAÚJO, F. G. & NASCIMENTO, E. Parasitemia pelo *Trypanosoma cruzi* em camundongos cronicamente infectados com *Toxoplasma gondii*. Programa integrado de doenças endêmicas. Resumo dos trabalhos do período 1974/1978. Brasília, CNPq - 1982.
- ARAÚJO, F. G.; ROSEMBERG, L. T. & REMINGTON, J. S. Experimental *Toxoplasma gondii* infection in mice: the role of the fifth component of complement. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 149:800-4, 1975.
- BARUZZI, R. G. Toxoplasmose: história natural e níveis de prevenção. *Ars. Curandi*, 9:6-31, 1976.
- BERENZO, A.; DE LALLA, F.; CAVALLINI-SAMPIERE, L.; BECHELLI, G. & CAVALLINI, F. Prevalence of toxoplasmosis among domestic and wild animal in the area of Siena, Italy. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 18:391-4, 1969.
- BEVERLEY, J. K. A. Congenital transmission of toxoplasmosis through successive generation of mice. *Nature*, 183:1348-9, 1959.
- & WATSON, W. A. Prevention of experimental and of naturally occurring ovine abortion due to toxoplasmosis. *Vet. Rec.*, 88:39-41, 1971.
- CAVALLERO-SERVÍN, A. Malformaciones congenitas en *Gallus gallus* provocadas por *Toxoplasma gondii*. *Rev. Inv. Salud. Publ. México*, 34:87-94, 1974.
- CARINI, A. Infection spontanee du pigeon et du chien due au *Toxoplasma cuniculi*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 4:518-9, 1911.
- & MIGLIANO, L. Sur un toxoplasma du cabaye (*Toxoplasma caviae* n. sp.) *Bull. Soc. Path. Exot.*, 9:435-6, 1916.

- CHIARI, C. de A.; KAVINSKY, L. & LIMA, J. D. Lesões oculares em gatos domésticos com Toxoplasmose. **Arq. Esc. Vet. UFMG.**, 26: 357-61, 1974.
- CORRÊA, F. M. A.; SALATA, E. & OLIVEIRA, M. R. *Toxoplasma gondii*: Diagnóstico pela imunofluorescência indireta em suínos no Estado de São Paulo, Brasil. **Arq. Inst. Biol. São Paulo**, 45:209-12, 1978.
- CORREA, W. M. Toxoplasmose espontânea em canários. **Biológico**, 23: 95-8, 1957.
- COWEN, D. & WOLF, A. Experimental congenital toxoplasmosis. IV. Genital and secondary lesions in the mouse infected with *Toxoplasma* by the vaginal route. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.**, 10: 1-15, 1942.
- DEANE, M. P. Estudos sobre a transmissão do *Toxoplasma gondii* II. Notas sobre a transmissão experimental pelo carrapato *Ambliomma cajennense*. **Rev. Bras. Malariol. Doenç. Trop.**, 10:551-5, 1958.
- DELASCIO, D. Toxoplasmose congênita experimental no cobaio. **Rev. Paul. Med.**, 40:150, 1952.
- DUBEY, J. P. Distribution of *Toxoplasma gondii* in the tissues of infected cats. I. Isolation in mice. **Trop. Geogr. Med.**, 19:199-205, 1967.
- Persistence of *Toxoplasma gondii* in the tissues of chronically infected cats. **J. Parasit.**, 63:156-7, 1977.
- & SHARMA, S. P. Prolonged excretion of *Toxoplasma gondii* in semen of goats. **Am. J. Vet. Res.**, 41:794-5, 1980.
- EICHENWALD, H. Experimental toxoplasmosis. I. Transmission of the infection in utero and through the milk of lactating female mice. **Am. J. Dis. Child.**, 76:307-15, 1948.
- FAYER, R. Toxoplasmosis Update and Public Health Implications. **Can. Vet. J.**, 22:344-52, 1981.
- FERGUSON, D. J. P.; HUBCHISON, W. N. & SIIM, J. C. The effect of endo-enteric development of *Toxoplasma gondii* on the ultrastructure of epithelial cells of the small intestine of infected cats. **Acta Path. Microbiol. Scand.**, 84:189-95, 1976.
- FERNANDES, W. & BARBOSA, W. Toxoplasmose. Notas sobre sua ocorrência em animais domésticos em Goiânia. **Rev. Pat. Trop.**, 1:259-65, 1972.
- FRENKEL, J. K. Host, strain and treatment variation as factors in the pathogenesis of toxoplasmosis. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, 2:390-416, 1953.
- . Effects of cortisone, total body irradiation, and nitrogen mustard on chronic, latent toxoplasmosis. **Am. J. Pathol.**, 33:618-9, 1957.

- . Attempted transmission of *Toxoplasma* with arthropods. **Excerpta Med. Int. Cong. Series**, 91:190, 1965.
- FRENKEL, J. K. Common questions on toxoplasmosis. Veterinary, medical, and public health considerations. **Vet. Med.**, 77:1188-96, 1982.
- GUIMARÃES, F. N. & LAGE, H. A. Produção irregular e inconstante de oocistos pela minitração de cistos de *Toxoplasma gondii* (NICOLLE & MANCEAUX, 1909), em gatos. **Mem. Inst. Osw. Cruz**, 71:157-67, 1973.
- HARTLEY, W. J. & MOYLE, G. Observations on an outbreak of ovine congenital toxoplasmosis. **Aust. Vet. J.**, 44:105-7, 1968.
- HAY, J.; HUTCHISON, W. M.; LEE, W. R. & SIIM, J. C. Cataract in mice congenitally infected with *Toxoplasma gondii*. **Ann. Trop. Med. Paras.**, 75:455-7, 1981.
- HENRY, L. & BEVERLEY, J. K. A. Experimental toxoplasmic myocarditis and myocarditis in mice. **Br. J. Exp. Path.**, 50:230-8, 1969.
- . Toxoplasmosis in rats and guineapigs. **J. Comp. Path.**, 87:97-102, 1977.
- HUTCHISON, W. M. Experimental transmission of *Toxoplasma gondii*. **Nature**, 206:961-2, 1965.
- . The nematode transmission of *Toxoplasma gondii*. **Trans. Roy Soc. Trop. Med. Hyg.**, 61:80-9, 1967.
- JACOBS, L. New knowledge of *Toxoplasma* and Toxoplasmosis. **Adv. Paras.**, 11:631-69, 1973.
- . & MELTON, M. L. Toxoplasmosis in chickens. **J. Paras.**, 52:1158-62, 1966.
- . REMINGTON, J. S. & MELTON, M. L. A survey of meat samples from swine, cattle, and sheep for the presence of encysted *Toxoplasma*, **J. Paras.**, 46:23-8, 1960.
- JANKU, J. Pathogenesis and pathologic anatomy of coloboma of the macula lutea in an eye of normal dimensions and in a microphthalmic eye with parasites in the retina. **Cas. Lek. Cesk.**, 61:1021-52, 1923.
- KATSUBE, Y.; HAGIWARA, T.; MIYAKAWA, H.; MUTUO, T. & IMAIZUMI, K. Studies on toxoplasmosis. Distribution of *Toxoplasma* in the organs of cat and dog cases of latent infection occurring naturally. **Jap. J. Med. Sc. Biol.**, 22:319-26, 1969.

- LEVINE, W. D. - Apud FRENKEL, J. K. Toxoplasmosis: Parasite life cycle, pathology, and immunology - In HAMMOND, D. M. & LONG, P. L. *The Coccidia - Eimeria, Isospora, Toxoplasma and Related Genera*. University Park Press - Baltimore - London, 1973.
- LINDBERG., R. E. & FRENKEL, J. K. Toxoplasmosis in nude mice. *J. Paras.*, 63:219-21, 1977.
- MARTIN, S. L. & DONOVAN., E. F. Toxoplasmosis and hemobartonellosis. In: Canine Medicine - 1st Cat Cott Ed. **Am. Vet. Publ. Inc.** California, 1968.
- MAYER, H. Investigaciones sobre toxoplasmosis. **Bol. Of. San. Panam.**, 58:485-97, 1965.
- MELLO & CARINI - Apud BARUZZI, R. G. Toxoplasmoze: história natural e níveis de prevenção. **Ars. Curandi**, 9:6-31, 1976.
- MILLER, N. L.; FRENKEL, J. K. & DUBEY, J. P. Oral infections with *Toxoplasma* cysts and oocysts in felines, other mammals, and in birds. *J. Paras.*, 58:928-37, 1972.
- MUNDAY, B. L. Prevalence of Toxoplasmosis in Tasmanian meat animals. **Austr. Vet. J.**, 51:315-6, 1975.
- NERY-GUIMARÃES, F. & FRENKEN, A. J. Toxoplasmoze em primatas não humanos. II. Tentativa de infecções experimentais em *Macacca mulatta*, *Cebus apella* e *Callitrix jacchus*; e pesquisa de anticorpos em várias espécies de platyrrhinus. **Mem. Inst. Osw. Cruz.** 69:97-111, 1971.
- ; ————— & CHAGAS, W. A. Toxoplasmoze em primatas não humanos. I. Infecções naturais em *Macacca mulatta* e *Cebus apella*. **Mem. Inst. Osw. Cruz.** 69:77-87, 1971.
- NICOLLE, C. & MANCEAUX, L. Sur un protozoire nouveau du *gondii*: *Toxoplasma*. **Arch. Inst. Pasteur Tunis**, 2:43-50. 1909.
- NOBREGA, P.; TRAPP, E. E. & GIOVANNONI, M. Toxoplasmoze epizootica em coelhos. I. Ação da Sulfadiazina. **Cienc. Cult.**, 4:34-5, 1952.
- . Toxoplasmoze espontânea de galinha. **Arq. Inst. Biol.**, 22:43-9, 1955.
- NOBUTO, K.; HANAKI, T.; KOIZUMI, T. & YONEMOCHI, K. Some aspects of natural infection of toxoplasmosis in pigs. **Nat. Inst. Animal Health Quarterly**, 9:136-48, 1969.
- NOZIK, R. A. & O'CONNOR. Toxoplasmosis in rabbits. **J. Am. Med. Assoc.**, 224:292, 1973.

- OLDHAM, J. N. Helminths, extoparasites and protozoa in rats and mice. - In. COTCHIN, E. & ROE, F. J. C. **Pathology of laboratory rats and mice**. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1967. cap. 20. p. 64-80.
- PANDE, P. G.; SHUKLA, R. R. & SEKARIAK, P. C. *Toxoplasma* from the eggs of the domestic fowl (*Gallus gallus*). **Science**, **133**: 648, 1961.
- PESSOA, S. B. **Parasitologia Médica** 9. ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1972, cap. 26.
- _____. & CORREA, C. Nota sobre toxoplasmas dos pássaros. **An. Paul. Med. Cir.**, **20**:103-6, 1929.
- PIPER, R. C.; COLE, C. R. & SHADDUCK, J. A. Natural and experimental ocular toxoplasmosis in animals. **Am. J. Opth.**, **69**:662-8, 1970.
- REMINGTON, J. S.; JACOBS, L. and MELTON, M. L. Congenital transmission of toxoplasmosis from other animals with acute and chronic infection. **J. Infect Dis.**, **108**:163-73, 1961.
- RIEMANN, H. P.; MEYER, M. E.; THEIS, J. H.; KELSO, G. & BEHMER, D. E. Toxoplasmosis in an infant fed unpasteurized goat milk. **J. Pediatr.**, **87**: 573-6, 1975.
- ROEVER-BONNET, H. de Mice and golden hamsters infected with an avirulent and a virulent *Toxoplasma* strain. **Trop. Geogr. Med.**, **15**:45-60, 1969.
- ROMMEL, M. - Apud FRENKEL, J. K. Toxoplasmosis: Parasite life cycle, pathology, and immunology - In HAMMOND, D. M. & LONG, P. L. **The Coccidia - Eimeria, Isospora, Toxoplasma and Related Genera**. University Park Press - Baltimore - London, 1973.
- RUCHMAN & FOWLER - Apud PESSOA, S. B. **Parasitologia Médica**. 9. ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1972, cap. 26.
- RUSSEL, R. & SCHILLING, P. W. **Temas selecionados sobre medicina de animais de laboratório** - El conejo serie de Monografias Cientificas y Técnicas, nº 4. 2ª ed. Washington, OMS, 1976.
- SAARI, K. M. & RAISAMEN, S. A. Transmission of toxoplasmosis by trophozoites. **Lancet**, **2**:1077, 1977.
- SALATA, E.; YOSHIDA, E. L. A.; PEREIRA, E. A. e CORRÊA, F. M. A Toxoplasmose em animais silvestres e domésticos da região de Botucatu, Estado de São Paulo, Brasil. **Rev. Inst. Med. Trop. S. P.**, em publicação.
- SANGIORGI - Apud BARUZZI, R. G. Toxoplasmose: história natural e níveis de prevenção. **Ars. Curandi**, **9**:6-31, 1976.

- SATO, K. K. K. & TSUNEMATSU, Y. A strain of mouse susceptible to *Toxoplasma*. *J. Paras.*, 62:714, 1976.
- SCHMIDT, S.; GALVÃO, A. B.; FERNANDES, W. J. & OLIVEIRA, R. L. Do primeiro encontro de *Toxoplasma gondii* (NICOLLE & MANCEAUX, 1909), em morcegos. *Rev. Goiana Med.*, 15:149-54, 1969.
- SILVA, J. M. L. Sobre um caso de Toxoplasmose espontânea em suínos. *Arq. Esc. Sup. Vet. UFMG.*, 12:425-8, 1959.
- SOGORB, F. S.; JAMRA, L. F. & GUIMARÃES, E. C. Toxoplasmose em animais de São Paulo, Brasil. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 19:191-4, 1977.
-
- _____; & DEANE, M. P. Toxoplasmose espontânea em animais domésticos e silvestres, em São Paulo. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 14:314-20, 1972.
-
- _____. Experimental Feline Toxoplasmosis. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 15:131-8, 1973.
- SPENCE, J. B.; BEATTIE, C. P.; FAULKNER, J.; WILSON, L. & WATSON. *Toxoplasma gondii* in the semen of rams. *Vet. Rec.*, 102:38-9, 1978.
- SPLENDORE, A. Un nuovo protozoa dei conigli incontrato nelle lesioni anatomiche d'una malattia che ricorda in molti punti il Kalazar dell'uomo. *Rev. Soc. Sci.*, 3:109-12, 1908.
- SPRINGER, L. Toxoplasmose epizootica entre pombos. *Arq. Biol.* 26:74-6, 1942.
- SWARTZBERG, J. E. & REMINGTON, J. S. Transmission of *Toxoplasma*. *Am. J. Dis. Child.*, 129:777-9, 1975.
- VAINISIS, S. J. & CAMPBELL, L. H. Ocular toxoplasmosis in cats. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 154:141-52, 1969.
- WALLACE, G. D. Isolation of *Toxoplasma gondii* from the faces of naturally infected cats. *J. Infect. Dis.*, 124:227-8, 1971.
- WATSON, W. A. & BEVERLEY, J. K. A. Ovine abortion due to experimental toxoplasmosis. *Vet. Rec.*, 94:2-5, 1971.
- WILDER, H. C. *Toxoplasma* chorioretinitis in adults. *Arch. Ophthal.*, 48:126-36, 1952.
- WOKE, P. A.; JACOBS, L.; JONES, F. E. & MELTON, M. L. Experimental results on possible arthropod transmission of Toxoplasmosis. *J. Paras.*, 39:523-32, 1953.
- WORK, K. Isolation of *Toxoplasma gondii* from the flesh of sheep, swine, and cattle. *Acta Path. Microb. Scand.*, 71:296-306, 1967.