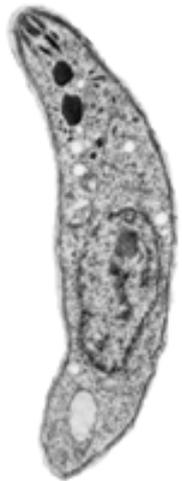
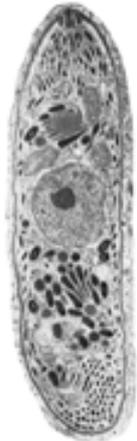


Filo Apicomplexa, continuação da aula anterior.....

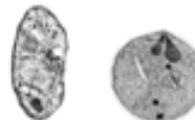
Lankestrella (Aves e anfíbios)



Isospora (Cachorro e gato)



Babesia (Gado)



Toxoplasma

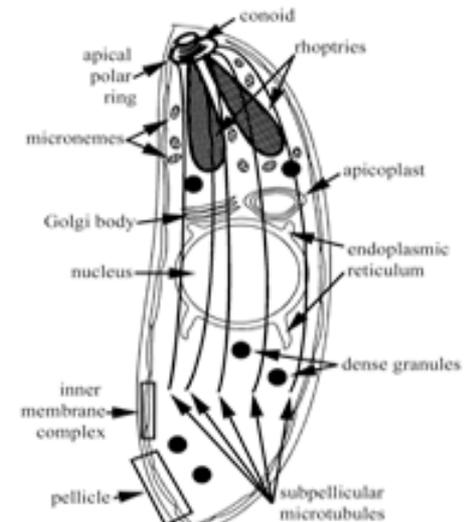
Eimeria

Sarcocystis Plasmodium

(Gado e galinha)

(Ungulados)

1 μ

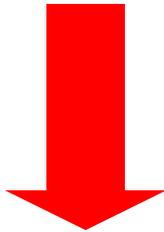


Taxonomia

Reino Filo Classe Ordem Família Gênero Espécie

Protozoa

Apicomplexa



Sporozoa (Sub.classe Coccidia)

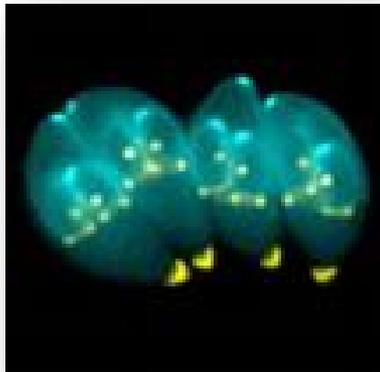
Eucoccidiida

Sarcocystidae

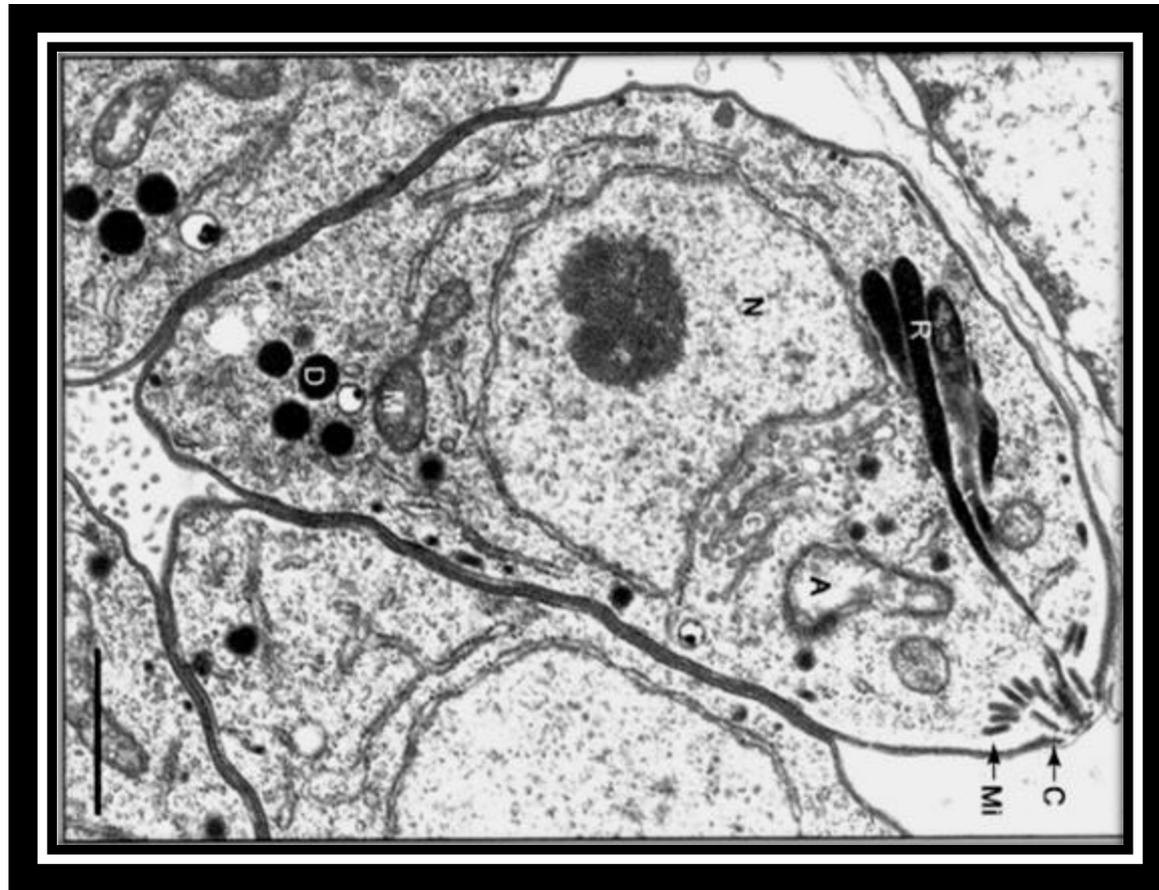
Toxoplasma

T. gondii

Caracterizados pela presença de um **complexo apical** em algum dos estágios do seu ciclo de vida



Patogenia da Toxoplasmose



Patogenia da toxoplasmose

1) Histórico

2) Biologia do Parasita

3) Aspectos Clínicos

4) Mecanismos de Patogênese

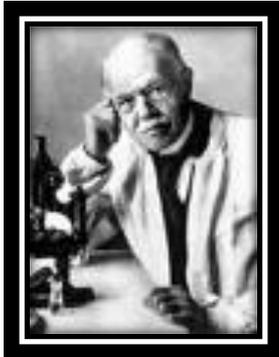
5) Epidemiologia

6) Diagnóstico & Tratamento

7) Prevenção & Controle

Toxoplasma gondii

- Primeiramente isolado na Tunísia em 1908



Charles Nicolle
(1866-1936)

Louis Hubert Manceaux
(1865-1943)



Alfonso Splendore
(1871-1953)



Brasil

- Em 1923 a **transmissão congênita** foi descrita, e um teste diagnóstico estabelecido por A. Sabin e H. Feldmann
- Em 1956 foi postulado que a infecção seria por **ingestão de carne crua** infectada com cistos, comprovado em 1965.
- O ciclo de vida completo foi descoberto somente em 1970.



Ctenodactylus gondi

Roedor do Norte da África
denominado "gundi"

Conceitos gerais

Toxoplasmose é uma antropozoonose cosmopolita, causada pelo protozoário *Toxoplasma gondi*, parasita intracelular obrigatório pertencente à classe dos esporozoários. Sua classificação é a seguinte: filo Protozoa, sub-filo Apicomplexa, classe Sporozoa, família Sarcocystidae, sub-família Toxoplasmatinae, gênero *Toxoplasma*, espécie *T. gondii*.

O nome genérico *Toxoplasma* (toxon = arco, plasma = forma) é decorrente de sua forma crescente (ou em arco) da fase mais comumente observada. Apresenta morfologia múltipla, dependendo do hábitat e do estágio evolutivo e suas formas infectantes durante o ciclo biológico são taquizoítos, bradizoítos e esporozoítos.

O gato e outros felinos são os hospedeiros definitivos e o homem e os outros animais são os hospedeiros intermediários. Apresenta quadro clínico variado, desde infecção assintomática a manifestações sistêmicas extremamente graves como toxoplasmose febril aguda, ocular, neonatal e linfadenite toxoplásmica. As formas mais graves da doença são encontradas em pacientes cujo sistema imunológico esteja deprimido como recém-nascidos, os receptores de órgãos, indivíduos em tratamento quimioterápico e aqueles infectados com HIV.

Toxoplasmosis

Toxoplasmosis is caused by a single-celled parasite — *Toxoplasma gondii*.

The parasite is found throughout the world, but it is particularly prevalent in the United States, where more than 60 million people are infected.

Of those who are infected, few have symptoms because a healthy immune system usually prevents the parasite from causing illness. However, pregnant women and individuals who have compromised immune systems are at high risk.

Members of the cat family are the only known definitive hosts for the sexual stages of *T. gondii* and are therefore the main reservoirs of infection. Cats become infected with *T. gondii* by carnivorousness. After tissue cysts or oocysts are ingested by the cat, viable organisms are released and invade epithelial cells of the small intestine, where they undergo an asexual cycle followed by a sexual cycle and then form oocysts, which are excreted.

The unsporulated oocyst takes 1–5 days after excretion to sporulate (become infective). Although cats shed oocysts for only 1–2 weeks, large numbers can be shed. Oocysts can survive in the environment for several months and are remarkably resistant to disinfectants, freezing and drying, but they are killed by heating to 70°C for 10 minutes.

Human infection occurs in several ways: ingestion of undercooked, infected meat that contains *T. gondii* cysts; ingestion of oocysts from faecally contaminated hands or food; organ transplantation or blood transfusion from infected humans; transplacental transmission from an infected mother; or accidental inoculation with tachyzoites.

Patogenia da toxoplasmose

1) Histórico

2) Biologia do Parasita

3) Aspectos Clínicos

4) Mecanismos de Patogênese

5) Epidemiologia

6) Diagnóstico & Tratamento

7) Prevenção & Controle

Ciclo de Vida

**Hospedeiro definitivo
(felídeos)**

Reprodução sexuada (Gametogonia)
e assexuada (Esquizogonia)

Epitélio intestinal

**Ciclo de vida
Heteroxênico**

Hospedeiro intermediário

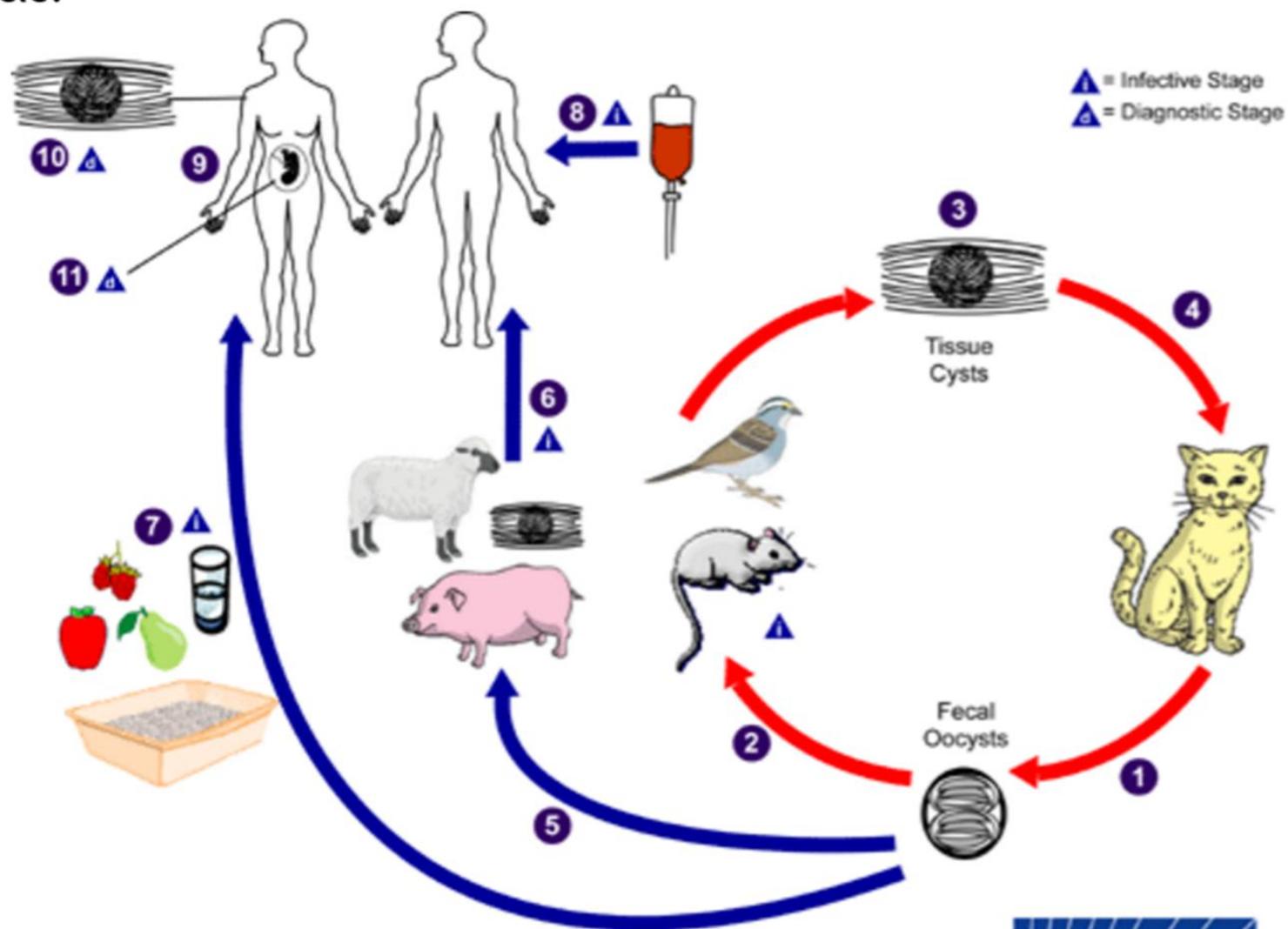
(outros mamíferos, aves e homem)

Reprodução assexuada (Esquizogonia)

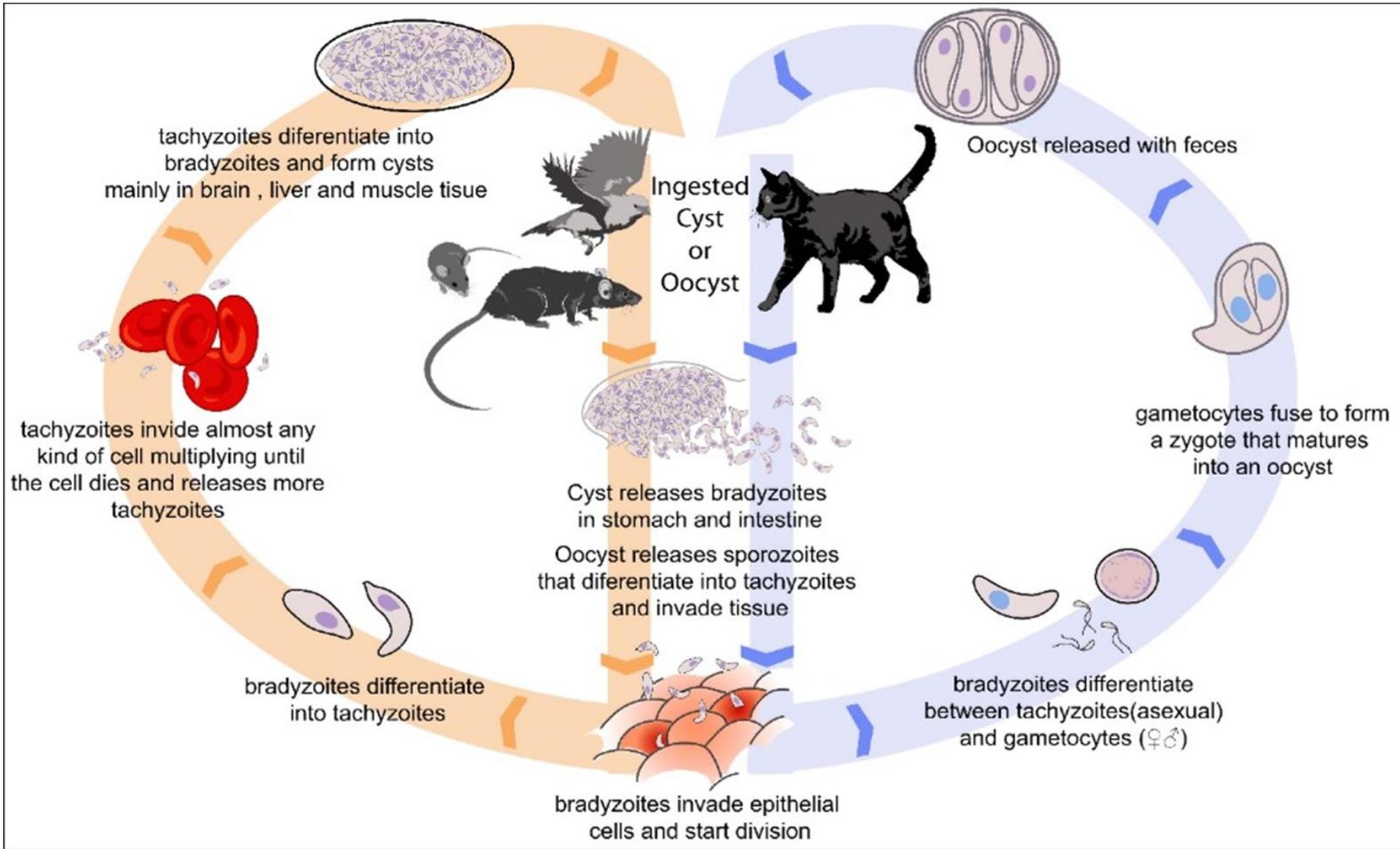
Linfonodos e outros tecidos

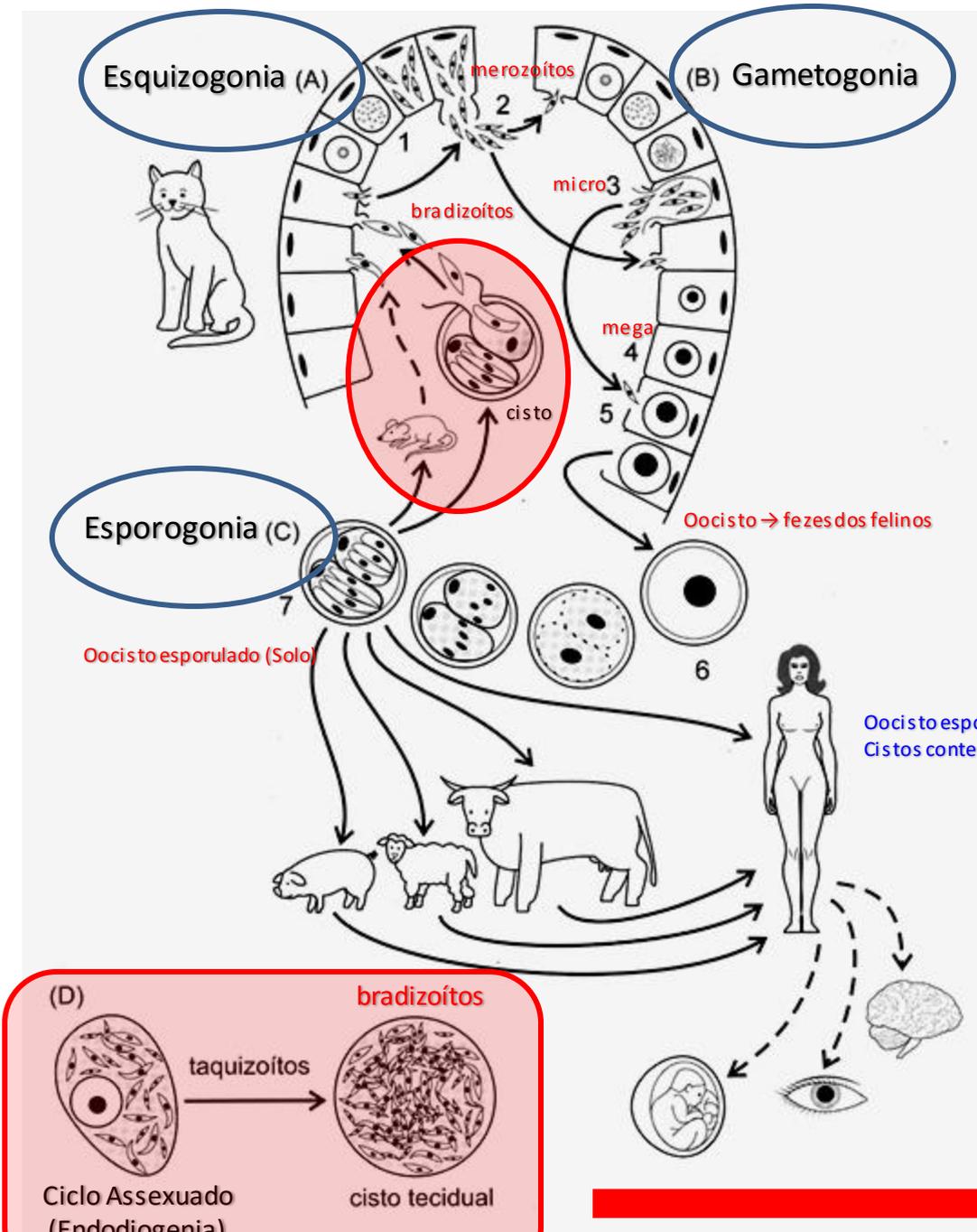
*"O parasita sofre então um processo conhecido como esquizogonia (o núcleo divide-se sem divisão da membrana), dando origem a uma estrutura conhecida como **esquizonte** (ou criptozoíta)".*

Life Cycle:



T. gondii lifecycle





1. Esquizonte
2. Merozoíto
3. Microgametócitos
4. Macrogametócitos
5. Fusão de gametas
6. Oocisto (Não esporulado – fezes)
7. Oocisto esporulado (Forma infectante)

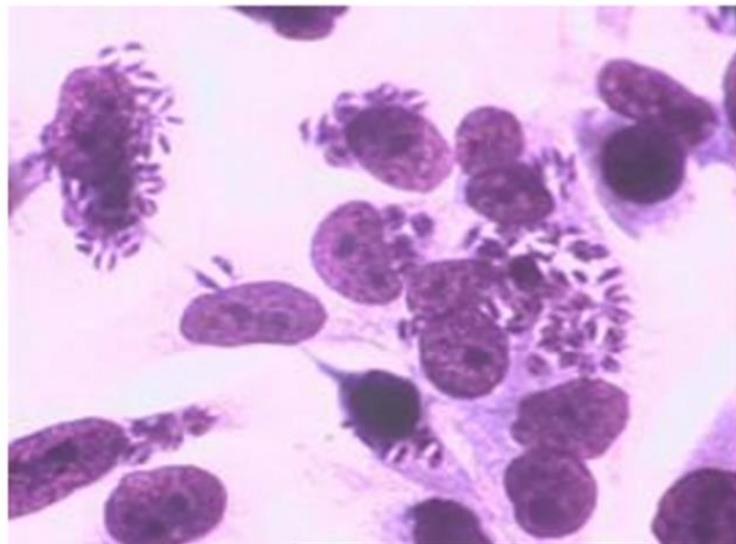
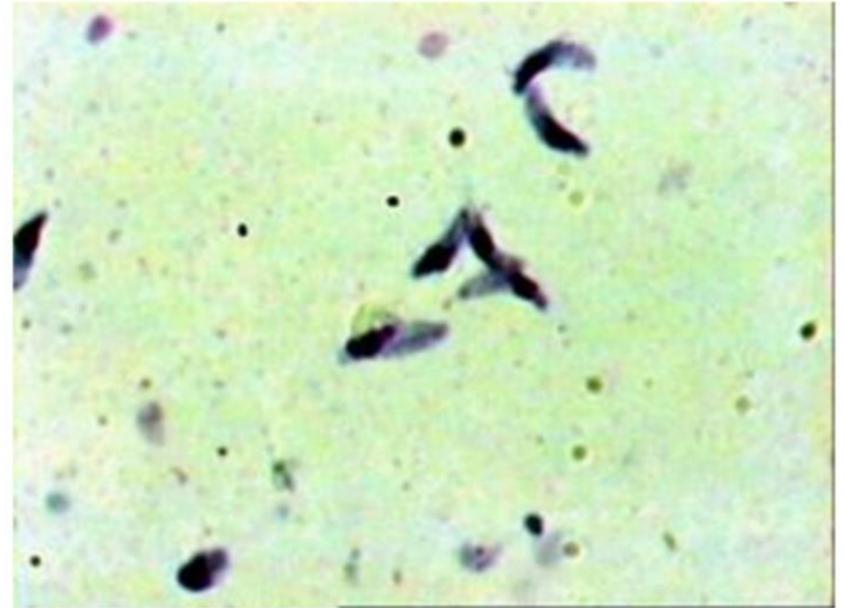
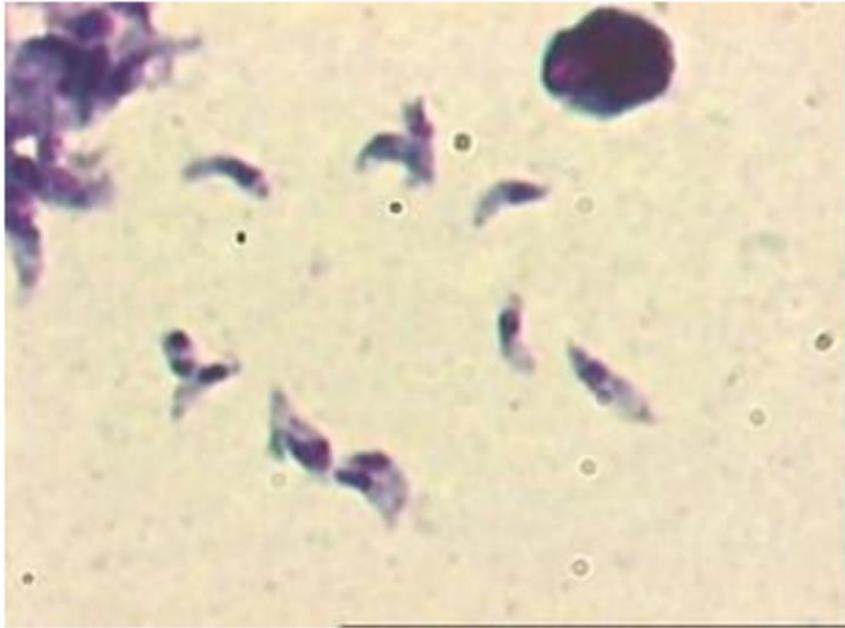
Endodiogenia = processo de reprodução assexuada que resulta na formação de duas células filhas no interior de uma célula mãe que posteriormente se degenera.



Taquizoíto

O taquizoíto é a forma proliferativa encontrada na fase aguda da infecção. Apresenta-se em forma de arco, de banana, ou meia-lua, ovóide ou piriforme, com uma extremidade arredondada e outra afilada. Mede aproximadamente dois por seis micrômetros de diâmetro. Quando corado pelo método de Giemsa e possível a observação de um núcleo central arredondado, de cor vermelha e um citoplasma azulado. Os taquizoítos são metabolicamente ativos e podem se proliferar em todos os tipos celulares nucleares de mamíferos. Eles penetram ativamente nas células, por meio de endocitose, e são encontrados dentro de vacúolos parasitóforos em células hepáticas, nervosas, musculares, submucosas e pulmonares acometidas. Trata-se de uma forma móvel que se multiplica rapidamente por um processo denominado endodiogenia. Multiplicações sucessivas originam cistos celulares e a infecção torna-se latente. Os taquizoítos constituem o estágio patogênico do *Toxoplasma gondii*; Na fase aguda da infecção, os taquizoítos multiplicam-se nos vacúolos parasitóforos de quatro em quatro ou de seis em seis horas, originando rosetas. A grande quantidade de taquizoítos no citoplasma promove o rompimento da célula e a liberação de muitas dessas formas, as quais são fagocitadas ou passam a invadir outras células. Os taquizoítos não são a forma de resistência e são facilmente destruídos pela ação do suco gástrico

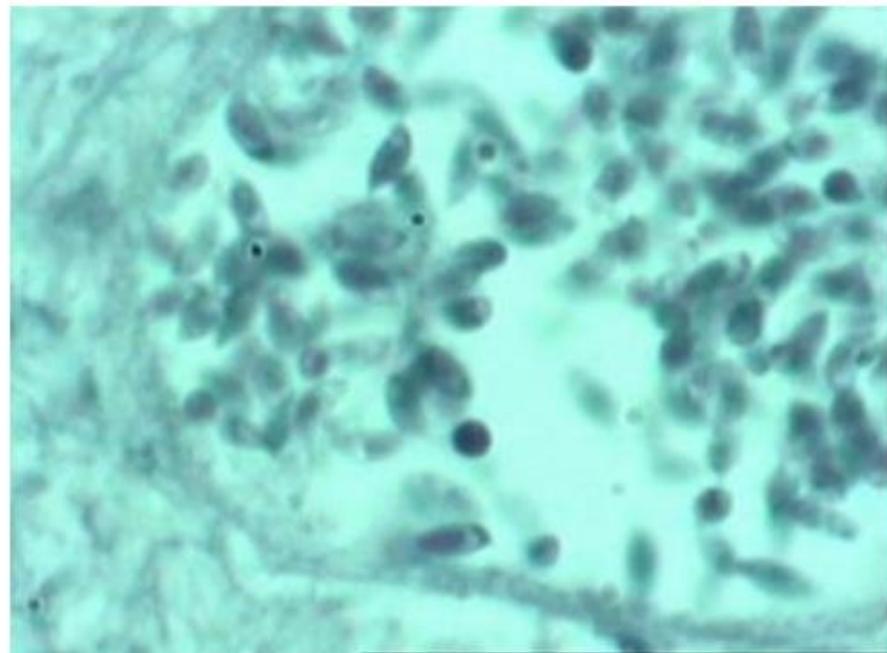
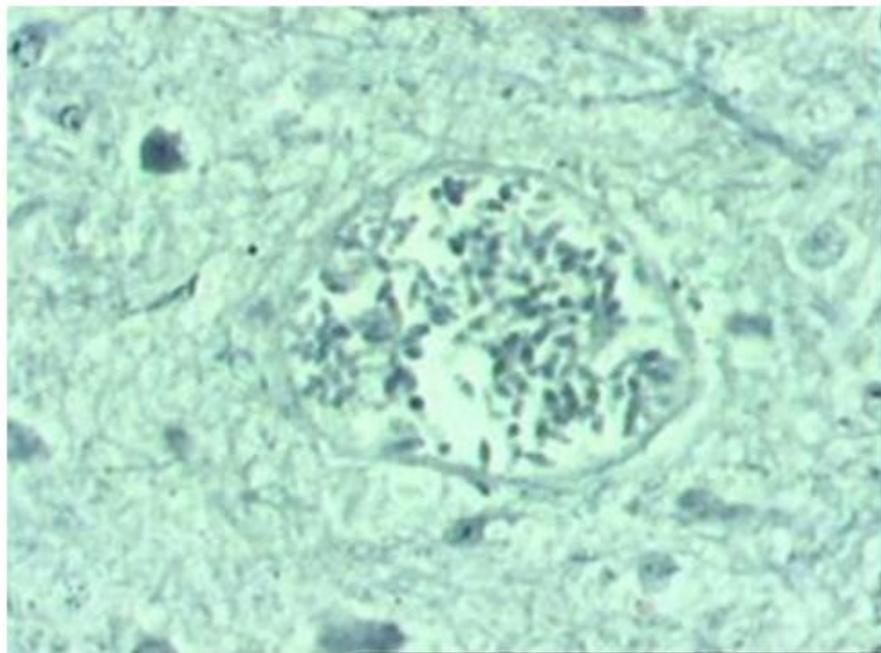
Taquizoítos (trofozoítos)



Bradizoíto

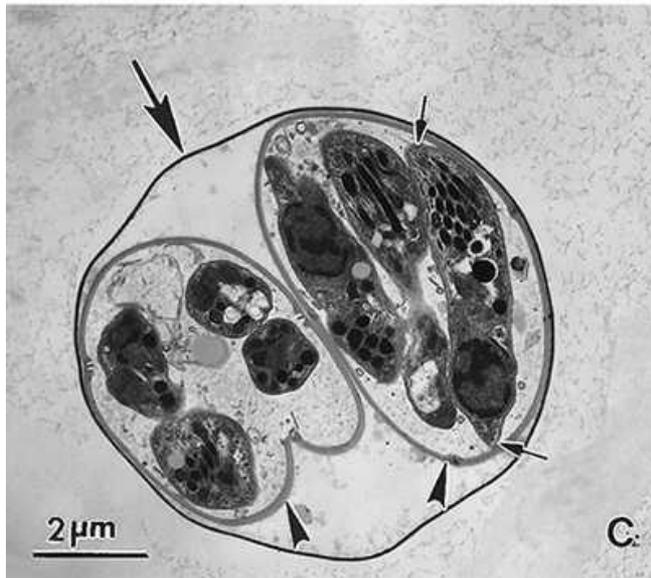
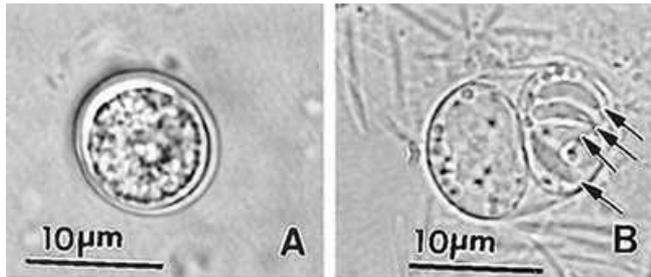
O bradizoíto, também denominado cistozoíto, é uma forma semelhante ao taquizoíto, diferenciando-se pelo número de organelas e pela presença de algumas proteínas específicas. Os bradizoítos encontram-se no interior dos vacúolos parasitóforos de uma célula, cuja membrana forma a cápsula do cisto tecidual. São as formas encontradas em vários tecidos durante a fase crônica, podendo ser encontradas também em menor quantidade nas fases agudas da infecção. Centenas de bradizoítos estão presentes no interior de um cisto, o qual é formado a partir da secreção de uma espessa membrana própria ao redor do parasita, em resposta à imunidade do hospedeiro e outros fatores. O bradizoíto é metabolicamente inativo, multiplica-se lentamente no interior do cisto, o que mantém a latência da infecção. Os bradizoítos são muito mais resistentes e podem permanecer viáveis nos tecidos por vários anos. O tamanho e a forma do cisto formados dependem do tipo de célula infectada e do número de bradizoítos em seu interior, mas geralmente são arredondados e podem atingir de dez a 200 micrômetros. Os cistos podem ser encontrados em vários tecidos, principalmente nos miócitos e nos neurônios.

Bradizoíto (cistos teciduais)



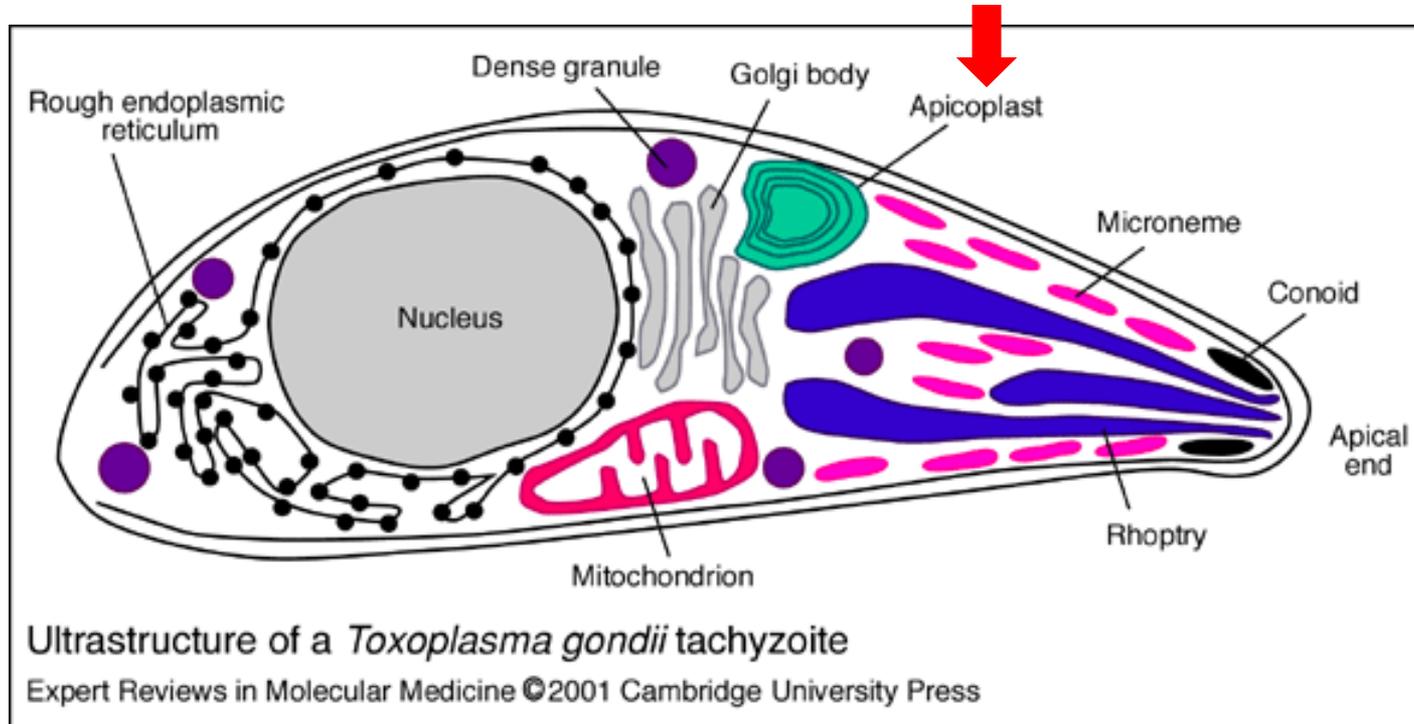
Oocisto

O oocisto é a forma de resistência produzida nas células intestinais dos felídeos e eliminada junto com as fezes de tais animais. O oocisto é esférico, apresenta uma parede dupla resistente e mede em torno de 12,5 a 11,0 micrômetros. No meio ambiente, após esporulação, apresentam dois esporocistos, cada um com quatro esporozoítos.



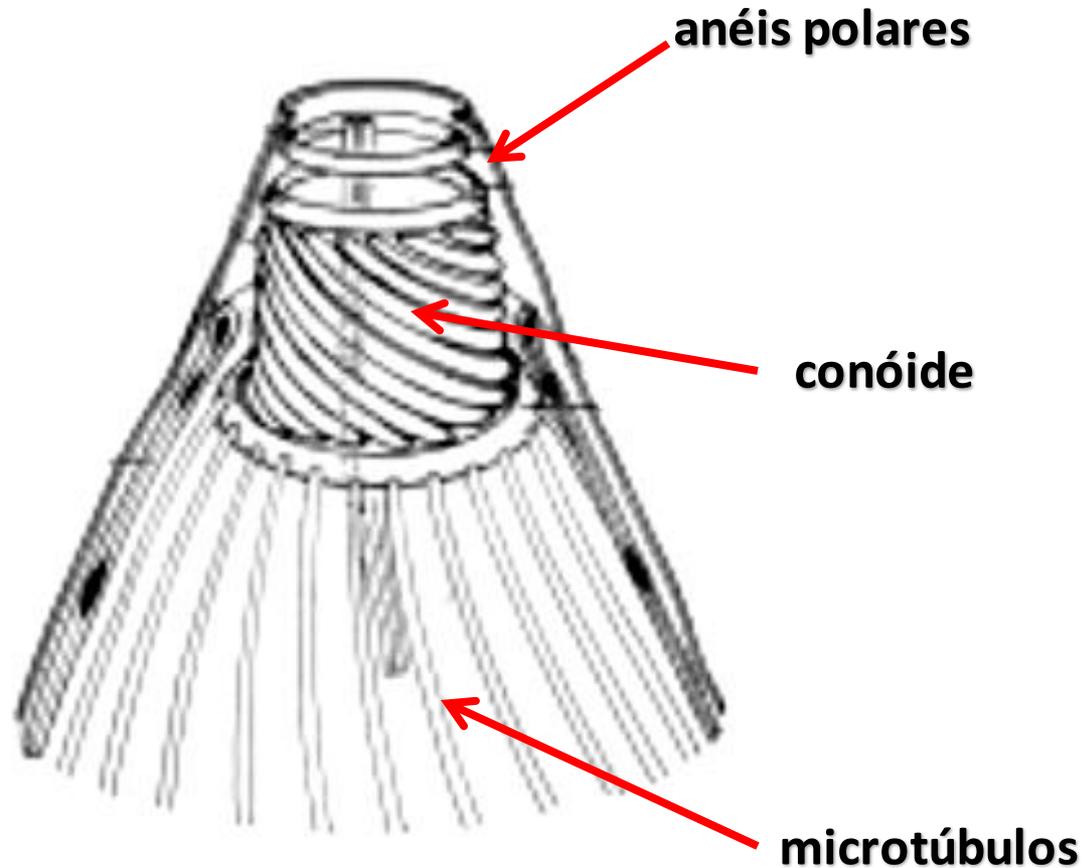
Filo Apicomplexa

Genoma circular (vestígio de cloroplasto)



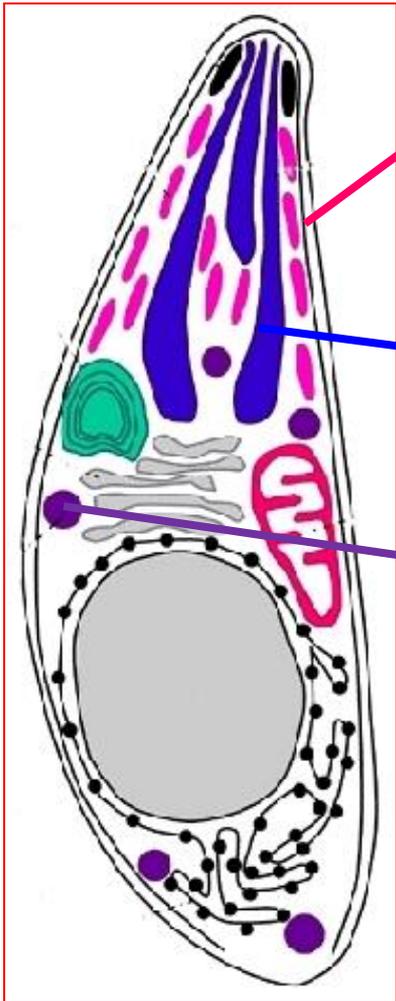
Complexo apical: conóide, anel polar (dois), microtúbulos, roptrias, micronemas e grânulos densos

Complexo apical

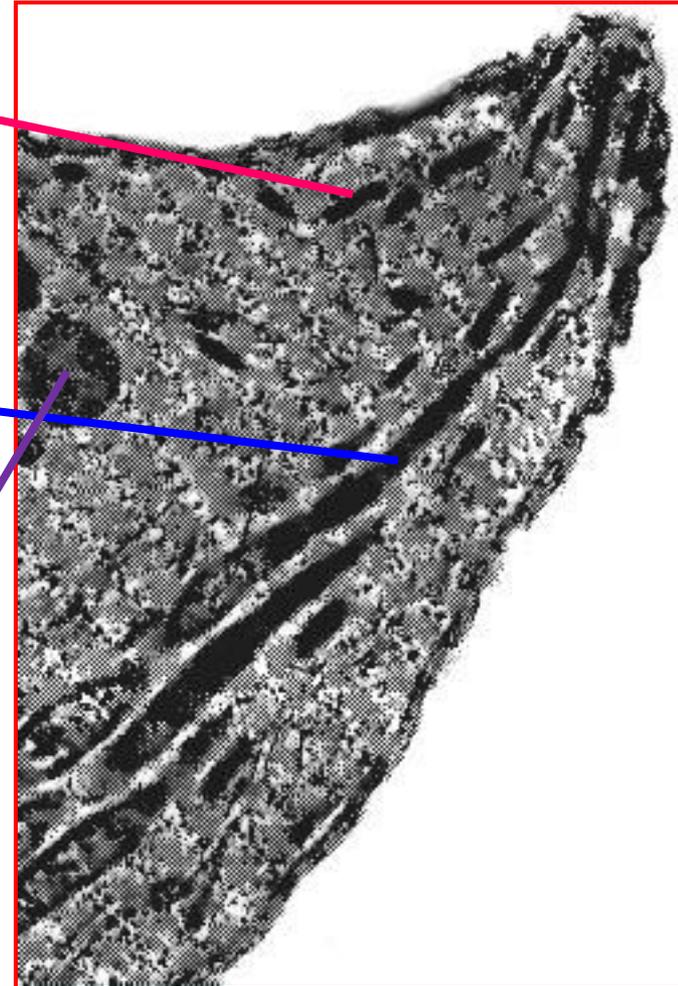


- **função estrutural e motilidade da célula**

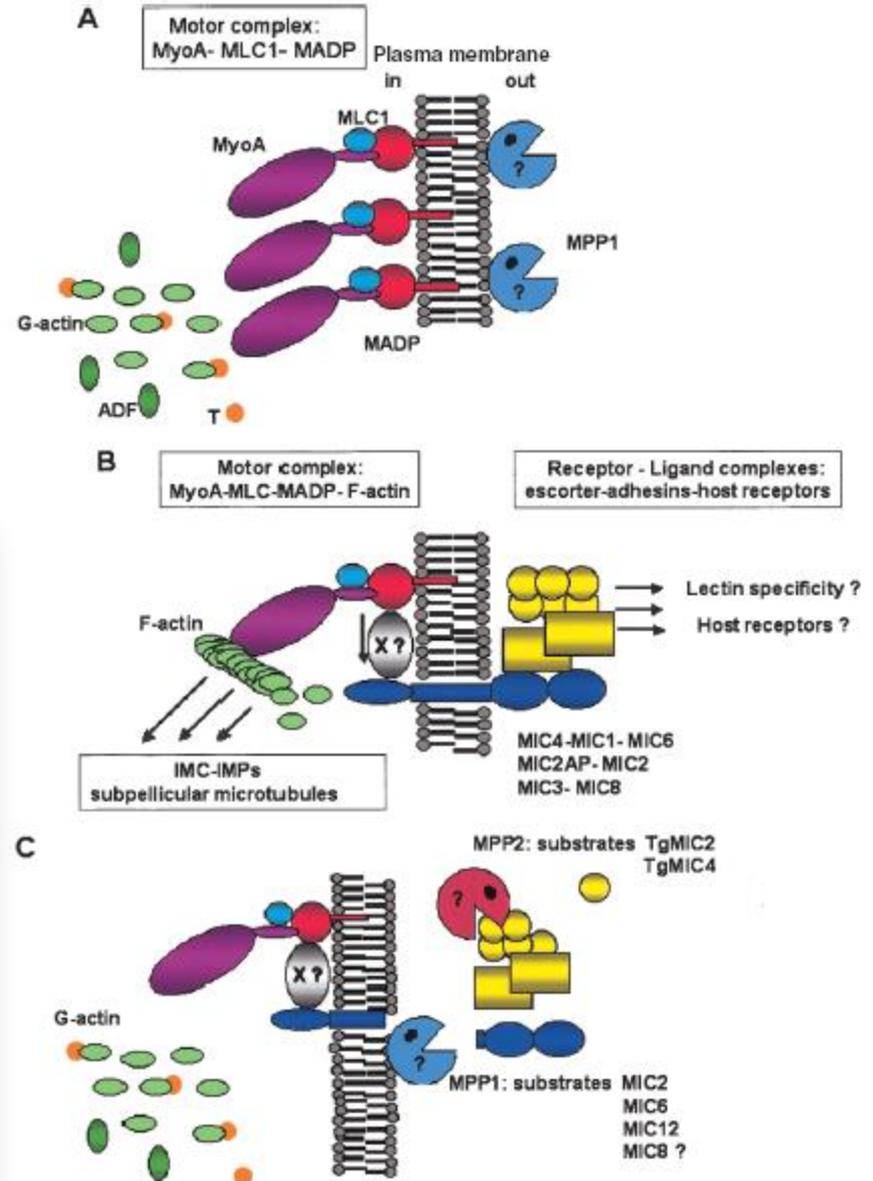
Complexo apical



- **Micronemas**
reconhecimento e adesão inicial
- **Roptrias**
penetração
- **Grânulos densos**
remodelamento da membrana do vacúolo



A **locomoção** e **invasão** é ativa e depende de um “motor” actina-miosina e proteínas parecidas com trombospodina na superfície



Model for gliding motility and the formation and dissolution of the ‘glideosome’. (Opitz e Soldati, 2002)

Penetração

Meio intracelular

5.vacúolo parasitóforo

4.membrana célula hospedeira

Revestimento com proteínas do micronema (inibição da fusão dos lisossomas)

2.adesão

3.penetração

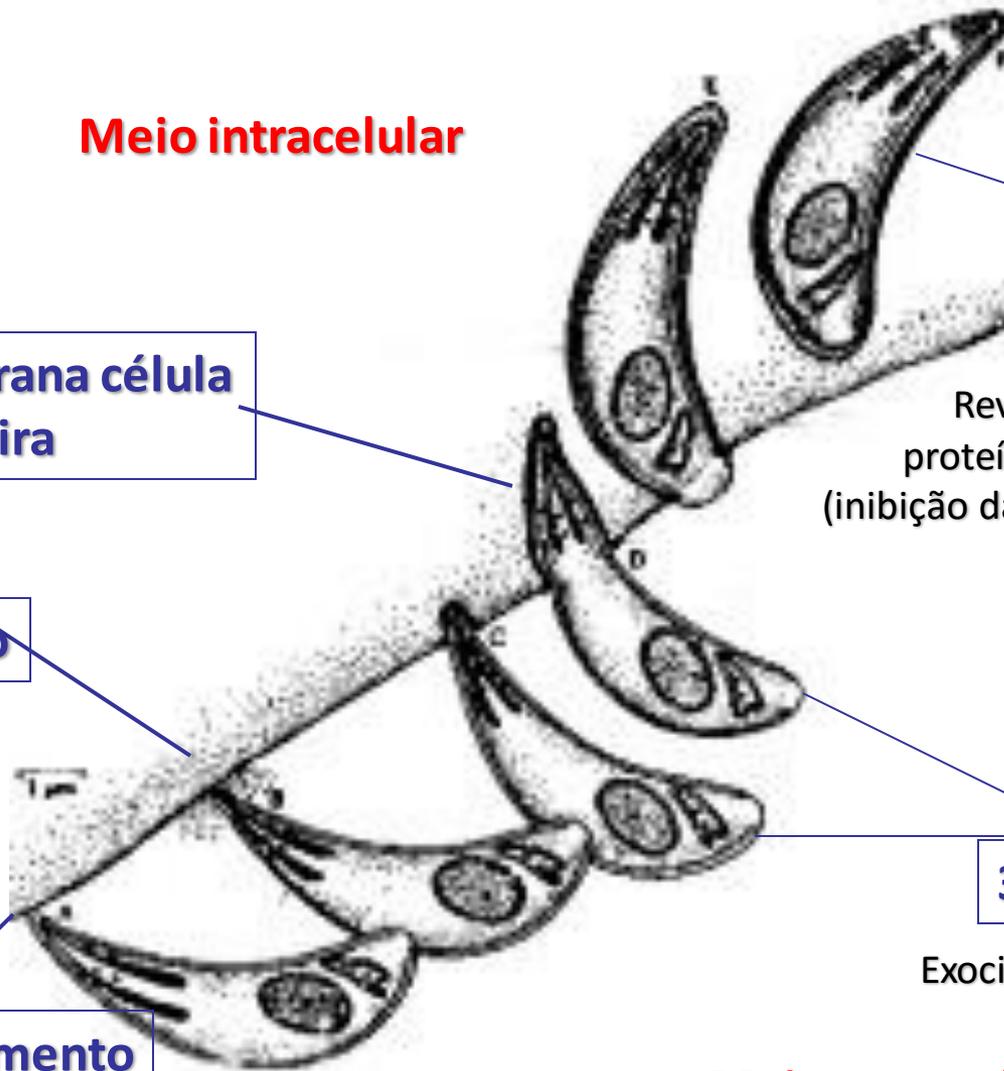
Exocitose do conteúdo das roptrias

1. reconhecimento

Revestimento com

Laminina + receptor p/ laminina

Meio extracelular



Taquizoítos:

SAG1

SAG3

Bradizoítos:

SAG2c

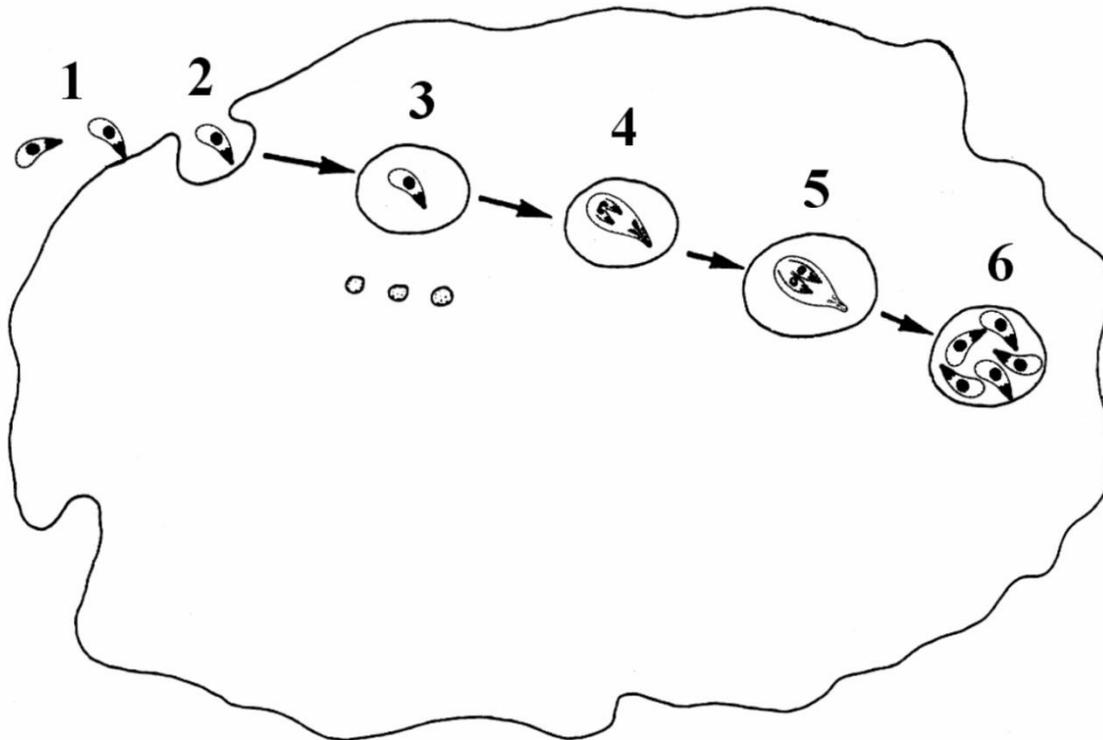
SAG2d

SAG3

SAG4

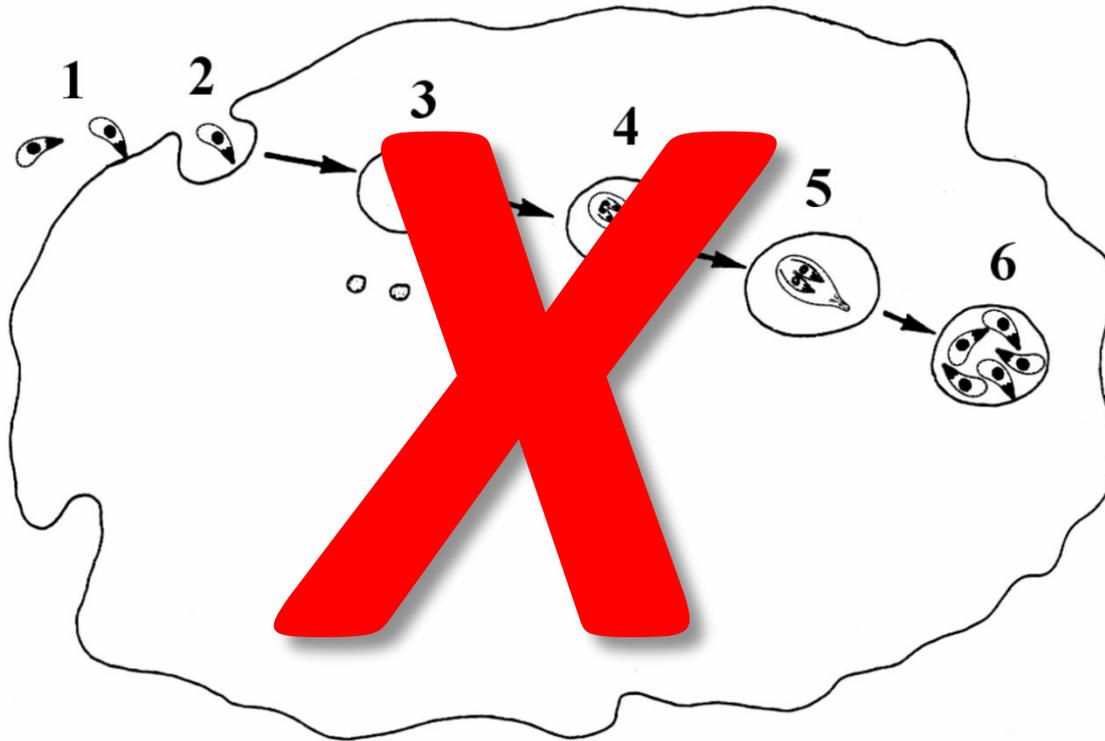
Toxoplasma impede a fusão de lisossomos ao vacúolo parasitóforo

“Provavelmente devido a proteínas do micronema”



Semelhante: *Mycobacterium*, *Listeria*, *Salmonella*, *Legionella* e *Chlamydia*,

Opsonização por anticorpos ou proteínas do complemento



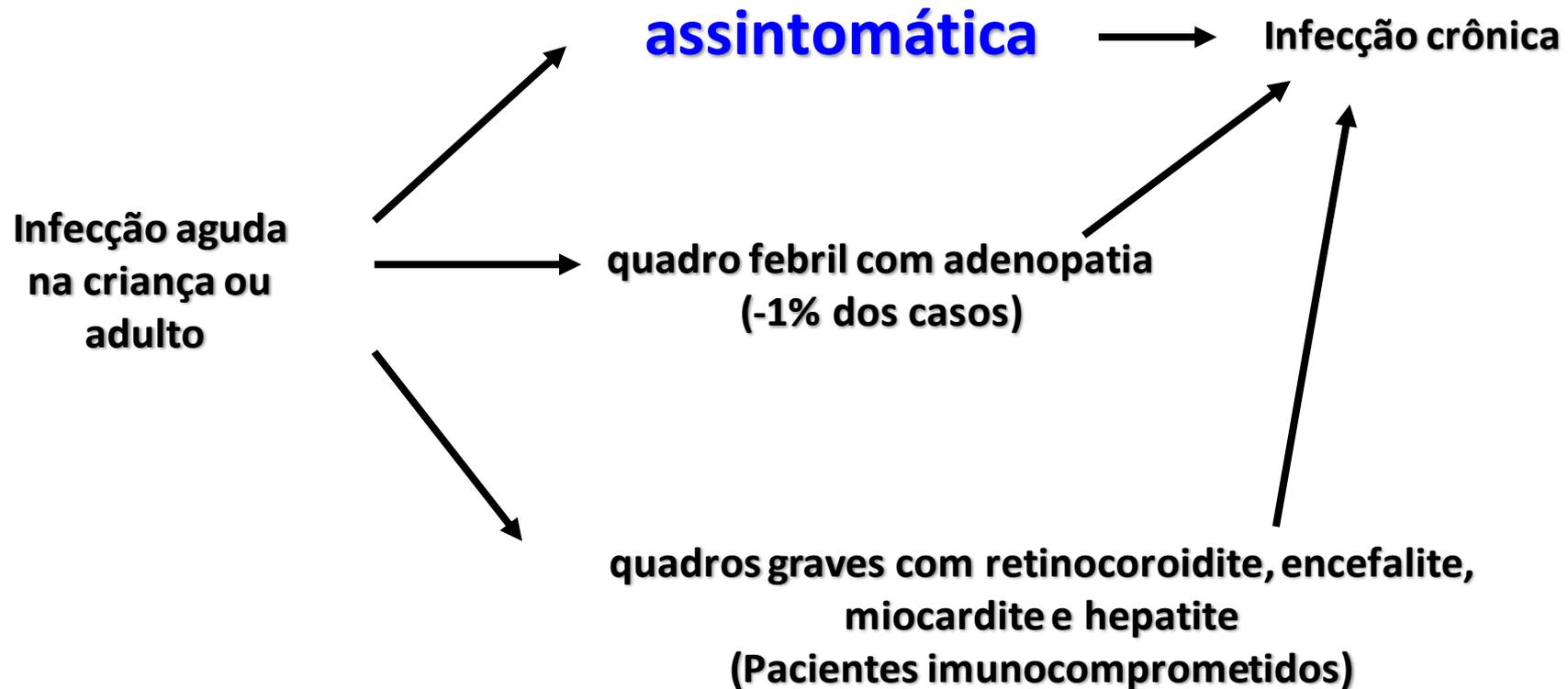
Semelhante: *Mycobacterium*, *Listeria*, *Salmonella*, *Legionella* e *Chlamydia*,

Patogenia da toxoplasmose

- 1) Histórico
- 2) Biologia do Parasita
- 3) Aspectos Clínicos**
- 4) Mecanismos de Patogênese
- 5) Epidemiologia
- 6) Diagnóstico & Tratamento
- 7) Prevenção & Controle

Aspectos clínicos

Depende da cepa do parasito, sistema imune do hospedeiro e modo de infecção



Toxoplasmose congênita

Uma das formas mais graves da doença com sintomas variados:

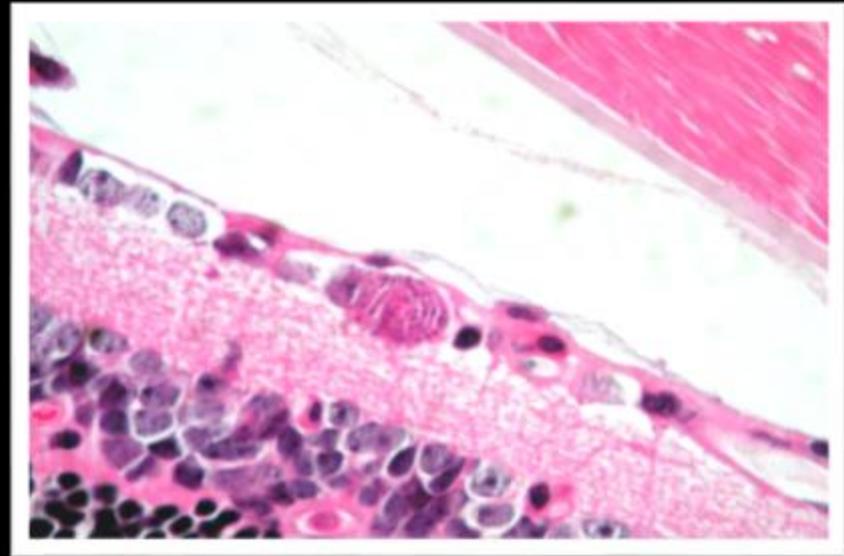
-**Primeiro trimestre** – chance 10x maior de aborto.

-**Segundo trimestre** – aborto, nascimento prematuro com ou sem sequelas.

-**Terceiro trimestre**- A criança pode nascer normal e apresentar sintomas posteriores.

Grande número de casos fatais.

Sintomas da Toxoplasmose congênita



Coriorretinite (90%)

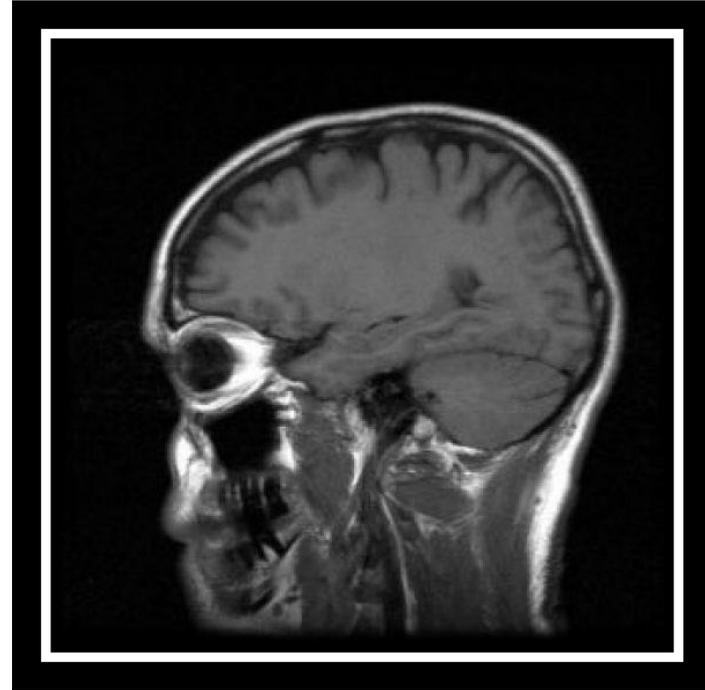
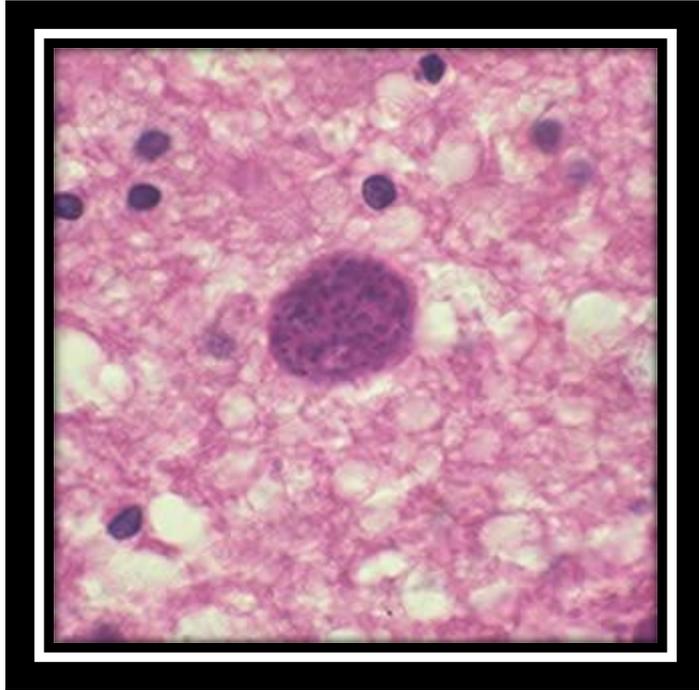


- Calcificações cerebrais (69%)
- Perturbações neurológicas (60%)
- Alterações do volume craniano -
micro ou macrocefalia (50%)

Patogenia da toxoplasmose

- 1) Histórico
- 2) Biologia do Parasita
- 3) Aspectos Clínicos
- 4) Mecanismos de Patogênese**
- 5) Epidemiologia
- 6) Diagnóstico & Tratamento
- 7) Prevenção & Controle

Mecanismos de patogênese



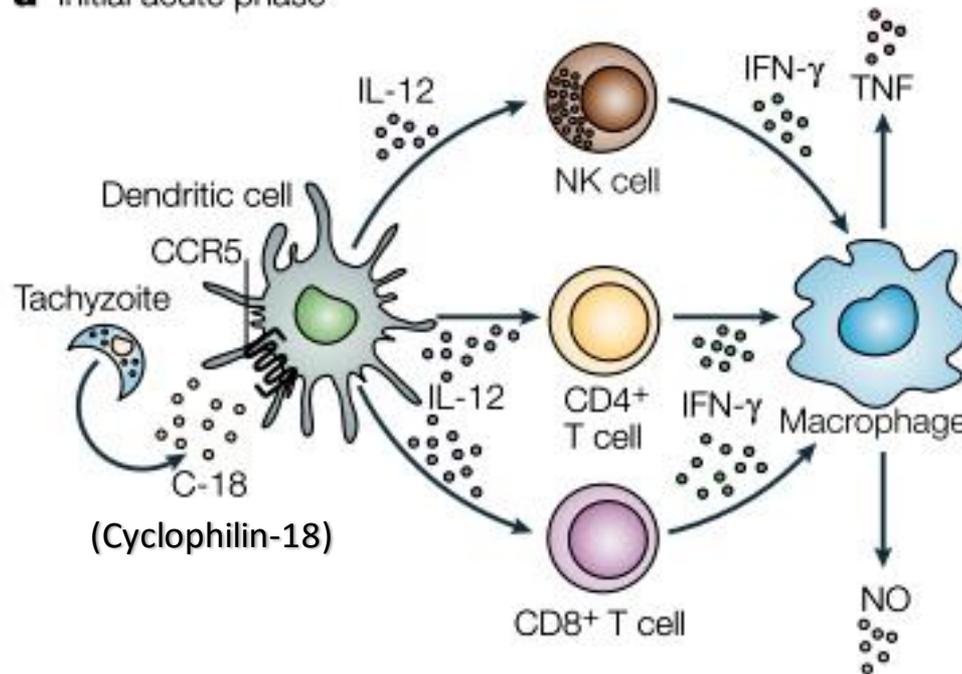
Bradizoítos alojados em cisto em célula do SNC

O que leva o **desligamento do** estágio replicativo de **taquizoítos**, permitindo a sobrevivência do hospedeiro?

Resposta imune celular à infecção por *T. gondii*

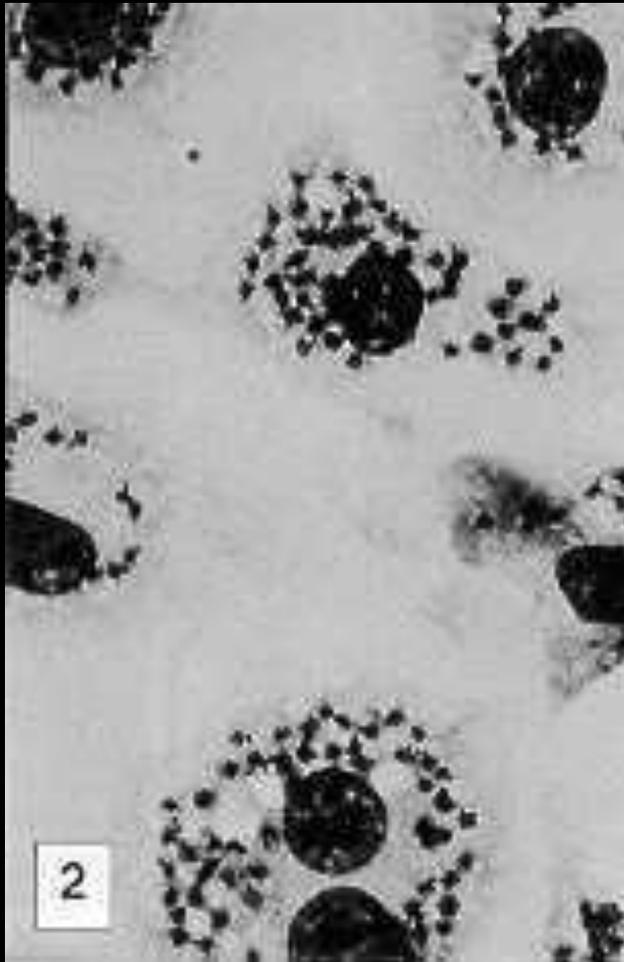
Por causa de sua virulência intrínseca, *T. gondii* induz uma potente resposta imune mediada por célula dependente de **interleucina 12 (IL-12)**.

a Initial acute phase



As **células dendríticas** (DCs) tem um papel principal no início da resposta de **resistência** do hospedeiro desencadeada por IL-12.

O superóxido (O_2^-) e o óxido nítrico (NO) são capazes de destruir parasitas dentro dos macrófagos.



- $IFN\gamma$

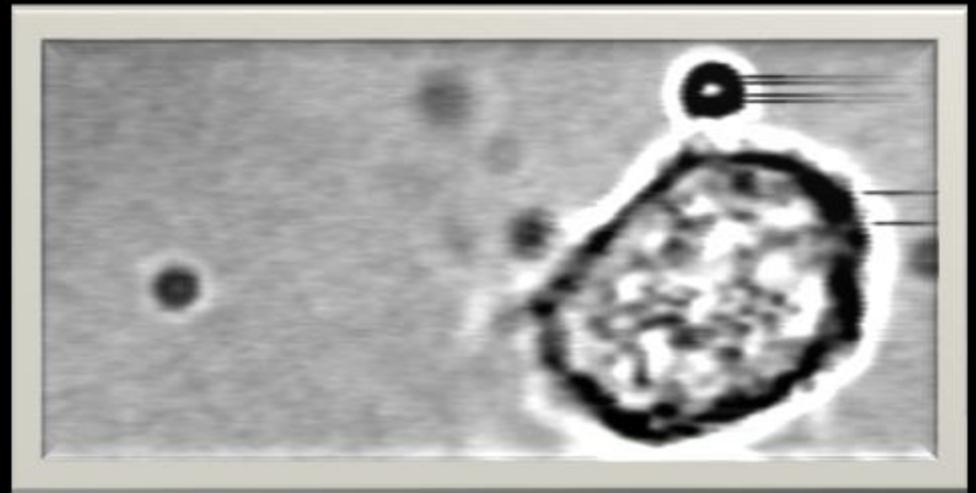


+ $IFN\gamma$

Resposta imune celular à infecção por *T. gondii*

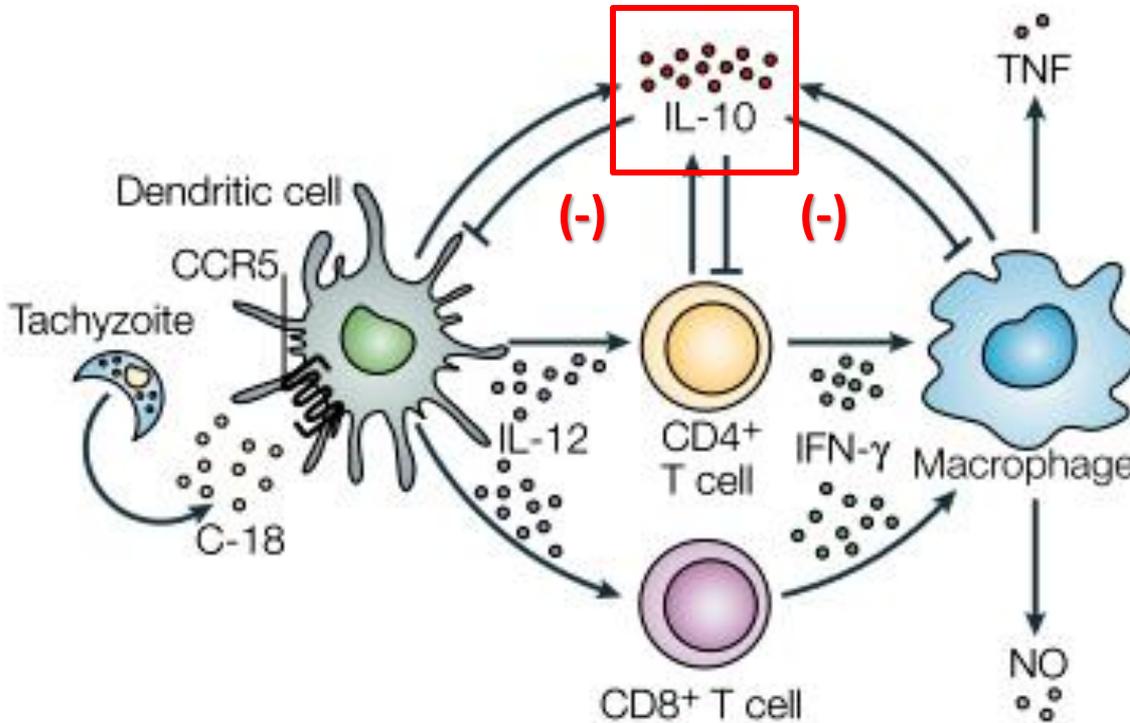


- IFN γ



+ IFN γ

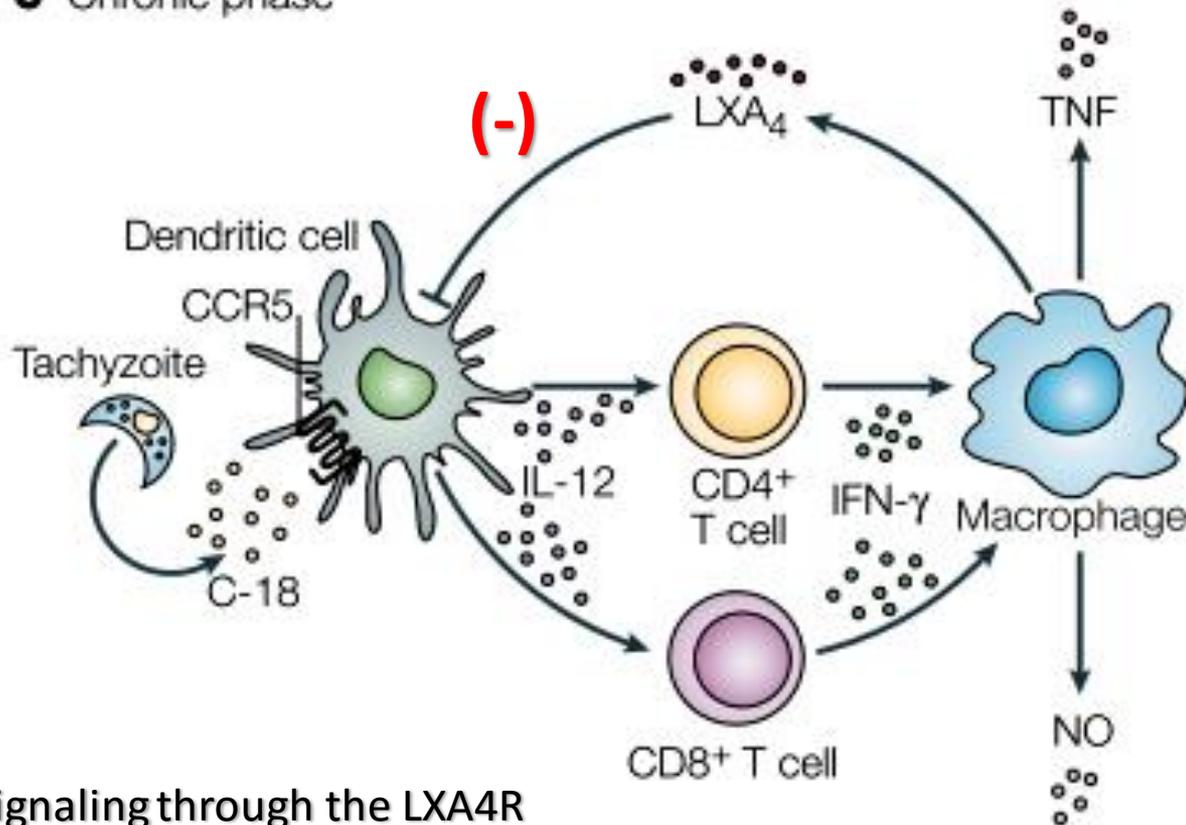
b Mid-to-late acute phase



Os efeitos potenciais da ativação do sistema imune na fase aguda são controlados pela produção de IL10

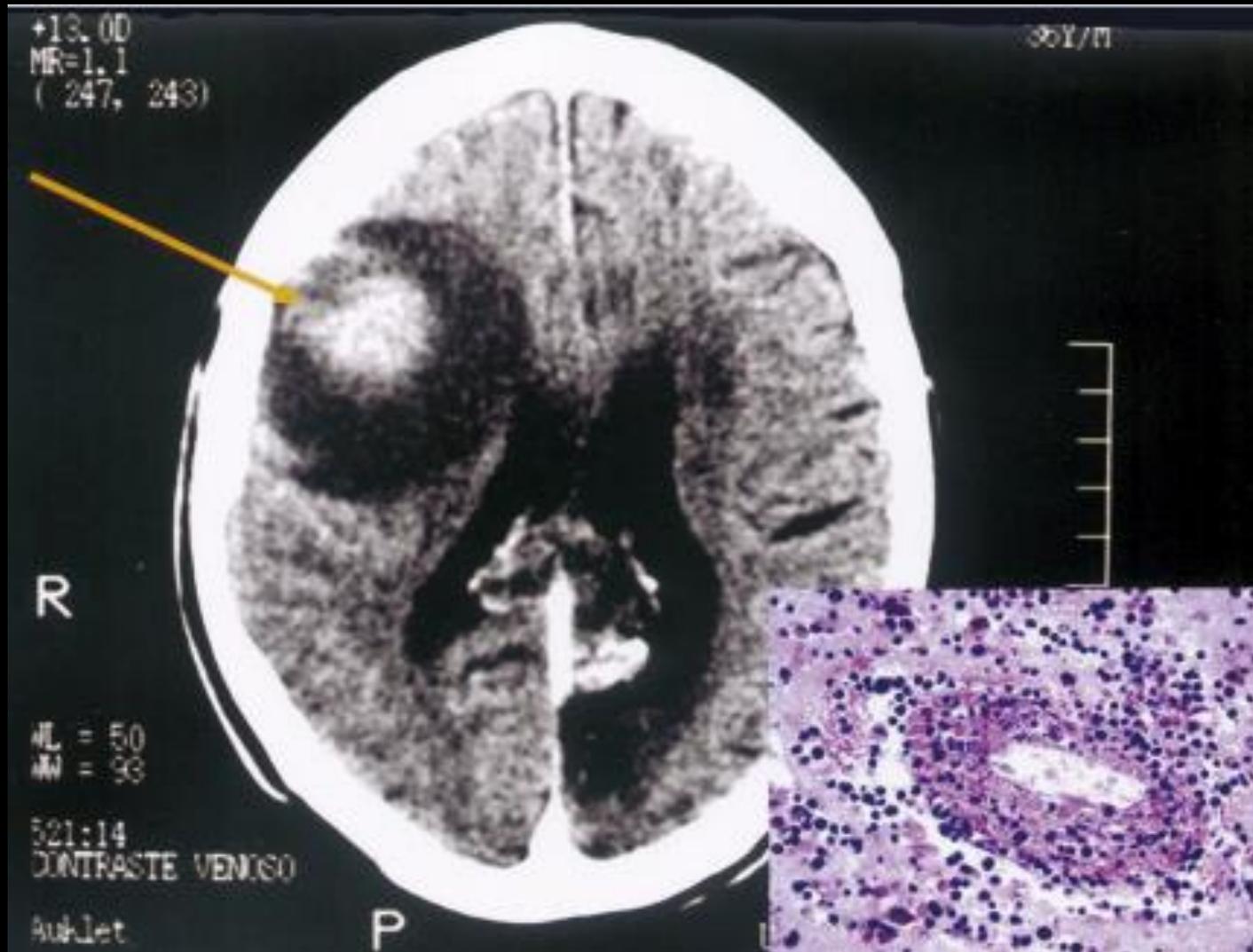
IL10 → LXA₄ (Lipoxin A₄)

c Chronic phase

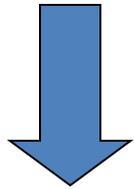


Lipoxin signaling through the LXA₄R inhibits [chemotaxis](#), [transmigration](#), superoxide generation and [NF- \$\kappa\$ B](#) activation.

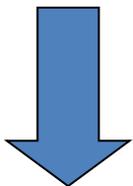
- Em **imuno-suprimidos** infecções latentes são reativadas e levam em 25-50% dos casos a encefalite (**90% letal se não tratado**), convulsões, efeitos neurologicos, as vezes miocardite.



**predominância da resposta
do tipo TH2**

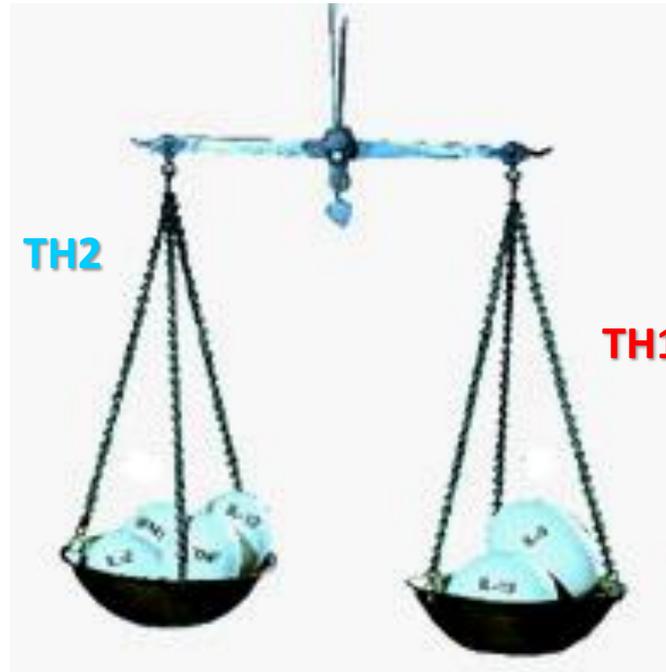


**IL-10
TGF β**

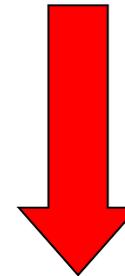


“Replicação”

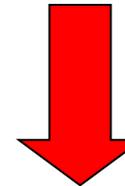
***Taquizoítos
Ruptura dos cistos***



**expressão mais acentuada de
citocinas do tipo TH1**



**IFN γ
TNF α**



“Controle”

***Bradizoítos (Cistos)
Infecção crônica***

Epidemiologia

- Parasita quase perfeito: Aprox. 70% dos seres humanos tiveram contato com *T. gondii*
- Alta incidência em países com hábitos de comer carne crua: França 96%, Alemanha 70%, no Brasil, 50-80% (L. Rey)
- Gatos domésticos são uma fonte importante de oocistos: **2-20 milhões de oocistos** por gato infectado são eliminados diariamente! A infecção do gato pode durar até um ano.
- Esporadicamente ocorrem contaminações com oocistos pela água que podem levar a epidemias locais

Município do PR tem surto de toxoplasmose

CURITIBA - Um surto de toxoplasmose assusta a população de Santa Isabel do Ivaí, cidade de 9,3 mil habitantes, a 580 quilômetros de Curitiba. A Secretaria da Saúde confirmou 65 casos da doença e há pelo menos 70 suspeitos aguardando resultados de exames. Entre casos confirmados estão os de três mulheres grávidas. Ainda não há uma conclusão sobre como o protozoário *Toxoplasma gondii*, causador da infecção, propagou-se entre a população.

anterior

▶ Secretaria vai distribuir remédios por Sedex

próxima

▶ Arqueólogos encontram obietos

7 dias mais tarde...

Transmissão - A água consumida na cidade vem sendo apontada como uma das principais suspeitas de ter transmitido o parasita à população. Os técnicos acreditam que a água - o município tem sistema próprio de distribuição, independente do sistema estadual - foi contaminada pelas fezes de uma gata, que vivia próximo de um dos reservatórios. A secretaria está oferecendo R\$ 100 para quem conseguir capturá-la. "Para as análises que estamos fazendo, ela é importante", disse a secretária.

O parasita que causa toxoplasmose usa os animais como hospedeiro, sobretudo os gatos. Além da água, a doença pode ser transmitida por alimentos crus, como carnes e verduras.

Patogenia da toxoplasmose

- 1) Histórico
- 2) Biologia do Parasita
- 3) Aspectos Clínicos
- 4) Mecanismos de Patogênese
- 5) Epidemiologia
- 6) Diagnóstico & Tratamento**
- 7) Prevenção & Controle

Diagnóstico

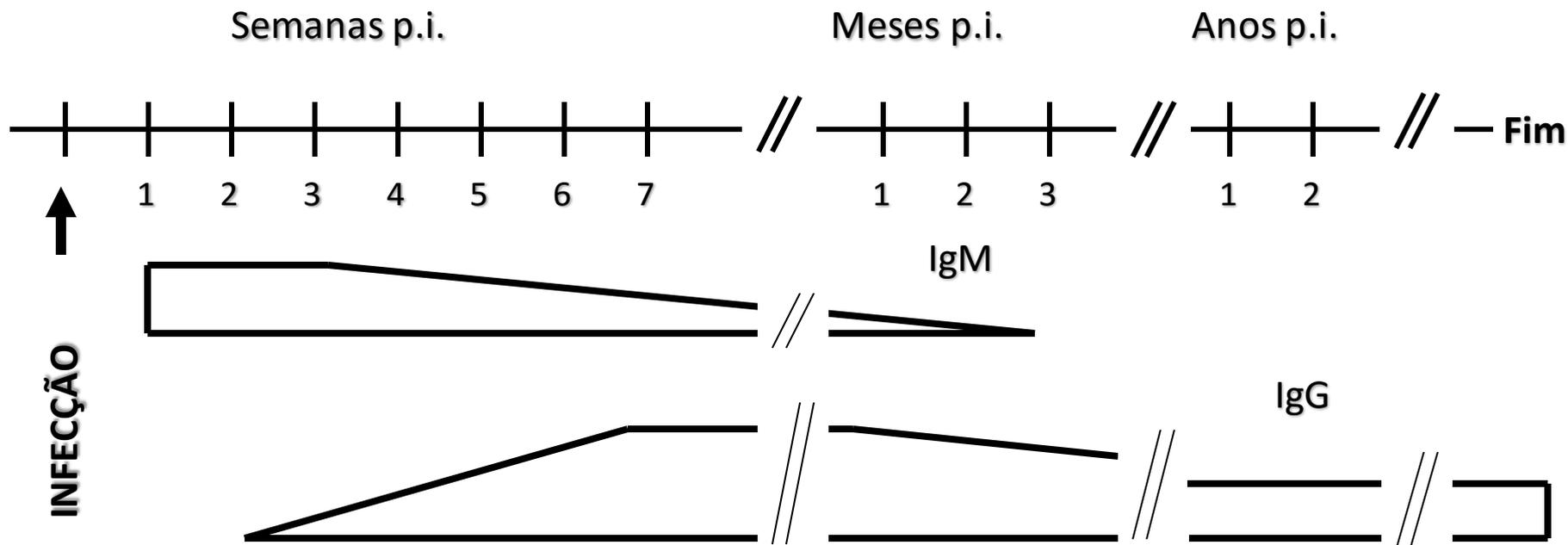
- **Diagnóstico parasitológico**

- demonstração do organismo em biópsia ou necropsia
- inoculação intraperitoneal em camundongo de biópsia de gânglio linfático, fígado ou baço
- cultura dos parasitos em fibroblastos.
- PCR para detecção de DNA ribossômico do parasito em amostras de tecido e líquido amniótico.

Diagnóstico

- **Diagnóstico sorológico**
 - detecção de anticorpos
 - IgM - fase aguda
 - IgG - fase crônica
 - ELISA, imunofluorescência e hemaglutinação

Resposta imune humoral a infecção por *T. gondii*



Perfil I: Toxoplasmose aguda: IgM elevada e IgG de baixa avidéz.

Perfil II: Transição: IgG de alta avidéz e IgM baixa ou residual.

Perfil III: Infecção latente ou crônica: IgG de alta avidéz títulos intermediários, IgM ausente.

Tratamento

- Indicado somente para casos graves e **mulheres grávidas**, a infecção de **adultos imunocompetentes** não necessita terapia
- O objetivo do tratamento é duplo:
 - Eliminar o parasita
 - Abrandar reações adversas da resposta imunológica para conter destruição de tecidos nobres

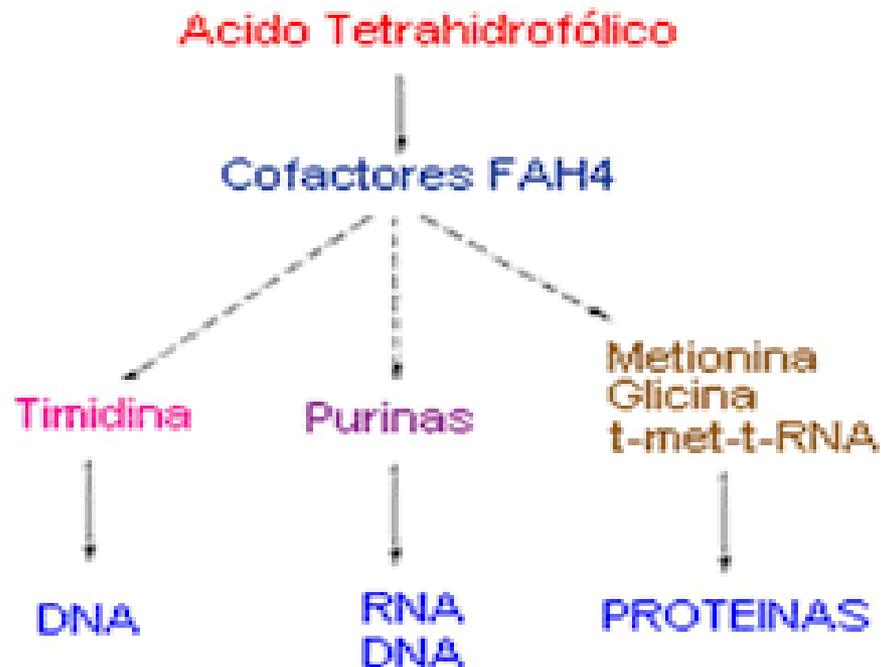
Tratamento

- **Pirimetamina e Sulfonamidas** em forma combinada
- atuam em forma sinérgica bloqueando, respectivamente
 - as vias do ácido *p*-aminobenzoico
 - o ciclo do ácido fólico (vertebrados podem utilizar ácido fólico pré-sintetizado, *Toxoplasma* não)
- Alternativamente : **Clindamicina e Tetraciclina**

Pirimetamina e Sulfonamidas

Sulfonamidas

Trimetoprim



Tratamento

Tratamento imunossupressivo

- **Esteróides:** 20-80 mg por dia *após* o começo da terapia com antibióticos
- Não aplicar esteróides perioculares
- NUNCA aplicar esteróides SEM terapia com antibióticos

Patogenia da toxoplasmose

- 1) Histórico
- 2) Biologia do Parasita
- 3) Aspectos Clínicos
- 4) Mecanismos de Patogênese
- 5) Epidemiologia
- 6) Diagnóstico & Tratamento
- 7) Prevenção & Controle**

Prevenção e controle

- Cozimento adequado das carnes.
- Lavar as mãos com água e sabão depois de manusear carnes cruas.
- Evitar contato com as fezes dos gatos.
- Limpar diariamente os ambientes domésticos contaminados com fezes de gatos com H₂O fervente e lavar bem as mãos após essas tarefas.
- Tanques de areia devem ser cobertos.
- Sorologia no início da gestação para diferenciar as gestantes com infecção crônica das que podem contrair a infecção aguda.
- Tratamento das gestantes.

Leitura recomendada

Internet:

Artigos encontrados no PubMed procurando por:

Toxoplasma gondii + vaccines

Toxoplasma gondii + retinochoroiditis

Toxoplasma gondii + pathology

Livros:

Luis Rey: Parasitologia

Markell, John, Krotoski: Medical Parasitology