

Toxoplasmose em cães: uma breve revisão

Paulo Daniel Sant'Anna Leal | Cleide Domingues Coelho

Submitido em 17.01.2014

Accepted in 13.03.2014

Abstract Leal PDS, Coelho CD. **Toxoplasmose em cães: uma breve revisão** [*Toxoplasmosis in dogs: a brief review*] *Coccidia* 2, 2-39. Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. BR-465 km 7, 23897-970 Seropédica, RJ, Brasil. E-mail: pauloleal@ctiveterinario.com.br

Toxoplasmosis caused by *Toxoplasma gondii* (Nicolle, Manceaux, 1908), a obligatory intracellular protozoan coccidium is a zoonosis of worldwide distribution, which can infect humans and other warm-blooded animals. The felines are the definitive hosts and contaminants of the environment; therefore, presenting importance in veterinary medicine and health public. Intake of animal products and raw or undercooked meat containing cysts of bradyzoites or tachyzoites and water containing oocysts have been identified as major sources of infection of this parasite to humans and pets. Dogs are intermediate hosts, as well as humans and other warm-blooded animals. Epidemiological studies in dogs showed this etiological agent widespread in the canine population; however, clinical and diagnostic often neglected or not recognized by the clinical manifestations contribute to lack diagnosis. Toxoplasmosis in dogs is an opportunistic infection and is observed in association with concomitant diseases, constituting a challenge in the clinical diagnosis of dogs, especially when the involvement of the nervous system, with consequences in other major organs. So, due the importance of the dog inserted as a pet in the family and company, this brief review covers the toxoplasmosis with emphasis on canine disease, the spread of the disease, the clinical aspects, as well as discuss methods of diagnosis, therapeutic measures of prevention and control.

Keywords dogs, diseases, coccidiosis,

Toxoplasma gondii.

Resumo A toxoplasmose causada por *Toxoplasma gondii* (Nicolle, Manceaux, 1908), protozoário coccídeo intracelular obrigatório é uma zoonose de distribuição mundial, que pode infectar o homem e outros animais de sangue quente, sendo os felídeos os hospedeiros definitivos e contaminantes do meio ambiente, apresentando importância em medicina veterinária e na saúde pública. A ingestão de produtos de origem animal e crus ou mal cozidos contendo cistos de bradizoítos ou taquizoítos e água contendo oocistos esporulados vêm sendo apontada como uma das principais fontes de infecção deste protozoário para o homem e animais domésticos. Os cães são hospedeiros intermediários, assim como seres humanos e outros animais de sangue quente. Estudos epidemiológicos em cães revelaram este agente etiológico difundido na população canina; no entanto, as manifestações clínicas e de diagnóstico frequentemente negligenciadas ou não reconhecidas pelos clínicos contribuem para a ausência de diagnóstico. A toxoplasmose em cães é uma infecção oportunista e se observa em associação com doenças concomitantes, constituindo um desafio no diagnóstico na clínica de cães, principalmente quando no comprometimento do sistema nervoso, com consequências em ou-

PDS Leal ✉

Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ). BR-465 km 7, 23897-970 Seropédica, RJ, Brasil.

E-mail: pauloleal@ctiveterinario.com.br

CD Coelho

Programa de Pós-Graduação em Ciência, Tecnologia e Inovação em Agropecuária, UFRRJ. BR-465 km 7, 23897-970 Seropédica, RJ, Brasil.

E-mail: domingues.cleide@yahoo.com.br

tros órgãos importantes.

Sendo assim, pela importância do cão inserido na família como mascote e companhia, a presente revisão aborda a toxoplasmose, com ênfase na doença canina, na disseminação da doença, os aspectos clínicos, bem como discutir métodos de diagnóstico, medidas terapêuticas, de profilaxia e controle.

Palavras-chave cães, doenças, coccidiose, *Toxoplasma gondii*.

Introdução

A medicina veterinária especializada tem evoluído muito nos últimos anos, proporcionando maior longevidade aos animais de estimação, o que satisfaz a demanda da população humana que cada vez mais interage com cães, principalmente nos grandes centros urbanos. Esse convívio interespecífico íntimo e progressivo vem exigindo uma eficiência da medicina veterinária associado ao estudo e controle de doenças do cão e as de caráter zoonótico. Dentre essas doenças, as coccidioses, doença de sinais clínicos inespecíficos, que vão desde diarreia, toxemias e/ou neuropatias, e podendo estar também associado a sinais respiratórios. As coccidioses em animais podem causar doença grave e óbito, além de serem transmissíveis em algumas situações aos seres humanos. Dentre as coccidioses, a toxoplasmose, pela sua importância zoonótica é uma das mais importantes, tendo como agente etiológico *Toxoplasma gondii* (Nicolle, Manceaux, 1908), protozoário de distribuição cosmopolita. Os cães são hospedeiros intermediários, assim como o homem e outros animais endotérmicos. Os membros da família Felidae, além de hospedeiros intermediários, são também os hospedeiros definitivos e eliminam oocistos em suas fezes, pois completam o ciclo. O contato direto com fezes de felídeos contendo oocistos esporulados também deve ser considerado, principalmente pelo hábito dos cães de ingerirem fezes e ou rolarem na terra contaminada com fezes de felinos positivos para este agente etiológico. Os taquizoítos são responsáveis pela via vertical de transmissão, sendo importantes na toxoplasmose congênita e neonatal. Epidemiologicamente há diferenças quanto à eficiência

e gravidade na transmissão da toxoplasmose animal-homem, cães tem sido foco de estudo como sentinelas na contaminação humana e ambiental. Cães pelo hábito da xenosmofilia podem carrear oocistos esporulados nos pêlos, podem se alimentar de restos de alimentação humana ou ter acesso à água e alimentos contaminados com formas infectantes, ao irem à rua de forma não controlada, com risco de infecção para crianças e adultos imunossuprimidos.

Estudos epidemiológicos em cães demonstraram ser esse parasito amplamente difundido na população canina, porém as manifestações clínicas e o diagnóstico muitas das vezes negligenciado ou não reconhecido pelo clínico contribuem para ausência de um diagnóstico, principalmente pelo fato de ser uma doença oportunista, estando associada a doenças concomitantes.

Nos cães as manifestações clínicas da toxoplasmose são de manifestações variadas e similares a outras enfermidades, com envolvimento de vários órgãos e sistemas, sendo assim, pela importância do cão inserido na família como mascote e companhia, a presente revisão aborda a toxoplasmose canina com ênfase na disseminação da doença, os aspectos clínicos, bem como discutir métodos de diagnóstico, medidas terapêuticas, de profilaxia e controle desta enfermidade.

Classificação Taxonômica

Toxoplasma gondii é um parasito intracelular obrigatório, que possui formas infectantes conhecidas como zoítos (Levine et al. 1980, Cox 1981, Corliss 1994). Tem como hospedeiro definitivo os felídeos e como hospedeiros intermediários os animais de sangue quente. Pertence a família Sarcocystidae, na qual encontramos outros parasitos como os dos gêneros *Frenkelia*, *Hammondia*, *Neospora*, *Sarcocystis* e etc. Com base na sua morfologia e no seu comportamento biológico, este coccidio é classificado como (Upton 2000):

Super-reino: Eukaryota Whittaker, Margulis, 1978
Reino: Protozoa (Goldfuss, 1818) Owen, 1858
Filo: Apicomplexa Levine, 19707
Classe: Conoidasida Levine, 1988
Subclasse: Coccidiasina Leuckart, 1879
Ordem: Eucoccidiorida Léger, Duboscq, 1910

Sub-ordem: Eimeriorina Léger, 1911
Família: Sarcocystidae Poche, 1913
Sub-família: Toxoplasmatinae Biocca, 1957
Espécie: *T. gondii* (Nicolle, Manceaux, 1908)

Classificação Genotípica

Desde o advento das técnicas de análise de proteínas e ácidos nucleicos, uma série de marcadores tem sido avaliada para se estudar *T. gondii*, bem como avaliar possíveis associações com fenótipos de virulência (Dubey 2010).

Inicialmente foram utilizadas análise de isoenzimas e marcadores por polimorfismo de comprimento dos fragmentos de DNA gerados por enzimas de restrição (RFLP), analisando os antígenos de superfície, mas com o sequenciamento do genoma parasitário foi possível ter acesso a um grande número de marcadores genéticos e os estudos atuais requerem a utilização de múltiplos marcadores em uma análise *multiloci* (Dardé et al. 2007).

A superfície do taquizoíto e bradizoítos é composta por uma glicoproteína (GPI), onde se ancoram os diversos antígenos (Nagel & Boothroyds 1989), a maioria dos quais são pertencentes a uma família de antígenos de superfície SAG1 ou SAG2 (Boothroyd et al. 1998, Lekutis et al. 2000). Estas moléculas parecem desempenhar um papel na invasão da célula hospedeira, embora possam também proporcionar uma proteção necessária para o parasito sobreviver no ambiente (Lekutis et al. 2001). Com o desenvolvimento dos estudos, estabeleceu-se que *T. gondii* possui uma estrutura populacional clonal, baseado na análise de RFLP sobre produtos do locus SAG2, mais comumente investigado, avaliando os *loci* polimórficos localizados no cromossomo VIII e que codifica antígenos de superfície p22 do taquizoíto (Ajzenberg et al. 2004, Khan et al. 2011), sendo assim, subdividiram *T. gondii* em três linhagens, ou tipos, ou ainda famílias clonais distintas, esses tipos ou linhagens são denominados I, II e III, que diferem quanto à virulência e padrão de ocorrência epidemiológica, indicando que sua propagação na natureza ocorra principalmente pela replicação assexuada ou por cruzamentos uniparenterais (Howen & Sibley 1995). Vários trabalhos sobre genotipagem de *T. gondii* vem utilizan-

do marcadores SAG1, SAG2, SAG3, BTUB, GRA6 C22-8, C29-2, L358, PK1 e APICO e análise de SAG1, SAG3, SAG4, ROP1 e B1 (Lekutis et al. 2000, Grigg et al. 2001, Lekutis et al. 2001, Dubey et al. 2006d, Dubey et al. 2007a), inclusive com estudos para desenvolvimento de uma vacina recombinante através da descrição da clonagem e análise da sequência do gene que codifica o principal antígeno de superfície imunodominante (SAG1 ou P30), considerado como a molécula mais promissora para uma vacina recombinante ou vacina de DNA contra a toxoplasmose (Solh-joo et al. 2006). A superfície do taquizoíto é menos complexa do que se pensava, existem proteínas presentes, mas suas sequências sugerem que a maioria pode partilhar uma estrutura global semelhante caracterizado por um antígeno de superfície (Boothroyd et al. 1998).

Vários estudos de isolados de *T. gondii* de humanos e animais correlacionaram a severidade da doença com o genótipo do SAG2. Os isolados do tipo I tem se apresentado extremamente virulento em camundongos com alta taxa de multiplicação *in vitro*, com alta parasitemia quando comparado aos tipos II e III, com uma possível correlação entre tipo I e infecção congênita em humanos, devido ao aumento do risco de transmissão transplacentária ou severidade de infecção nos fetos em desenvolvimento (Howe & Sibley 1995). Isolados tipo II foram os mais prevalentes em várias partes do mundo, seja em humanos ou em animais. Associam-se à infecção crônica e produção de cistos teciduais em camundongos, sendo caracteristicamente de crescimento lento *in vitro*, ocorrendo relação entre esses isolados com a reativação da doença em pacientes imunodeprimidos (Howe et al. 1997, Mondragon et al. 1998, Fuentes et al. 2001). Porém, o processo de isolamento de amostras de *T. gondii* através de passagens em camundongos pode selecionar determinadas linhagens do parasito (Villena et al. 2004) ou mascarar os resultados. Inoculação de amostras tipo I tendem a ser letais para camundongos, o que favoreceria o isolamento desta variante em detrimento de isolados menos virulentos (Villena et al. 2004), aumentando-se a frequência observada de isolados do tipo I ou infecções mistas quando se caracteriza isolados diretamente de amostras clínicas. Em

contrapartida, uma ocorrência mais frequente de isolados do tipo II é assinalada quando as amostras são caracterizadas após isolamento e crescimento por passagens em camundongos ou em cultura celular (Villena et al. 2004), levando em consideração que é possível através do PCR, detectando-se o DNA diretamente do concentrado leucocitário, baseado na identificação do gene B1 como alvo, com a detecção da patogenicidade de *T. gondii* (Burg et al. 1989).

A despeito da maior parte das infecções humanas e animais serem assintomáticas, virulência diferenciada tem sido registrada em animais e no homem, com particular interesse nas infecções em indivíduos imunoincompetentes e em recém-nascidos de mães primo-infectadas, e esta variação de virulência sugere a existência de um polimorfismo correspondente ao genoma parasitário, tendo suporte nas diferenças de virulência das cepas em modelos experimentais animais (Gennari & Soares 2006). Isolados tipo III vem sendo comumente encontrados em animais, inclusive em cães no Brasil (Headley et al. 2013), entretanto parece ser menos comum em amostras humanas (Howe & Sibley 1995). A análise genética do locus SAG2 pode ser feita diretamente a partir de amostras coletadas de estudos clínicos, sem a utilização de isolamentos em biotério ou culturas celulares, para determinar a prevalência dos diferentes genótipos de *T. gondii* (tipos I, II, e III) associado com toxoplasmose humana. Amostras coletadas de indivíduos imunodeprimidos e infecções congênitas, foram analisadas por PCR, demonstrando a viabilidade da análise a partir de amostras de casos clínicos (Fuentes et al. 2001). Cepas de *T. gondii* tipo II foram as mais prevalentes em pacientes imunodeprimidos, enquanto que a do tipo I em casos de infecção congênita (Fuentes et al. 2001).

Nos últimos anos, exame de cepas provenientes principalmente da América do Sul, África e Ásia têm demonstrado uma predominância de cepas não arquetípicas, sendo estas usualmente mais virulentas para camundongos que as cepas tipo II, as mais frequentemente isoladas na Europa e América do Norte, entretanto com grande variação desta característica (Maubon et al. 2008). Isolados da Oceania, na Austrália, representam o primeiro isolamento de *T. gondii* a partir do cérebro de um cão

jovem, cujas mães provavelmente foram infectadas durante a gravidez e *T. gondii* foi transmitido aos filhotes congenitamente, com a genotipagem de TgDgAu1, a qual confirmou ser da linhagem do tipo II (Al-Qassab et al. 2009).

Amostras de galinhas *Gallus gallus* Linnaeus de várias partes do mundo determinaram a frequência de genótipos avaliando sete *loci* polimórficos, com resultados relatando que o *T. gondii* é composto de quatro populações, sendo duas restritas às Américas do Sul e Central (SA1 e SA2), uma população presente na Europa, Ásia, África e América do Norte (RW), mas ausente das Américas do Sul e Central e uma quarta população, de distribuição cosmopolita (WW). O cálculo das distâncias genéticas entre os vários haplótipos, grupo de polimorfismos de único nucleotídeo em uma única cromátide que estão estatisticamente associados, quando analisados indicaram que o parasito teria surgido na América do Sul, onde então se concentraria o maior grau de variabilidade genética. A partir daí, dois eventos migratórios distintos teriam originado as populações RW (mais antiga) e WW (mais recente), tendo esta última sido levada a todo o mundo através das navegações a partir do século XVI (Lehmann et al. 2006). Vários trabalhos sobre genotipagem de *T. gondii* vem utilizando marcadores SAG1, SAG2, SAG3, BTUB e GRA6 (Dubey et al. 2006d). Mais recentemente, um número maior de marcadores foi incluído neste estudo: C22-8, C29-2, L358, PK1 e APICO (Dubey et al. 2007a).

No Brasil estudos recentes da estrutura populacional clonal e a virulência para camundongos de *T. gondii* de gatos, ao comparar os resultados obtidos para marcadores moleculares com a virulência para camundongos, foi possível a identificação de 48 genótipos, sendo que destes, quatro foram isolados em vários hospedeiros e origens geográficas, propondo-se então a denominação destas linhagens como BrI, BrII, BrIII e BrIV, representativas de linhagens clonais. Com base na taxa de mortalidade em camundongos infectados, o isolado do tipo BrI seria a mais virulenta, a BrIII não virulenta e os tipos BrII e BrIV de virulência intermediária (Pena et al. 2008). O genótipo BrII foi descrito em recém-nascidos com toxoplasmose con-

gênita caracterizando a alta diversidade genética de *T. gondii* na população humana no Brasil (Carneiro et al. 2013). O estudo com o marcador CS3 permitiu confirmar a correlação com a virulência para camundongos e observar variações genéticas particularmente presentes no Brasil, onde muitos isolados de *T. gondii* são diferentes dos tipos I, II e III, indicando muitas outras linhagens divergentes das arquetípicas (Dubey et al. 2007c, Pena et al. 2008, Langoni et al. 2012), inclusive indicando a ausência de tipo II no Brasil (Dubey et al. 2007c).

Em estudos realizados com galinhas de criação *G. gallus* do Pantanal de Mato Grosso do Sul, utilizando o DNA extraídos dos tecidos dos camundongos infectados, após ensaio biológico, com 11 isolados de *T. gondii* das aves positivas; a tipificação dos isolados foi realizada utilizando 12 marcadores PCR-RFLP, genericamente denominados SAG1, 5'3'SAG2, SAG2, SAG3, BTUB, GRA6, c22-8, c29-2, L358, PK1, Apico e CS3, de vinte e sete aves (67,5%), cinco genótipos foram revelados nos 11 isolados, incluindo um genótipo misto encontrado em um isolado (TgCkBr198) que evidenciou um complexo, cujo padrão, seria uma combinação de dois alelos observados em oito *loci*. Dois genótipos foram descritos pela primeira vez. Esses resultados, levando-se em conta resultados de estudos anteriores sobre isolados de *T. gondii* no Brasil, confirmam a diversidade e atipicidade (Silveira 2009). Com o emprego de PCR-RFLP, alelos distintos dos alelos não clonais (denominados u-1, u-2) foram identificados por alguns marcadores, incluindo SAG1, SAG2, C22-8, c29-2 e PK1. Também foram observadas combinações de alelos dos diferentes arquetipos. Em conjunto estes achados indicaram que muitos isolados de *T. gondii* foram diferentes dos tipos I, II e III na sequência de DNA (Pena et al. 2008), portanto a *multiloci* PCR-RFLP como é preconizada atualmente não é capaz de detectar nucleotídeos diferentes dos encontrados para as linhagens clonais tipos I, II e III. No entanto, isolados de *T. gondii* no Brasil, parecem ter maior variabilidade genética, observado pela *multiloci* PCR-RFLP e confirmado pelo maior número de alelos atípicos observados através do sequenciamento. Desta forma, o sequenciamento é mais confiável do que a *multiloci*

PCR-RFLP para a caracterização genética de isolados brasileiros (Frazão-Teixeira et al. 2011).

Cepas de *T. gondii* isoladas de cães no Brasil, com quadros clínicos neurológicos, em sua maioria associados a casos de cinomose e erliquiose, com isolados através de passagem em camundongos, indicam através da análise do locus SAG2 quatro cepas tipo I e cinco cepas tipo III, sendo todas virulentas para camundongos, entretanto, neste tipo de infecções concomitantes, o mais provável é que o isolamento de *T. gondii* represente casos de reativação ou mesmo infecções crônicas (Silva et al. 2005; Moretti et al. 2006). A frequência das cepas tipo III é maior em animais do que em casos humanos. Considera-se que, em geral, as amostras de *T. gondii* provenientes de humanos causam doença clínica, enquanto que a maioria das amostras provenientes de animais representaram infecções crônicas e subclínicas (Howe & Sibley 1995). Há de se considerar aqui que existe um viés de amostragem, já que é mais frequente o isolamento do parasito em casos clínicos em humanos do que em animais cronicamente infectados (Dardé et al. 2007), porém esta estabelecido que há viabilidade de análise direta de linhagens de *T. gondii* a partir de amostras provenientes tanto de casos clínicos ou infecções assintomáticas (Owen & Tree 1999).

Quando se estuda a toxoplasmose em humanos adquirida pela ingestão de alimentos mal cozidos ou crus, principalmente através da ingestão de carne suína, a uveíte infecciosa é a principal lesão encontrada no sul do país. A prevalência da infecção e análise através de enzima de restrição e sequenciamento de DNA para classificação de *T. gondii* isolados de amostras de diafragma e língua de porcos *Sus scrofa* Linnaeus se verificou através da análise restritiva e o sequenciamento do DNA e que todas apresentavam genótipo do tipo I no SAG2, no entanto quando outros *loci* foram analisados estas mesmas amostras se caracterizavam como do tipo III nos marcadores BTUB, SAG3 e GRA6. Uma das amostras (8T) indicava ser do tipo II no SAG3, caracterizando como um perfil misto. Estas amostras demonstraram uma alta taxa de infecção, genótipos que não foram observados em estudos prévios, indicando que apresentações incomuns de *T. gondii* podem ser encontradas no

Brasil, em porcos domésticos (Belfort-Neto 2006). Essas variações intraespecíficas indicam possível adaptação do parasito ao hospedeiro (Flausino et al. 1998).

Em virtude do potencial zoonótico da toxoplasmose, o conhecimento de genótipos isolados de infecções humanas, animais e de produtos de origem animal, assim como seu comportamento biológico, é fundamental para o controle desta zoonose.

Biologia

O ciclo de vida de *T. gondii* é heteroxeno facultativo, dividido em duas etapas distintas, a enteroepitelial e a extra-intestinal. A fase enteroepitelial ocorre somente em felídeos, hospedeiros definitivos, com a produção final de oocistos, uma das formas infectantes após esporulação (Dubey et al. 1970; Frenkel et al. 1970). O ciclo extra-intestinal ocorrerá em qualquer hospedeiro vertebrado endotérmico, formando-se na sua fase final os cistos teciduais (Frenkel, 1973). Os principais hospedeiros intermediários são ovinos, caprinos, bovinos, caninos, aves, felinos, roedores e o Homem (Turner 1978, Esteban-Redondo et al. 1999, Duncanson et al. 2001, Dubey 2010), com atenção para as espécies de ratos, portadores do parasito, eficientes como reservatórios e transmissores aos gatos, o hospedeiro definitivo, através do carnivorismo (Wallace 1973).

As três formas infectantes de *T. gondii* são os bradizoítos, presentes nos cistos teciduais, os taquizoítos que são formas proliferativas, e os esporozoítos encontrados nos oocistos esporulados eliminados junto às fezes dos gatos (Dubey et al. 1970, Frenkel et al. 1970, Turner 1978, Dubey 2006, Dubey 2010).

Toxoplasma gondii pode ser observado em vários tecidos de vertebrados (Frenkel et al. 1970, Frenkel 1972, Miller et al. 1972), exceto nas hemácias de mamíferos. Suas formas ainda podem ser vistas em líquidos orgânicos como saliva, leite, linfa, sêmen, urina e transudado peritoneal (De Abreu et al. 2001, Achantes et al. 2009). Por outro lado, pode desenvolver todas as fases do seu ciclo biológico em células da mucosa intestinal de gatos sendo sua fase final, os oocistos, eliminada nas fezes de felinos (Dubey et al. 1970, Jewell et al. 1972, Dubey 1986, Frenkel 1986).

Fase exógena

Oocistos esporulados são os responsáveis pela transmissão feco-oral, onde a infecção ocorre pela ingestão das formas infectantes, tendo a água como o veículo mais comum associado a surtos da doença (Bahia-Oliveira et al. 2003, De Moura et al. 2006, Jones & Dubey 2010). Alimentos, que tiveram contato com as fezes de felinos positivos para *T. gondii*, também são veículos (Frenkel & Parker 1996, Dubey 1998a). Esta transmissão é mais eficaz e mais grave, produzindo sintomas exacerbados ao hospedeiro intermediário que ingeriu o oocisto esporulado (Dubey 2004, Dubey 2006). Nesta fase soma-se a presença de hospedeiros transportes, tais como: baratas, besouros, moscas, minhocas, lagartixas que favorecem a transmissão para diversas espécies de vertebrados que os utilizam como alimentação ou mesmo contaminando alimentos (Wallace 1972, Wallace 1973, Ruiz & Frenkel 1980, Dubey & Beattie 1988, Saitoh & Itagaki 1990, Chinchilla et al. 1994, Lindsay et al. 1997, Bettiol et al. 2000), mexilhões e as ostras filtrantes (Miller et al. 2008, Dubey 2010), assim como o próprio cão através da xenosmofilia (Da Rocha et al. 2012) ou através de dispersantes como os oceanos (Lindsay, Dubey 2009).

Os gatos eliminam oocistos não esporulados nas fezes entre 3 e 10 dias após a ingestão de cistos teciduais contendo bradizoítos, a partir de 18 dias após a ingestão de oocistos e, após 13 dias quando há ingestão de taquizoítos (Dubey 1998a), contaminando o meio ambiente, tornam-se infectantes após a esporulação, no prazo de um a cinco dias, dependendo das condições de umidade, aeração e temperatura do meio ambiente (Dubey et al. 1970, Dubey 1977, Dubey & Beattie 1988, Lindsay et al. 1997). Os oocistos são resistentes a ácidos, álcalis, detergentes comuns de laboratório, baixas temperaturas (Dubey 1998b), e sensíveis aos derivados da amônia, desidratação e temperaturas acima de 55°C (Dubey et al. 1970). Esporozoítos podem sobreviver no meio ambiente dentro dos oocistos por vários meses (Dubey et al. 2009), contendo dentro dos esporocistos as formas infectantes caracterizadas como esporozoítos em número de quatro por esporocisto (Dubey et al. 1998a, Dubey et al. 2009, Dubey 2010).

Fase endógena ou sistêmica

Nesta se observa a participação de diversos hospedeiros vertebrados, inclusive o gato, onde as formas proliferativas, clones e cistos são responsáveis pela disseminação através do carnivorismo e/ou canibalismo, pela ingestão principalmente dos cistos com suas formas infectantes, os bradizoítos (Dubey 2006).

Toxoplasma gondii é adaptado para ser transmitido biologicamente por carnivorismo, principalmente para os gatos e a transmissão pelos oocistos é mais eficiente em hospedeiros não felinos ou hospedeiros intermediários (Dubey 2006, Dubey 2010). Transmissão horizontal de *T. gondii* pode envolver três fases do ciclo de vida, isto é, a ingestão de oocistos infecciosos a partir do meio ambiente ou a ingestão de cistos de tecido ou taquizoítos que estão contidos na carne e vísceras de animais endotérmicos. A transmissão pode também ocorrer através de taquizoítos, pela transfusão de sangue e seus derivados, transplantes de tecidos, ou leite não pasteurizado (Dubey & Frenkel 1972, Dubey et al. 1997, Tenter et al. 2000, Dubey 2006, Dubey et al. 2009, Dubey 2010), além de urina e saliva em cães (Bresciani et al. 2001). Gatos se infectam após a ingestão de qualquer uma das três fases infecciosas de *T. gondii*, taquizoítos, bradizoítos em cistos de tecido, e esporozoítos em oocistos (Dubey & Frenkel 1972, Dubey et al. 1997, Dubey 2006, Dubey et al. 2009, Dubey 2010). Independente do gato que é considerado como hospedeiro definitivo, onde se desenvolve as formas intestinais, outros animais vertebrados são capazes de se infectar, desenvolvendo assim, uma nova geração de clones e cistos. Após a ingestão de alimento contaminado com as formas infectantes, esporozoítos provenientes dos oocistos e bradizoítos estarão livres no trato digestivo, estes se transformam em taquizoítos dentro dos tecidos, nas células da lâmina própria do intestino delgado, e se multiplicam por endogenia e endodigenia ou endopoligenia, rompem a célula mãe e se disseminam através da corrente sanguínea ou linfática pelo organismo do hospedeiro, caracterizando a fase aguda da doença, quando são observados os sinais clínicos (Dubey & Thayer 1994, Dubey et al. 1998a). A transformação de taquizoítos a bradizoítos e, de bradizoítos para taquizoítos é de importân-

cia biológica e clínica, porque bradizoítos são menos susceptíveis à quimioterapia e a reativação de bradizoítos a taquizoítos é considerada como a causa da toxoplasmose fatal em pacientes com HIV (Dubey 1998a).

O desenvolvimento da infecção em modelo biológico, após a ingestão de oocisto esporulado de *T. gondii*, evoluindo de esporozoítos para taquizoítos e bradizoítos inicia com duas horas, com esporozoítos livres do oocisto, penetrando no epitélio da mucosa do intestino delgado, a maioria dos esporozoítos já se encontram em células epiteliais da superfície e na lâmina própria do íleo, e com oito horas após a ingestão dos oocistos esporulados de *T. gondii* foram observados em linfonodos mesentéricos, 12 horas após a ingestão, os esporozoítos tinham se dividido em dois taquizoítos na lâmina própria do intestino delgado, com 48 horas após a ingestão, houve um crescimento profuso de taquizoítos no intestino e linfonodos mesentéricos (Dubey et al. 1997).

Taquizoítos se disseminam através do sangue e da linfa para outros órgãos com quatro dias após a ingestão. Este agente etiológico foi isolado pela primeira vez a partir de sangue periférico com quatro dias após a infecção (dai). Os cistos no tecido eram visíveis histologicamente no cérebro em oito dai. Bradizoítos foram observados pela primeira vez com cinco dai no intestino e com oito dias no cérebro (Dubey et al. 1997). Bradizoítos foram observados em vários órgãos de 51 a 151 dai. Cistos de tecido contendo bradizoítos e taquizoítos foram vistas nos cérebros de 87 a 236 dai (Dubey et al. 1997).

Infecções provenientes da ingestão de oocistos esporulados em seres humanos são clinicamente mais graves do que infecções adquiridas pela ingestão de cistos teciduais (Dubey 2004). Seres humanos e animais são infectados principalmente pela ingestão de bradizoítos na forma de cistos teciduais em alimentos de origem animal ou oocistos esporulados, através de qualquer alimento com contaminação fecal, inclusive e principalmente a água contaminada com oocistos de *T. gondii* (Tenter et al. 2000, Bahia-Oliveira et al. 2003).

Até recentemente, infecções adquiridas pela ingestão de água contaminada com oocistos esporulados de *T. gondii* eram consideradas raras, porém, relato de surtos de toxoplasmose

adquirida pela ingestão de água contaminada com oocistos esporulados no mundo vem ocorrendo. Contaminação de reservatório de água por felinos selvagens e a ocorrência de infecções em mamíferos marinhos indicam a importância de possível transmissão de *T. gondii* pela água (Dubey 2004, Lindsay & Dubey 2009).

Nas Américas, recentes surtos de toxoplasmose aguda em seres humanos têm sido associados com a contaminação da água por oocistos esporulados (Tenter et al. 2000, Dubey 2004, Lindsay & Dubey 2009). A ingestão de água não filtrada aumenta o risco de soropositividade para *T. gondii*, indicando a importância potencial de transmissão de toxoplasmose pela água (Bahia-Oliveira et al. 2003). Provavelmente a forma de infecção esta relacionada à região geográfica, sua população e as diferenças culturais, sociais e principalmente nos hábitos alimentares e a infraestrutura sanitária.

Fase intestinal

A fase intestinal ocorre somente na mucosa intestinal de felídeos, seja na ingestão de oocistos esporulados, transmissão feco-oral ou através do carnivorismo, com a ingestão de cistos com bradizoítos, modalidade de transmissão mais eficiente para o hospedeiro definitivo (Dubey & Frenkel 1972, Dubey 2006).

Gatos infectam-se com *T. gondii* pela ingestão de qualquer estágio infectante, principalmente de bradizoítos presentes em cistos teciduais nos hospedeiros intermediários (Dubey et al. 1970, Frenkel et al. 1970). A transmissão do parasito é mais eficiente quando gatos consomem cistos teciduais, pelo carnivorismo, a infecção através de ingestão de oocistos esporulados pelos gatos é benigna, com menor patogenicidade comparada com as produzidas pela ingestão de bradizoítos e taquizoítos (Dubey 2006). O período pré-patente não depende da quantidade de formas ingeridas e sim da qualidade ou da forma ingerida, pois o período pré-patente é menor quando os gatos consomem bradizoítos por carnivorismo (Dubey 2006).

Uma das características desta fase é o desenvolvimento das formas que o classifica como um coccídio, por ter os seguintes estádios de desenvolvimento: trofozoítos, meron-

tes que são diferenciados por características de desenvolvimento, gametócitos e zigoto (Fayer, 1980). Há três estádios infecciosos de *T. gondii*: os taquizoítos (em colônias ou clones), os bradizoítos (em cistos teciduais) e os esporozoítos (em oocistos esporulados), estas fases estão ligadas completando o ciclo de vida complexo, onde são observados cinco estádios estruturais de *T. gondii* (Dubey & Frenkel 1972, Dubey et al. 1998a).

Após a ingestão da forma infectante pelos gatos, o tecido da parede dos oocistos esporulados é dissolvido por enzimas digestivas no estômago e do intestino delgado, liberando os esporozoítos, que invadem as células epiteliais do intestino delgado e iniciam o desenvolvimento de numerosas gerações de *T. gondii* (Dubey et al. 2009, Dubey 2010), iniciando assim, a fase entero-epitelial. Essa fase resulta na formação de até cinco tipos de merontes por reprodução assexuada contendo no seu interior os merozoítos, observado no jejuno entre 12 e 18 horas após a infecção (hai) (Dubey & Frenkel 1972, Dubey et al. 2009, Dubey 2010) e após 24 hai em todos os níveis do intestino delgado (Freyre et al. 1989). Ao final dão origem aos gamontes, observados a partir de 12 até 54 hai e se dividem por endodiogenia simples e por endodiogenia múltipla ou endopoligenia (Dubey & Frenkel 1972) dentro dos enterócitos, abaixo do epitélio na lâmina própria (Dubey 2010). Estes, por sua vez, se diferenciam em macro e microgametócitos, observados entre 24 e 54 hai e se dividem por merogonia (Dubey & Frenkel 1972), desenvolvendo-se exclusivamente em enterócitos (Dubey 2010). Inicia-se então, a reprodução sexuada, ocorrendo à fertilização do macrogametócito (macrogameta) por um microgameta, dando origem ao zigoto. Estes são observados a partir de 32 hai até o 15 dai, e representam mais de 90% de todas as formas parasitárias no intestino delgado (Dubey & Frenkel 1972). Finalizando esta etapa, formam-se os oocistos não esporulados (Dubey & Frenkel 1972, Dubey et al. 2009, Dubey 2010). Estes ficam livres na luz intestinal quando da destruição celular até alcançarem o meio ambiente juntamente com as fezes.

O tempo e eficiência do ciclo no gato e sua eliminação de oocistos é dependente da fase ingerida e ainda do tempo de infecção na presa, ou seja, o período pré-patente, que é o

tempo de eliminação de oocistos nas fezes após a infecção primária varia de acordo com o estágio de *T. gondii* ingerido pelo gato (Dubey & Frenkel, 1976, Dubey 2006). O período pré-patente após a ingestão de bradizoítos é curto, variando de 3 a 10 dai (Dubey et al. 1970), enquanto que o período pré-patente após a ingestão de oocistos ou taquizoítos é de no mínimo de 18 dai (Dubey 2006). Menos de 50% dos gatos eliminam oocistos após a ingestão de taquizoítos ou esporozoítos, enquanto que quase toda a totalidade dos gatos eliminam oocistos através da ingestão de bradizoítos de cistos teciduais (Dubey & Frenkel 1976). O período pré-patente é de 3 a 5 dai, com o pico de produção de oocistos entre 5 a 8 dai, e um período de eliminação entre 7 e 20 dai. O gato também desenvolve a doença, sendo a idade diretamente proporcional ao fator de proteção (Dubey & Frenkel 1972, Dubey 1977). Números variados de trofozoítos estão presentes na lâmina própria do intestino delgado e nos tecidos extra-intestinais poucas horas após a infecção, e entre nove e 10 dai os cistos foram vistos no coração e, posteriormente, no cérebro (Dubey & Frenkel 1972). A infecção por oocistos esporulados é a fonte de contaminação menos infecciosa para felídeos do que os cistos teciduais (Dubey & Beattie 1988). A eliminação dos oocistos é interrompida após o desencadeamento da resposta imune, contudo, essa imunidade não persiste por toda a vida do animal, está presente de um a cinco meses (Dubey et al. 1970). Assim, uma segunda eliminação de oocistos pode ocorrer quando o animal ingerir formas infectantes de *T. gondii*, passados seis anos da infecção primária, e em alguns casos, pode ocorrer à eliminação de oocistos através das formas encistadas (Tenter et al. 2000) ou mesmo desafiados com a infecção experimental com oocistos esporulados de *Cystoisospora felis* (Wenyon, 1923) (Chessum, 1972, Dubey 1976, Dubey 2010). O mesmo não ocorreu com *Cystoisospora rivolta* (Wenyon, 1923) (Dubey 1978, Dubey 2010).

De todos os métodos atualmente disponíveis para avaliar a conversão da fase de *T. gondii*, o mais confiável é através da oferta de alimento com os estágios infecciosos para gatos. Os gatos, os hospedeiros definitivos de *T. gondii* eliminam oocistos 3 a 10 dias após a ingestão de cistos teciduais contendo bra-

dizoítos, a partir de 18 dias após a ingestão de oocistos, e a partir de 13 dias após a ingestão de taquizoítos (Dubey 1998a). A conversão de bradizoítos para taquizoítos e taquizoítos para bradizoítos é biologicamente importante no ciclo de vida de *T. gondii* (Dubey 2006).

Fase transplacentária

A infecção por *T. gondii* durante a gravidez e seus resultados agressivos para o feto é assinalada em todo o mundo. A infecção pode ser adquirida através da ingestão de carne mal cozida, água ou alimentos contaminados com as formas infectantes (Dubey & Frenkel 1972, Frenkel & Parker 1996, Dubey et al. 1997, Dubey 1998a, Tenter et al. 2000, Bahia-Oliveira et al. 2003, De Moura et al. 2006, Dubey 2006, Dubey et al. 2009, Dubey 2010, Jones & Dubey 2010). Ao primeiro contato durante a gravidez, *T. gondii* pode ser transmitido verticalmente por taquizoítos que são passados para o feto através da placenta (Tenter et al. 2000). Esta fase caracteriza-se por ocorrer principalmente durante a fase aguda da doença, onde os taquizoítos livres na circulação sanguínea, procedentes de suas formas proliferativas, os clones, passam da mãe para o feto, transpondo a barreira placentária, pois *T. gondii* é um dos poucos patógenos que podem atravessar a placenta (Tenter et al. 2000, Robbins et al. 2012a, Givens & Marley 2008) e, resultam em doença para o recém-nascido, perda visual e auditiva, retardo mental e psicomotor, convulsões, alterações hematológicas, hepato-esplenomegalia, hipoplasia dentária, coriorretinite periférica, calcificações intra-cranianas, dilatações ventriculares ou morte. Alguns problemas de saúde podem não ser aparentes até a segunda ou terceira década de vida (Berrebi et al. 1994, Jones et al. 2003, Goldstein et al. 2008, Siqueira 2013). Quando a infecção ocorre no primeiro e segundo trimestre de gravidez, não há necessidade de ser interrompida, desde que ocorra um acompanhamento através do ultrassom fetal, indicando ausência de alterações como hidrocefalia ou dilatação ventricular e utilização de tratamento antiparasitário (Berrebi et al. 1994), mesmo que não ocorra sintomatologia clínica, na maioria dos casos a infecção materna é subclínica, deste modo, não é geralmente reconhecida durante a gravidez (Des-

monts & Couvreur 1974); porém, lesões através de cistos nos tecidos são observadas dentro da placenta e do feto. Na infecção crônica pouco ou nenhum taquizoíta é observado, independente disso, podem ocorrer áreas no cérebro fetal com um grande número de taquizoítos. Estas observações mostram que a proliferação dos parasitos e destruição continua no tecido cerebral fetal (Ferguson et al. 2013), fica assim demonstrado o benefício no tratamento de casos de infecção congênita para destruir os parasitos localizados em locais protegidos imunologicamente, como o cérebro fetal (Berrebi et al. 1994, Ferguson et al. 2013). A taxa de transmissão materno fetal é de 27 a 34% (6% até 13 semanas e 72% até 36 semanas), fetos infectados no início da gravidez são mais propensos a mostrar sinais clínicos de infecção, estes efeitos são brandos quando comparados às mulheres que apresentaram soro conversão entre 24 e 30 semanas de gestação, indicando maior risco (10%) de ter uma criança congenitamente infectada com sinais clínicos iniciais e com risco de complicações em longo prazo (Dunn et al. 1999). A toxoplasmose adquirida durante a gestação por constituir uma das formas de transmissão do parasito, apresenta especial relevância pelos danos causados ao desenvolvimento do feto. A taxa de transmissão ao feto durante a primo-infecção é de 25, 54 e 65% no primeiro, segundo e terceiro trimestres, respectivamente (Dunn et al. 1999, Dubey 2010).

Felinos também sofrem transmissão transplacentária de *T. gondii*, lesões histológicas associadas à toxoplasmose neonatal foram caracterizadas como infiltrado de macrófagos e neutrófilos, muitas vezes acompanhado de necrose, linfócitos e células plasmáticas, pneumonia intersticial proliferativa, hepatite necrótica, miocardite, miosite esquelético, miosite glossiano, encefalite não supurativa do cérebro, do tronco cerebral, da medula espinhal, observado também uveíte, necrose de adrenal, nefrite intersticial, além de lesões placentárias através de necrose e mineralização, a normalidade da arquitetura lamelar da corioalantóide foi interrompido por um grande foco da necrose e infiltração leucocitária mista (Dubey et al. 1996).

Nas cadelas infectadas durante a gravidez, *T. gondii* é transmitido aos filhotes congenitamente (Al-Qassab et al. 2009), podendo ser

considerada uma doença sexualmente transmissível nos cães, pois *T. gondii* pode ser sexualmente transmissível em cães domésticos (Arantes et al. 2009), com as cadelas apresentando sinais: febre, corrimento nasal, lacrimejamento, prostração, linfadenopatia, parto prematuro, abortamento e morte fetal (Bresciani et al. 2001, Arantes et al. 2009), oferecendo riscos para outros animais e humanos, pois podem eliminar parasitos através da urina, saliva e leite (Bresciani et al. 2001).

Em porcas, lesões e parasitos foram identificados em seus neonatos. *Toxoplasma gondii* esteve presente em trofoblastos, com áreas de produção de necrose dos corioalantóide com a separação da placenta focal. As lesões predominantes foram placentite necrosante, encefalomielite não supurativa, e degeneração do miocárdio, necrose e mineralização. Numerosos taquizoítos foram vistos em trofoblastos (Dubey et al. 1990). Infiltração celular mononuclear difusa moderada da zona do endométrio, células trofoblásticas contendo cistos teciduais de *T. gondii* e taquizoítos. Ocorre uma endometrite necrosante, severa miocardite necrótica multifocal com mineralização (Dubey et al. 1990).

A frequência e gravidade da transmissão depende da idade gestacional (Dunn et al. 1999, Robbins et al. 2012a, Robbins et al. 2012b), geralmente quando uma mulher é infectada durante a gravidez, raramente, a transmissão ocorre em mulheres infectadas antes da gravidez ou durante a infecção crônica (Klein & Remington 2001, Elbez-Rubinstein et al. 2009, Dubey 2010).

A transmissão de agentes patogênicos da mãe para o feto pode ocorrer em duas regiões, entre as células maternas e células fetais especializadas, os trofoblastos, estrutura do embrião humano e primeiro dos anexos embrionários e no sinciotrofoblasto, que da origem a placenta propriamente dita (Robbins et al. 2012b). A vulnerabilidade principal é no local de implantação do óvulo, a placenta se comporta de acordo com a agressão de patógenos, e através de inflamação mediada podem beneficiar a mãe com o aborto espontâneo (Robbins et al. 2012b). *Toxoplasma gondii*, na forma de taquizoíta, invade o trofoblasto, com a formação de vacúolos parasitóforos, e podem chegar a um aumento de 45 vezes em 48 horas. Dois dai, quase 30% dos trofoblastos

desenvolvem apoptose, quase 90% dos núcleos apoptóticos não esta adjacente a um vacúolo parasitóforo, sugerindo que a presença do vacúolo proteja da apoptose (Abbasi et al. 2003).

Raramente, a transmissão ocorre em infectadas antes da gravidez ou durante a infecção crônica (Dubey 2010), porém em ovelhas ocorre a formação de cistos em placentas com provável infecção do feto em caso de gestação (Dubey 1987).

Os avanços nas técnicas de laboratório tornaram viáveis a considerar a vigilância sorológica das mulheres grávidas. Recomendações para que cada país forneça dados sobre a incidência da infecção de *T. gondii* durante a gravidez e, assim, decidir se ela representa um problema e que medidas devem ser adotadas (Stray-Pedersen, 1993).

Educação em saúde sobre como evitar a toxoplasmose durante a gravidez deve se tornar protocolo nos cuidados obstétricos. Triagem sorológica adequada, diagnóstico pré-natal é útil para redução da incidência da toxoplasmose congênita (Fonlon et al. 1994).

Em muitos casos, a toxoplasmose congênita pode ser evitada com educação e manejo adequado, a não ingestão de carne crua ou mal cozida, medidas para evitar a contaminação cruzada de outros alimentos com carne crua ou mal cozida, e proteger-se contra a exposição ao gato, lixo, solo e água contaminada (Jones et al. 2003).

Hospedeiros transportes

Ao lado das fases biológicas clássicas citadas anteriormente, torna-se importante à participação de invertebrados, devido aos seus hábitos de alimentação, assim como o comportamento biológico desses animais e outros que vivem próximos ou fazem parte da rotina de humanos e animais domésticos: como moscas, baratas, besouros, minhocas, moluscos e o próprio cão. São passíveis de atuarem como vetores e transmissores de protozoários parasitos para os humanos e animais domésticos (Wallace 1971, Wallace 1972, Wallace 1973, Ruiz & Frenkel 1980, Saitoh & Itagaki 1990, Chinchilla, et al. 1994, Lindsay et al. 1997, Bettiol et al. 2000, Graczyk et al. 2005, Kinfu & Erko 2008, Miller et al. 2008, Da Rocha et al. 2012).

A contaminação se reflete em todos os nichos ecológicos, no ambiente marinho onde os oocistos se mantem viáveis com competência para a infecção e contaminação dos oceanos (Miller et al. 2008 Lindsay & Dubey 2009 Dubey 2010) e através destes são importantes veículos de dispersão da toxoplasmose, contaminando e mantendo como reservatórios mexilhões e ostras filtrantes que são a base alimentar para mamíferos aquáticos como lontras e cetáceos como golfinhos, botos e baleias (Miller et al. 2008, Dubey 2010).

Moscas e baratas são vetores eficientes de protozoários parasitos para humanos e animais domésticos. A forte atração por sujeira, alimentação humana e animal, esta associado a surtos e casos de doenças diarreicas de origem alimentar em áreas urbanas e rural (Graczyk et al. 2005). Insetos como baratas, especialmente as espécies *Leucophaea maderae* Fabricius, *Eurycotis biolleyi* Vargas, Fallas e *Periplaneta americana* Linnaeus, após ingerir fezes de gatos contaminados com oocistos de *T. gondii* mantem estes viáveis sendo eficientes como vetores na transmissão mecânica desse agente etiológico e contaminam o meio ambiente, alimentos e o solo (Wallace 1972, Wallace 1973, Chinchilla et al. 1994), outras espécies transmissoras em potencial como *Blatella germanica* Linnaeus, *Periplaneta brunnea* Burmeister, *Pycnoscelus surinamensis* Linnaeus e *Supella longipalpa* Fabricius, visto que já foram identificadas como eficientes vetores e transmissores de outros protozoários e helmintos (Kinfu & Erko 2008). Os gatos podem se infectar, devido ao hábito predatório, assim como outros vertebrados, ingerindo baratas que contenham em seu intestino oocistos esporulados e viáveis (Wallace 1972). As moscas, assim como as baratas, principalmente das espécies *Musca domestica* Linnaeus e *Chrysomya megacephala* Fabricius são responsáveis por transmitir *T. gondii*, como vetores, a partir da contaminação com fezes de gatos que contenham oocistos, contaminando alimentos e o ambiente (Wallace 1971). Outros insetos como os besouros do gênero *Onthophagus* Latreille, que se alimentam de matéria orgânica, ingerindo as fezes de felinos contaminadas com oocistos, além de serem transportadores, através de seu corpo e patas, contaminam alimentos, água e prováveis animais endotérmicos que os

utilizam como alimentos, inclusive o próprio gato, desempenhando papel importante na transmissão da toxoplasmose (Saitoh & Itagaki 1990). Desempenhando papel semelhante, os anelídeos das espécies *Lumbricus rubellus* Hoffmeister e *Perionyx excavatus* Perrier que ao habitarem solo contaminado com fezes de gatos positivos para oocistos de *T. gondii*, ingerem estes e contribuem para a dispersão da toxoplasmose, contaminando aves, principalmente galinhas que as utilizam na sua dieta alimentar e outros mamíferos silvestres (Ruiz & Frenkel 1980, Bettiol et al. 2000).

Nesta forma de transmissão, pode-se ainda incluir a xenosmofilia, mecanismo este de transmissão mecânica de oocistos esporulados de *T. gondii*, estes localizados no solo contaminado por fezes de gatos, quando cães ao se esfregarem no solo, aderem-se ao pêlo e pele com o auxílio da estática, facilitando a transmissão entre animais que ao se lambem se infectam e quando acariciados pelos contactantes humano. Necessariamente existe a necessidade da transmissão feco-oral, portanto, os dedos contaminados no afago devem ser levados à boca para que se processe a contaminação neste caso principalmente crianças se infectam (Frenkel & Parker 1996, Lindsay et al. 1997, Da Rocha et al. 2012). O cão também é responsável por outra forma de dispersão de *T. gondii*, através da eliminação de oocistos nas fezes, após a ingestão de fezes de gatos contaminadas com oocistos não infectantes de *T. gondii*, apesar de não haver esporulação no intestino de cães, desenvolve apenas o papel de hospedeiro transporte (Frenkel, Parker 1996, Lindsay et al. 1997). Essas formas de transmissão são significativas na epidemiologia da toxoplasmose onde há cães e gatos (Frenkel & Parker 1996, Da Rocha et al. 2012).

Toxoplasmose no cão

A toxoplasmose canina foi descrita pela primeira vez na Itália, em um cão que apresentava sinais clínicos como anorexia, fraqueza, anemia, emagrecimento, desidratação, atrofia dos músculos, dispnéia, diarreia, vômitos, e pulso fraco (Mello 1910) e no ano seguinte no Brasil, um cão foi diagnosticado através de exame após óbito, com análise dos

pulmões, baço, fígado, rins e de medula óssea, onde foram observados organismos viáveis tendo as características de *T. gondii* (Carini 1911); desde então, a doença tem sido relatada em cães (Langham & Sholl, 1949, Otten et al. 1950, Capen & Cole 1966, Ahmed et al. 1983, Suter et al. 1984, Greene et al. 1985, Pimenta et al. 1993, Bernsteen et al. 1999, Mineo et al. 2001, Brito et al. 2002, Giraldi et al. 2002, Moretti et al. 2002, Dubey et al. 2003a, Dubey et al. 2003b, Freschi et al. 2005, Tarlow et al. 2005, Da Silva et al. 2005, Moretti et al. 2006, Sevá et al. 2006, Silva et al. 2007a, Yarim et al. 2007, Swinger et al. 2009, Guimarães et al. 2009, Plugge et al. 2011, Hoffmann et al. 2012, Headley et al. 2013, Sakamoto et al. 2013). Na maioria das vezes não há manifestações clínicas ou estas passam despercebidas além de serem inespecíficas (Vidotto 1992; De Abreu et al. 2001) ou apenas se manifestam por enfartamento de linfonodos (De Abreu et al. 2001, De Abreu et al. 2002) ou orquites (Arantes et al. 2009). Na maioria das vezes é auto limitante em cães sadios devido à competência do sistema imune, por esse comportamento biológico a doença primária tem sido rara nos cães (Langham & Sholl 1949, Pimenta et al. 1993, Dubey 2010) principalmente porque é difícil induzir toxoplasmose clínica em cães, sem a concomitante imunossupressão (Webb et al. 2005, Dubey et al. 2009) e quando ocorre, evolui para doença crônica (Navarro et al. 1997), não havendo manifestação clínica neurológica específica (Da Silva et al. 2009).

Na clínica de cães onde o transplante de tecidos torna-se uma realidade, animais soropositivos não devem exercer função de doador, pois a transmissão por tecidos transplantados é reconhecida em várias espécies, principalmente no homem e a imunossupressão esta presente no receptor pelo estresse da doença pré-existente ou pela exigência terapêutica de imunossupressão (Bernsteen et al. 1999, Tenter et al. 2000, Pruett, 2001; Webb et al. 2005, Derouin & Pelloux 2008; Sumi et al. 2011, Fernández-Sabé et al. 2012) e as complicações podem inclusive levar a óbito por toxoplasmose sistêmica aguda (Vaughan & Wenzel 2013). A toxoplasmose pode ser uma complicação fatal em cães receptores de transplante renal. Atualmente doadores e receptores caninos são submetidos a testes soro-

lógicos para toxoplasmose antes da cirurgia, os doadores soropositivos não podem ser utilizados para os receptores soro-negativos e os receptores soro-positivos devem ser monitorados após a cirurgia para sinais clínicos de toxoplasmose (Bernsteen et al. 1999).

Sinais clínicos e doenças concomitantes

A doença em cães pode ocorrer exclusivamente pela ação de *T. gondii* (Tarlow et al. 2005) não estando associada à outras infecções intercorrentes (Giraldi et al. 2002), em alguns casos, contudo, os fatores predisponentes não são identificados (Dubey & Lappin 2006); normalmente, nesses casos, o prognóstico é favorável, ocorrendo remissão dos sinais clínicos com a terapia específica para o agente etiológico em questão (Tarlow et al. 2005), porém, pode haver comprometimento grave do sistema respiratório (Capen & Cole 1966, Pimenta et al. 1993) e rapidamente ocorrer o óbito por insuficiência respiratória em decorrência de um quadro clínico de pneumonia (Langham & Sholl 1949; Pimenta et al. 1993), que se exterioriza com ou sem tosse (Dubey 2010), com a presença principalmente de febre, dispneia, estertores respiratórios, secreção nasal e ocular, e linfadenopatia (Bresciani et al. 2001). Tem sido relatados aborto em cadelas (Chamberlain et al. 1953, Bresciani et al. 1999, Arantes et al. 2009), neonatos enfermos, devido a transmissão transplantária (Bresciani et al. 1999, Arantes et al. 2009, Al-Qassab et al. 2009) e sinais neurológicos: mioclonia, ataxia e convulsão (Giraldi et al. 2002). A toxoplasmose, esta associada a estresse crônico, que exercem efeito imunossupressor no organismo (Pruett 2001), consequência de enfermidades diversas, luxações, fraturas, helmintos, infecções bacterianas, virais, parasitárias e outras doenças concomitantes, assim como tratamento imunossupressor o que caracteriza doença oportunista (Ahmed et al. 1983, Greene et al. 1985, Pimenta et al. 1993, Bernsteen et al. 1999, Brito et al. 2002, Moretti et al. 2002, Dubey et al. 2003a, Dubey et al. 2003b, Freschi et al. 2005, Moretti et al. 2006, Silva et al. 2007, Da Silva et al. 2009, Swinger et al. 2009, Dubey 2010, Hoffmann et al. 2012, Headley et al. 2013, Sakamoto et al. 2013) ou

ainda associado a idade onde nos cães jovens, as manifestações clínicas são mais frequentes, particularmente nos seis primeiros meses de vida (Pimenta et al. 1993, Hoskins 2004), porém a maior frequência de infecção ocorre em cães adultos jovens, até 4 anos de idade e a menor em animais velhos (Ahmed et al. 1983). Isso pode estar associado a uma diminuição da resposta imune, o que não permite o diagnóstico pela ausência da soroconversão, com a manifestação da doença (Bauer 2005, Anisimov 2007).

É frequente a descrição da toxoplasmose em animais apresentando enfermidades imunossupressoras, incluindo a erliquiose (Dubey et al. 2003b, Moretti et al. 2006), cinomose (Dubey & Beattie 1988, Moretti et al. 2002, Moretti et al. 2006, Silva et al. 2007, Paes & Mangia 2012, Headley et al. 2013), leishmaniose visceral, ou doenças que produzem estresse, como displasia coxo-femoral (Ahmed et al. 1983, Sakamoto et al. 2013). A associação de cinomose e toxoplasmose são bastante frequentes (Dubey & Beattie 1988, Moretti et al. 2002, Moretti et al. 2006, Silva et al. 2007, Headley et al. 2013) piorando o prognóstico devido a comprometimento da eficácia terapêutica aos agentes etiológicos e com isso, promovendo elevada letalidade quando da ocorrência simultânea destes dois agentes em cães (Moretti et al. 2002). A cinomose diminui a resistência à pré-existente infecção por *T. gondii* e torna mais grave a doença, o cão na maioria das vezes morre devido à infecção combinada (Dubey & Beattie 1988) com lesão visceral extra-cerebral (Silva et al. 2007). Com a adesão de protocolos vacinais anuais contra a cinomose, esta teve sua prevalência diminuída, portanto na toxoplasmose associada à cinomose e suas manifestações clínicas diminuíram na população canina (Dubey & Beattie 1988; Dubey & Lappin 2006).

Diagnóstico

O diagnóstico da toxoplasmose, assim como de qualquer outra doença que acometa cães, é necessário para que haja um efetivo tratamento e manejo (Irwin 2002, Tarlow et al. 2005, Ullmann et al. 2008). Os sinais clínicos são inespecíficos ou se assemelham a neosporose (Dubey 1977, Dubey & Lappin

2006, Dubey 2010), porém têm diferenças antigênicas (Dubey et al. 2008). O diagnóstico, assim como o diagnóstico diferencial, ambos exigem um conjunto de informações, tais como: histórico, sinais clínicos, exames complementares e específicos através da pesquisa de anticorpos circulantes, que contribuem para o diagnóstico mais preciso (Sabin & Feldman 1948, Dubey 1977, Desmonts & Remington, 1980, Ahmed et al. 1983, Silva et al. 1997, Varandas et al. 2001, Brito et al. 2002, Freschi et al. 2005, Dubey & Lappin 2006, Dubey et al. 2007, Yarim et al. 2007, Ullmann et al. 2008, Al-Qassab et al. 2009, Arantes et al. 2009, Da Rocha et al. 2012). Deve-se conhecer as limitações de cada teste, pacientes infectados por este agente etiológico podem ter fraca resposta específica frente aos antígenos de cistos teciduais (Freschi et al. 2005) o que dificulta o diagnóstico, havendo necessidade de se utilizar outras formas de diagnóstico, como a detecção de ácido desoxirribonucleico-DNA por reação em cadeia de polimerase (PCR) (Burg et al. 1989, Müller et al. 1996, Bresciani et al. 2001, Schatzberg et al. 2003, Al-Qassab et al. 2009, Dubey 2010), histopatológico e de imunohistoquímica podem confirmar o diagnóstico desta protozoonose (Frenkel 1956, Pimenta et al. 1993, Silva et al. 1997, Dubey et al. 2003a, Schatzberg et al. 2003, Freschi et al. 2005, Dubey & Lappin 2006, Arantes et al. 2009, Dubey 2010), bem como provas biológicas (Pimenta et al. 1993, Lindsay et al. 1997, Dubey et al. 2007, Al-Qassab et al. 2009, Arantes et al. 2009), exames diretos com a análise de biopsias de linfonodos, baços, fígado, outros órgãos linfóides, músculo esquelético, líquidos biológicos e secreções, assim como lavados bronco-alveolares (LBA), técnica eficiente no diagnóstico de doenças pulmonares de cães (Rha & Mahony 1999), com a possibilidade de identificação do possível agente etiológico obtido pelo LBA (Brownlee & Sellon 2001). O material coletado, após coloração com método rápido derivado do Romanowsky, tem permitido a visualização das formas biológicas, bem como facilitando o diagnóstico da toxoplasmose canina (De Abreu et al. 2002, Dubey et al. 2007, Arantes et al. 2009, Dubey 2010).

Em determinadas manifestações patológicas da toxoplasmose, apesar da melhoria das

técnicas de diagnóstico, onde não se tem soro conversão, outros exames complementares podem não ser possíveis, especialmente quando se trata de lesões oculares (Davidson 2000) e nas neuropatias, com sinais clínicos compatíveis, pesquisa de anticorpos específicos no soro e líquido, positivos. A utilização da tomografia e ressonância computadorizada constituem métodos adequados para o diagnóstico complementar e acompanhamento não invasivo, com a evidência de lesão cerebral e suas consequências (Vernau et al. 1997; Berg & Joseph 2003).

Diagnóstico clínico

As manifestações clínicas da toxoplasmose são variadas, comuns a diversas enfermidades, com envolvimento de vários órgãos e sistemas incluindo gastrointestinal, linfático, esplênico, hepático, pulmonar, osteomuscular, cardíaco, ocular e nervoso (Dubey & Lappin 2006) e estão associados a infecções ativas (Brito et al. 2002) e se manifesta por vários sinais clínicos inespecíficos, anorexia, fraqueza, anemia, emagrecimento, desidratação, atrofia dos músculos, distúrbios respiratório, diarreia e vômitos, podendo com isso, levar ao choque e ao óbito (Mello 1910, Langham & Sholl 1949), pneumonia (Carini 1911), encefalite, neurite e diarreia crônica (Otten et al. 1950), paralisia espástica progressiva dos membros posteriores (Suter et al. 1984, Brito et al. 2002, Tarlow et al. 2005, Moretti et al. 2006), ceratoconjuntivite seca, ceratite pigmentar e conjuntivite necrosante (Swinger et al. 2009), pústulas, prurido cutâneo, nódulo subcutânea (Dubey et al. 2003b, Hoffmann et al. 2012), doenças da córnea e conjuntiva (De Abreu et al. 2001, De Abreu et al. 2002, Swinger et al. 2009), hipertrofia dos linfonodos (De Abreu et al. 2001, De Abreu et al. 2002), insuficiência cardíaca por miocardite necrótica (Headley et al. 2013), insuficiência pulmonar por pneumonia fibrinosa, broncopneumonia, pneumonia focal e hipertrofia dos linfonodos mediastínicos (Capen & Cole 1966), aborto ou parto prematuro (Chamberlain et al. 1953, Bresciani et al. 1999; Bresciani et al. 2001), polimiosite (Greene et al. 1985), febre, corrimento nasal, lacrimejamento, prostração, linfadenopatia (Bresciani et al. 2001), alterações na consciência, na marcha e tempo

de propriocepção aumentado (Brito et al. 2002). Esses sinais clínicos como se pode ver são comuns a outras enfermidades, tornando-se necessário a indicação precisa da etiologia envolvida.

As manifestações clínicas dependem da localização, da patogenicidade, sensibilidade do hospedeiro e da extensão da lesão tecidual, que é determinada pela característica intracelular do parasito (Dubey & Lappin 2006), que em caso de lesões oculares produzem deficiência visual que podem passar despercebidas, porém a alteração clínica observada pode ser confirmada pelo exame da retina e de fundo de olho ou mesmo, através da retinografia, principalmente onde há infecções com cepas formadoras de cisto (De Abreu et al. 2002).

No diagnóstico diferencial, a neosporose, deve ser considerada quando cães tiverem distúrbios respiratórios, neuromusculares e gastrintestinais (Mineo et al. 2001; Plugge et al. 2011) e nas infecções transplacentárias, que podem ser observadas concomitantemente (Al-Qassab et al. 2009), porém a toxoplasmose tem sido muito mais frequente nas doenças neuromusculares do que a neosporose. Existe associação bastante significativa entre doenças neuromusculares e a presença de reação frente à sorologia para *T. gondii* (Ruiz et al. 2012).

Diagnóstico sorológico

As alterações hematológicas são inespecíficas, pode haver leucocitose, leucopenia com linfopenia (De Abreu et al. 2001), anemia devido a diminuição da concentração de hemoglobina, leucopenia com neutropenia, linfopenia, eosinopenia e monocitopenia (Pimenta et al. 1993; Bresciani et al. 2001; Shahzad et al. 2006), elevação das enzimas hepáticas, aumento de aspartato transaminase (AST), bilirrubina direta, indireta e alanina transaminase (LAT), hipoalbuminemia, compatíveis com processo patológico no fígado (Yarim et al. 2007). O aumento no soro de AST e LAT estão relacionadas a função hepática assim como a hipoalbuminemia, a relação albumina e globulina (A/G) é menor nos cães infectados, o aumento de globulina no soro em cães esta relacionado com maiores títulos de imunoglobulina, pelos anticorpos produzi-

dos pelo sistema imunológico em resposta a infecção por *T. gondii* (Dubey & Lappin 2006, Yarim et al. 2007), que estimula a produção de imunoglobulinas incluindo IgG, IgM, IgA e IgE, tornando útil a eletroforese de proteína do soro no diagnóstico e prognóstico em combinação com os testes sorológicos, clínicos e resultados laboratoriais (Yarim et al. 2007).

Os testes sorológicos assinalam a reação antígeno-anticorpos para a presença de *T. gondii*, apesar dos anticorpos desempenharem papel insuficiente na defesa sistêmica, no entanto é essencial para o diagnóstico da doença (Dubey & Lappin 2006). A suspeita da doença ocorre na presença de um aumento de quatro a oito vezes no título, o que traduz um título único muito elevado ou observado em amostras séricas tomadas com duas a quatro semanas de intervalo caracterizando soroconversão (Dubey 1977). O primeiro teste para o diagnóstico da toxoplasmose humana foi a reação de Sabin-Feldman (SF), é confiável tanto na fase aguda como na crônica, esta técnica se baseia na união de anticorpos específicos à superfície dos antígenos de taquizoítos vivos, com subsequente fixação do complemento e tornando o parasito incapaz de reter o azul de metileno, indicando anticorpos no soro pela observação de taquizoítos mal corados ou "fantasmas" (Sabin & Feldman 1948). Fatores limitantes tornaram esta técnica inadequada, pelas dificuldades no desenvolvimento na maioria dos laboratórios de diagnóstico de rotina, pois necessitam de parasitos vivos (Jacobs & Lunde 1957, Dubey 2010); no entanto é ainda utilizada no diagnóstico da toxoplasmose em animais devido ao fato de ser sensível e específica e, as reações cruzadas não ocorrerem (Otten et al. 1950, Quinn et al. 1976, Chadwick et al. 2013).

Com a evolução do diagnóstico sorológico, outros testes foram idealizados para a detecção de anticorpos IgG e IgM anti-*T. gondii*, destes, a reação de imunofluorescência indireta (RIFI), teste imunoenzimático (ELISA) e o teste modificado de aglutinação (MAT) foram modificados para detecção de anticorpos IgM (Dubey 2010). Deve-se ter atenção com a detecção de IgM em cães clinicamente saudáveis, pois pode significar infecção ativa assintomática (Cabral et al. 1998).

Hemaglutinação indireta (HAI), esse teste é simples de se desenvolver e prático, foi desenvolvido com o objetivo de substituir o SF pelas dificuldades inerentes (Jacobs & Lunde 1957), o teste é comparável ao teste de imunofluorescência quanto à sensibilidade e à especificidade (Camargo et al. 1986), porém o resultado frequentemente negativo em infecções congênitas e nos animais com títulos a baixo de 1:128 não são confiáveis (Dubey 2010). Em contrapartida, títulos maiores que 1:200 são bastantes específicos o que propiciou uma melhora na técnica, para eliminar falsos positivos (Chordi et al. 1964). Uma modificação no teste de aglutinação direta (MAD) melhorou o diagnóstico da toxoplasmose em seres humanos e animais, foram desenvolvidos com o objetivo de melhorar a sensibilidade e especificidade comparáveis ao SF, padrões de aglutinação distintos são observados e o resultado é dado conforme a formação de aglutinação (Fulton & Turk 1960). A utilização do MAD para triagem e titulação de anticorpos anti-*T. gondii* em soros de animais pode ser aplicada às diferentes espécies animais, com resultados semelhantes aos obtidos na RIFI, prescindindo de reagentes espécie-específicos e equipamentos sofisticados (Silva et al. 2002).

O MAT, a partir do HAI, foi desenvolvido com o objetivo de melhorar e tornar sua aplicação mais simples. Amplamente utilizado para o diagnóstico da toxoplasmose em animais. O MAT aumentou a especificidade e sensibilidade comparável aquelas do SF, a técnica e a leitura são simples e precisas sendo conveniente para os laboratórios que realizam apenas sorologia ocasionalmente, bem como para aqueles que executam inquéritos em larga escala (Desmonts & Remington 1980). Esse teste detecta apenas anticorpos IgG e, portanto, pode dar resultados falso-negativos durante os primeiros estágios da infecção aguda (Dubey & Desmonts 1987, Dubey 2010). O teste funciona com plasma ou sangue total e possui vantagens, principalmente pelo fato da hemólise não interferir com o resultado. O MAT foi também modificado para detecção de anticorpos IgM (Dubey 2010), no entanto, na detecção de anticorpos em infecção por *T. gondii* em cães pode ser satisfatório para a triagem porém há melhores testes disponíveis (Zhu et al., 2012).

Reação de imunofluorescência indireta (RIFI), ao qual o princípio foi adaptado para utilização no imunodiagnóstico da toxoplasmose (Kelen et al. 1962), é utilizado para diagnóstico e titulação de anticorpos, onde a reação da gamaglobulina de soro imune com *T. gondii* e a gamaglobulina fluorescente de soro anti-espécie a ser testado é específica e suficientemente sensível para utilização laboratorial de rotina (Kelen et al. 1962). Suas desvantagens são: a necessidade de um microscópio de fluorescência e reação cruzada com fatores reumatóides e anticorpos antinucleares (Dubey 2010). Possui larga utilização no diagnóstico de várias doenças (Guimarães et al. 2009). As amostras de soro são analisadas para a detecção de anticorpos IgG anti-*T. gondii* (Silva et al. 1997, Ruíz et al. 2012) e IgM (Pyndiah et al. 1979), tornando o diagnóstico mais eficiente, pois há diferenças quanto a forma de adquirir a infecção, consumo de carne e vísceras cruas, que está associado aos títulos de anticorpos IgG, enquanto que alterações neurológicas estão associadas a ocorrência de anticorpos IgM (Brito et al. 2002). A RIFI é considerada de boa especificidade e sensibilidade, essa reação tem a vantagem de utilizar parasitos preservados, fixados em lâminas de microscopia, o que é prático e seguro para a rotina laboratorial. O teste da RIFI é recomendado para utilização no imunodiagnóstico da toxoplasmose, quer como um único teste, ou na combinação de testes sorológicos e com ênfase na determinação dos títulos e as classes de anticorpos específicos (Kelen et al. 1962, Silva et al. 1997), ainda possui a facilidade de utilizar como material alternativo o plasma para pesquisa de anticorpos anti-*T. gondii* (Navarro et al. 1997).

O teste de aglutinação em látex (LA) utiliza partículas de látex sensibilizados com antígeno solúvel e o padrão de aglutinação é observado quando o soro a ser testado é adicionado. O teste LA é de fácil execução, porém sua sensibilidade para os soros de animais precisa ser melhorada (Balfour et al. 1982, Dubey 2010, Nguyen et al. 2012), Frente ao SF, possui 96,6% de concordância além de ter a praticidade de estar disponível comercialmente (Balfour et al. 1982, Nguyen et al. 2012, Arunvipas et al. 2013).

O teste de fixação de complemento (FC), onde os anticorpos fixadores de complemen-

tos aparecem mais tarde do que os anticorpos observados no SF, é positivo durante a infecção aguda, depende da preparação antigênica, não é um teste de escolha por causa de procedimentos complexos e falta de padronização do antígeno e dos reagentes, os anticorpos testados aparecem mais tardiamente que em outras reações, nos cães os soros dos animais positivos são desprovidos de fixação de complemento e anticorpos neutralizantes (Sabin & Warren 1942).

A introdução do Ensaio Imunoenzimático (ELISA) para anticorpos IgG e IgM trouxe um grande avanço para o diagnóstico da doença, porém a possibilidade de resultados falso-positivos para IgM em portadores do fator reumatoide e anticorpos antinucleares são limitadores na utilização da técnica (Camargo et al. 1977). No teste ELISA, o antígeno solúvel é absorvido numa superfície de plástico (placas de microtitulações ou slides) e a reação antígeno-anticorpo é evidenciada pela adição de uma enzima ligada ao anticorpo, e a reação pode ser objetivamente avaliada por quantificação da cor que resulta, pode ser automatizado, de modo a um grande número de soros poderem ser examinados rapidamente, no entanto, requerem um leitor de ELISA para quantificar a cor da reação (Dubey 2010). Em ELISA-IgM, os poços de placas de microtitulação são revestidos com anticorpos IgM e, em seguida, é adicionado antígeno de *T. gondii*, usando uma enzima conjugada com anti-soro contra *T. gondii*, a presença do complexo entre anticorpos anti-*T. gondii* IgM e *T. gondii* antígeno é detectada sob a forma de uma reação de cor, a possibilidade de marcação direta do antígeno com a enzima, agiliza a técnica e subtrai a necessidade da utilização de conjugados de antígeno e anti-antígeno, o antígeno de *T. gondii* é conjugado à enzima, em vez do anti-soro (Franco et al. 1981). Na padronização do ELISA-teste indireto, este se mostrou confiável no diagnóstico da toxoplasmose canina (Domingues et al. 1998).

O ELISA IgG padronizado é indicado nos processos de triagem sorológica, sendo a ELISA-IgM desaconselhável, uma vez que apresentou pouca confiabilidade (Uchôa et al. 1999). Com a idealização do teste IgM-ISAGA, onde este é mais sensível e específico, principalmente para detecção de anticor-

pos IgM anti-*T. gondii*, conseqüentemente para o diagnóstico de infecções congênitas e adquiridas agudas eliminando a interferência de IgG, e do fator reumatóide, presentes no ELISA (Naot & Remington 1980, Desmonts et al. 1981).

O teste western blotting (WB) pode ser utilizado como ajuda para os testes sorológicos convencionais descritos anteriormente. Neste método, a transferência por eletroforese de proteína a partir de géis de poliacrilamida migra para folhas de nitrocelulose, isso resulta em transferência quantitativa de proteínas permitindo análise de uma grande variedade de proteínas, onde o soro a ser testado reage com os antígenos de *T. gondii* na membrana, onde ocorre a migração e marcação conforme seu peso molecular e os padrões de bandas resultantes são comparados com controles de peso molecular conhecido (Laemmli 1970, Towbin et al. 1979, Flausino et al. 1998). É importante sua utilização em cães com sintomatologia compatível com a toxoplasmose, desde que sejam observados resultados conflitantes entre os testes sorológicos comumente utilizados. Pode ser utilizado como um terceiro teste diferencial de diagnóstico, embora não se apresente com 100% de segurança (Freschi et al. 2005).

Diagnóstico histopatológico

O exame histopatológico (HI) para diagnóstico da toxoplasmose deve estar associado a outros testes, pois como único exame diagnóstico é limitado, o parasito se confunde com as células teciduais e outros parasitos após os fragmentos serem fixados em formol e corados com hematoxilina-eosina (Fayer & Dubey 1985). A sorologia deve ser utilizada com a observação de soroconversão (Greene et al. 1985), Na técnica de imuno-histoquímica utilizada nos tecidos fixados em formalina e corados no complexo de imunoperoxidase, o parasita ou seus antígenos, podem ser evidenciados.

Quando se associa a histopatologia à reação antígeno-anticorpo, a técnica de imuno-histoquímica é proposta, onde tecidos fixados em formalina, embebidos em parafina são corados com um complexo e imunoperoxidase. O parasito ou seus antígenos podem ser evidenciados em cortes de tecidos por

imunohistoquímica, utilizando-se anticorpos específicos e coloração imunofluorescente ou imunoenzimática. Métodos de diagnóstico imunohistoquímico são específicos e resultam do desenvolvimento do método da peroxidase-antiperoxidase (Stern-berger et al. 1970) e modificado para detectar *Neospora caninum* Dubey, Carpenter, Speer, Topper & Uggla, 1988, onde o anti-soro específico para *N. caninum* é utilizado. O teste detectou taquizoítos e bradizoítos de *N. caninum*. A reação não foi observada para *T. gondii*, *Hammondia hammondi* (Frenkel, 1974) e *Sarcocystis cruzi* (Hasselmann, 1926), porém quando anti-*T. gondii* de coelho foi utilizado no ensaio, a reação de *N. caninum* não foi observada permitindo um aperfeiçoamento da técnica para o diagnóstico da toxoplasmose (Lindsay & Dubey 1989).

Essa técnica vem sendo usada no diagnóstico de diversos agentes infecciosos, particularmente de *T. gondii*, modificações introduzidas permitiram utilização da técnica imunoenzimática da avidina-biotina para a detecção de cistos de *T. gondii* em canídeos (Dubey & Lin 1994). A IH pode ser utilizada para distinguir taquizoítos de bradizoítos e através de anticorpo produzido em coelhos contra antígeno de *T. gondii* (McCallister et al. 1996), permitem a visualização de cistos de *T. gondii* em cães (Giraldi et al. 2002), este anticorpo é fase, mas não parasito-específico, pois não reage com taquizoítos mas com bradizoítos de *T. gondii*, *N. caninum*, espécies do gênero *Besnoitia* (Henry, 1913), e de espécies do gênero *Sarcocystis* Lankester, 1882 (Dubey 2010), favorecendo desta maneira a possibilidade de reação cruzada (Anfray et al. 2005).

Diagnóstico molecular

A reação de cadeia da polimerase (PCR) tendo o polimorfismo de comprimento dos fragmentos de DNA gerados por enzimas de restrição (RFLP) é uma evolução das técnicas de PCR, em que os organismos podem ser diferenciados pela análise de padrões derivados da clivagem do seu DNA. Se dois organismos diferirem na distância entre os sítios de clivagem de uma endonuclease de restrição, o comprimento dos fragmentos produzidos vai diferir quando o DNA for digerido

com uma enzima de restrição. Estudos sobre o genoma de *T. gondii* tornaram possível a utilização da técnica para o diagnóstico da toxoplasmose. O ensaio da PCR é uma técnica utilizada em testes clínicos para detecção de alterações genéticas ou infecções por diferentes agentes etiológicos (Ellis, 1998). Há várias formas e técnicas para a utilização da PCR com a detecção do parasito através de um antígeno de superfície. Amostras de sangue testadas pela PCR, amplificando-se segmentos dos genes B1 e P30 de *T. gondii*, mostraram o potencial para o diagnóstico da toxoplasmose em seres humanos e animais, principalmente com base no gene B1, o gene P30 ou DNA ribossomal (Boothroyd et al. 1998, Ellis et al. 1998). O gene B1, que se encontra repetido em 35 cópias no genoma do parasito e pode ser detectado em fluidos corporais e tecidos, demonstrando ter uma natureza repetitiva no genoma produzindo uma elevada sensibilidade da PCR na detecção de apenas um parasito presente no material celular usando o gene B1 como alvo de amplificação (Burg et al. 1989). Estudos demonstram a capacidade da PCR de amplificar fragmentos específicos de DNA a partir de fluidos corporais diferentes, tais como sangue, líquido amniótico, liquor, humor aquoso, fluido de lavado bronco-alveolar e até urina (Khalifa et al. 1994, Schatzberg et al. 2003, Anfray et al. 2005, Derouin & Pelloux 2008, Al-Qassab et al. 2009, Arantes et al. 2009, Dora et al. 2009, Headley et al. 2013). O diagnóstico pela PCR para a toxoplasmose ainda apresenta fatores que afetam a sensibilidade e a especificidade como a sequência alvo no DNA do parasito, pares de iniciadores de amplificação utilizados, condições de armazenamento das amostras e dos reagentes e o uso de drogas anti-*T. gondii*. Vários casos de resultados positivos de PCR em pacientes assintomáticos são referidos e se desconhece o valor preditivo positivo do teste (Kompalic-Cristo et al. 2005). A análise do sangue por PCR pode ser válida em casos de toxoplasmose extracerebral, devido à natureza disseminada da doença. Como a maioria dos casos de toxoplasmose cerebral é resultado da reativação de cistos cerebrais latentes, detecção do parasito por PCR é útil apenas em casos associados à infecção cerebral grave ou disseminação desse agente etiológico (Khalifa et al. 1994).

Diagnóstico biológico

O objetivo do teste biológico para diagnóstico da toxoplasmose é reproduzir a infecção em animais de laboratório, tornar visível as lesões características e proporcionar o isolamento com diagnóstico definitivo. Com isso complementar com outro método de diagnóstico, principalmente pela sorologia, onde em camundongos a sensibilidade e especificidade do MAD são demonstradas (Bottin et al. 2009). Tecidos de animais soropositivos podem ser digeridos por tripsina e pepsina e depois inoculados em animais (Da Silva, et al. 2001). Dentre os animais utilizados para o teste, destacam-se hamsters, cobaias, camundongos, coelhos, cães e gatos (Lindsay et al. 1997, Bresciani et al. 2001, De Abreu et al. 2001, De Abreu et al. 2002, Dubey et al. 2007, Arantes et al. 2009, Al-Qassab et al. 2009). A inoculação em camundongo utiliza o sangue do paciente, de preferência a camada leucocitária, ou sedimento do centrifugado de líquido cefalorraquiano, líquido amniótico, lavado brônquico-alveolar, suspensões de triturados de biópsia ou de placenta, que são inoculados via intra-peritoneal de preferência em camundongos, porém há limitações para o isolamento, principalmente quando há lesões onde há dificuldade para coleta (Frenkel & Jacobs, 1958).

Tratamento

O objetivo do tratamento é o controle dos sinais clínicos, reduzindo o desenvolvimento das formas proliferativas (taquizoítos), assegurando que a infecção seja tratada corretamente, e para tanto é fundamental identificar e gerenciar todas as condições propícias ou doenças concomitantes que permitiram a evolução da doença. A taxa de mortalidade na toxoplasmose é elevada, maior em neonatos e nos animais com imunossupressão e a escolha da droga a ser utilizada é baseada nas barreiras biológicas do organismo (Birchard & Sherding 2003). O tratamento pode ser comprometido devido a vários fatores, entre eles a sensibilidade, a distribuição do fármaco até ao local da infecção e as condições dos tecidos circundantes à infecção (Maddison 2009). A distribuição das drogas utilizadas é reconhecida

como fator limitante, para ser efetivo, deve atingir o local da infecção em concentrações e por tempo adequado; entrando, em contato com as formas de *T. gondii*, o que pode não acontecer, por exemplo, em locais com a vascularização comprometida. O ambiente circundante à infecção é bastante importante porque, alterações produzidas pelo próprio parasito como edema ou necrose, pode ser uma restrição no acesso da droga utilizada, limitando assim o efeito (Maddison 2009). Os sinais clínicos que não envolvam os olhos ou o sistema nervoso geralmente respondem ao tratamento e a melhora clínica é observada no segundo ou terceiro dia de tratamento, lesões oculares e neurológicas tendem a responder mais lentamente. Em casos de toxoplasmose pulmonar e hepática o prognóstico é geralmente ruim, particularmente em animais imunossuprimidos (Hartmann et al. 2013), portanto, em caso de suspeita clínica é importante a administração oportuna de antibióticos empíricos até o diagnóstico, quando possível da toxoplasmose (Vaughan & Wenzel 2013). Toxoplasmose deve ser considerada como um diagnóstico diferencial para a doença ocular canina e pode se manifestar de forma bilateral (Swinger et al. 2009), ainda mais quando ocorrer histórico de medicações imunossupressoras (Greene et al. 1985), estas devem ser utilizadas após testes sorológico para *T. gondii* antes da utilização de drogas que são inibidores potentes da imunidade mediadas por células, tais como a ciclosporina (Barrs et al. 2006). Infecções oculares localizadas respondem melhor a terapia, ao contrário das sistêmicas, cerca de 40% dos animais com toxoplasmose generalizada morrem devido a doença, mesmo sob tratamento, assim o prognóstico é reservado (Birchard & Sherding 2003).

O tratamento da toxoplasmose canina se restringe a antibióticos, clindamicina, associações de sulfas com trimetoprim, azitromicina, espiramicina, enrofloxacina (Greene et al. 1985, Hacker et al. 1998, Rothova et al. 1998, Birchard & Sherding 2003, TARLOW et al. 2005, Dubey et al. 2009, Peterson & Kutzler 2011, Barbosa et al. 2012, Hoffmann et al. 2012, Hartmann et al. 2013), a utilização de clindamicina e sulfonamidas com ou sem associação com trimetoprim são mais comumente utilizadas (Peterson & Kutzler,

2011).

A primeira droga efetiva para o tratamento da toxoplasmose foi a sulfatiazol (Sabin & Warren 1942), porém é uma droga que causa efeitos adversos. Toxicidades à sulfonamida ocorrem em seres humanos e cães, com consideráveis semelhanças clínicas (Trepanier 2004). Nos cães pode-se manifestar por febre, artropatia, discrasias sanguíneas (neutropenia, trombocitopenia ou anemia hemolítica), hepatopatia, erupções na pele, uveíte, ou ceratoconjuntivite seca, efeitos menos frequentes incluem nefropatia, meningite, pancreatite, paralisia do nervo facial (Morgan & Bachrach 1982, Twedt et al. 1997, Trepanier 2004, Dubey 2010, Ramsey 2011). A patogênese dessas reações não é completamente compreendida, mas pode ser devido a uma resposta celular aos metabólitos das sulfonamidas (Twedt et al. 1997; Trepanier 2004) e são extensivas a todas sulfonamidas, tais como sulfametoxazol, sulfadiazina e sulfadimetoxina, sendo as duas primeiras utilizadas mais frequentemente e todas compartilham estas reações adversas (Trepanier 2004). Nas necroses hepáticas, o baixo número de cães afetados sugere uma reação idiossincrática à droga (Twedt et al. 1997). Associações são descritas as sulfonamidas, como o trimetoprim que tem sido utilizado com mais frequência para o tratamento da toxoplasmose nos cães (Dubey et al. 2009), principalmente na vigência de coinfeção em cães por *T. gondii* e pelo vírus da cinomose, ou na impossibilidade de estabelecer-se o diagnóstico diferencial entre estas enfermidades, recomenda-se a terapia com sulfonamidas associadas ao trimetoprim. A farmacocinética destas drogas propiciam níveis terapêuticos nos tecidos sujeitos à infecção bacteriana decorrente da cinomose e também no sistema nervoso central, devendo-se utilizar a associação com objetivo de obtenção de amplo espectro antibacteriano e adicional combate a toxoplasmose (Moretti et al. 2002). Associações com a sulfadimetoxina e pirimetamina também são bem sucedidas, são drogas amplamente utilizadas para a terapia da toxoplasmose (Dubey 2010). Estas duas drogas atuam sinergicamente através do bloqueio da via metabólica envolvendo ácido p-aminobenzóico e do ciclo de ácido fólico-folínico, por esse motivo é importante à prescrição de ácido fólico associado ao tratamento

(Dubey 2010, Nunura et al. 2010, Ramsey 2011). A dose de sulfonamida, seja o sulfametoxazol ou a sulfadiazina, ambas podem estar associadas ao trimetoprim, a dose de escolha é 15 mg/kg a cada 12 horas durante 28 dias (Birchard & Sherding 2003, Dubey et al. 2009, Ramsey 2011). Estas drogas devem ser utilizadas na fase aguda da doença, quando da multiplicação ativa do parasita, pois possuem pouco efeito na infecção subclínica. Nestes casos, a sulfadimetoxina (pirimetamina) pode ser utilizada, doses maiores devem ser escolhidas para o tratamento, iniciando com 1 mg/kg a cada 24h durante três dias, com o desaparecimento dos sinais clínicos. Normalmente no quarto dia, essas doses devem passar para 0,5 mg/kg, geralmente durante várias semanas ou meses, não devem ser administradas para cadelas prenhas ou lactantes (Dubey 2010, Ramsey 2011). Pirimetamina é tóxica, alguns autores utilizam uma combinação de trimetoprim e sulfametoxazol como alternativas possíveis para pirimetamina e sulfadiazina. Embora trimetoprim, como pirimetamina, é um antagonista de ácido fólico, não tem nenhum efeito sinérgico em combinação com sulfametoxazol contra a toxoplasmose (Dubey 2010).

A descoberta da clindamicina como droga anti-toxoplasmática foi de fundamental importância como mais uma alternativa, especialmente em pacientes alérgicos às sulfonamidas. A clindamicina tem sido utilizada com sucesso para o tratamento de uma variedade de manifestações clínicas, incluindo febre, miosite, uveíte e sinais neurológicos associado à toxoplasmose, com lesões generalizadas que desenvolvem sinais pulmonares e neurológicos (Greene et al. 1985, Tarlow et al. 2005, Dubey 2008, Dubey et al. 2009, Ramsey 2011, Hoffmann et al. 2012), inclusive em situações onde as sulfonamidas e associações não foram capazes de propiciar uma melhora clínica (Greene et al. 1985). Os principais problemas associados à clindamicina incluem irritação gastrointestinal, em alguns animais ocorre diarreia, vômito (Dubey et al. 2009, Ramsey 2011). Clindamicina é a droga de eleição para tratar a toxoplasmose clínica, especialmente recomendada para fêmeas prenhas e aqueles que desenvolvem reações adversas às sulfonamidas, as doses podem variar de 10 a 20 mg/kg duas vezes ao dia, a resposta

clínica ao tratamento dependente de um sistema imunocompetente (Peterson & Kutzler, 2011, Hartmann et al. 2013). Outras doses também podem ser utilizadas, 12,5mg/kg a cada 12 horas durante 28 dias (Birchard & Sherding 2003), 5,5 mg/kg a cada 12 horas ou 11 mg/kg a cada 24 horas (Ramsey 2011) ou ainda 11 mg/kg a cada 12 ou 24 horas (Beco et al. 2013). Cães com doença do SNC vão exigir cuidados de suporte e tratamento específico, assim como lesões oculares. As doses de clindamicina podem variar de 3 a 13 mg/kg a cada 8 horas durante prazo mínimo de 28 dias ou quatro semanas, associações de sulfonamidas com trimetoprim na dose de 15 mg/kg, a cada 12 horas durante 28 dias (Dubey et al. 2009). Um melhor perfil farmacocinético pode ser esperado quando a clindamicina é administrada a 11 mg/kg, cada 24 horas (Saridomi-chelakis et al. 2011).

A azitromicina tem sido utilizada com sucesso, na dose de 10 mg/kg, a cada 24 horas no mínimo de 28 dias (Dubey et al. 2009). Não foram observados efeitos colaterais com a azitromicina, portanto pode ser uma alternativa eficaz para tratamento principalmente da toxoplasmose ocular, em pacientes que tiverem reações adversas aos protocolos e drogas mais frequentemente utilizadas (Rothova et al. 1998). Variações da terapia são observadas, na dose 10mg/kg a cada 12 horas durante sete dias. Nos casos de complicações como uveíte, causadas por *T. gondii*, terapia concomitante deve ser utilizada, colírio de prednisona 1% em intervalos de 6 a 8 horas, durante duas semanas ou conforme acompanhamento (Birchard & Sherding 2003, Beco et al. 2013). Outros protocolos são orientados, 5 a 10mg/kg a cada 24 horas, após três a cinco dias pode-se aumentar o intervalo da dose para cada 48 horas, o que é uma facilidade a mais na administração para cães (Ramsey 2011), pois esta droga é rapidamente distribuída para os tecidos onde atingem concentrações elevadas dentro de 24 horas após uma única dose e as concentrações nos tecidos são proporcionais à dose quando da administração única de 10 a 40 mg/kg em cães (Shepard & Falkner 1990), inclusive no SNC, onde a azitromicina atinge concentrações ativas (Araujo et al. 1988). Associações da azitromicina com atovaquone, droga reconhecida por eliminar cistos toxoplasmáticos em tecidos (Dubey

2010) deve ser analisada na hora da escolha terapêutica. O atovaquone isolado reduziu significativamente o número de cistos de *T. gondii* após a doença aguda, assim como reduziu o número de cistos em doença crônica (Gormley et al. 1998), portanto a associação e a terapia combinada com atovaquone e azitromicina é possível para tratamento desse protozoário em cães. Atovaquone na dose de 13,3 mg/kg a cada 8 horas e azitromicina nas doses de 10 a 12,5 mg/kg a cada 24 horas, durante 10 dias (Di Cicco et al. 2012).

A antibioticoterapia com espiramicina no período neonatal em humanos é utilizada, porém não há estudos efetivos em cães e nem indicação para tratamento dessa etiologia em cães (Ramsey 2011), o tratamento das manifestações oculares da toxoplasmose em humanos pode se utilizar a espiramicina, alternativa à sulfadiazina e pirimetamina, especialmente indicado durante a gravidez e no período de amamentação (Hacker et al. 1998). A dose em cães pode variar de 23,4 mg/kg a cada 24 horas para infecções bacterianas (Ramsey 2011) ao dobro da dose para controle antiprotozoário (Pennisi et al. 2005), porém em humanos leva a alterações cardíacas no neonato com risco de morte (Stramba-Badiale et al. 1997).

A primeira das fluorquinolonas, que tem como característica uma molécula de flúor na posição seis do núcleo de base de quinolona, aprovada para uso em animais foi a enrofloxacin, em 1980 (Martinez et al. 2006), são bem absorvidos no trato gastrointestinal e quase completamente absorvida a partir dos locais de injeção parenteral, com distribuição para vários tecidos do corpo (Brown 1996).

Experimentos in vivo demonstraram que a enrofloxacin diminuiu significativamente o parasitismo de tecido por *T. gondii*, bem como as alterações inflamatórias no cérebro dos animais infectados com *T. gondii* (Barbosa et al. 2012). A dose terapêutica de enrofloxacin em cães é de 5mg/kg a cada 24 horas, ou 2,5 mg/kg a cada 12 horas (Ramsey 2011), a administração intravenosa da enrofloxacin não está autorizada, porém é uma via de administração possível de utilização em casos graves de infecção (Ramsey 2011), doses maiores podem ser utilizadas, 5 a 20 mg/kg a cada 24 horas (Beco et al. 2013). A principal toxicidade observada com doses terapêuticas

envolve o sistema gastrointestinal e fototoxicidade, embora em doses mais elevadas sejam observadas a toxicidade do sistema nervoso central e cataratas oculares, assim como a administração a cães em crescimento é contraindicada, pois podem resultar em lesões nas cartilagens articulares (Brown 1996; Ramsey 2011), esse efeito adverso limita a sua utilização em neonatos e cães jovens (Ransey 2011).

Epidemiologia

Animais de estimação cada vez mais interagem com seus proprietários e outros animais de companhia, ocupam importante presença em domicílios, servem como fonte de alegria e companheirismo para seus proprietários, porém em contrapartida, vem com os riscos inerentes, como transmissores de doenças para seus donos e outros animais domésticos (Kraetz & Federman 2002). Principais vias de transmissão são inerentes a populações humanas com diferentes hábitos culturais e alimentares (Tenter et al. 2000), principalmente em regiões do mundo onde a carne canina é consumida pelo homem como alimento (Dubey et al. 2007) e onde coexistam no mesmo habitat com gatos (Da Rocha et al. 2012; Ferreira et al. 2013). A avaliação retrospectiva da infecção em amostras de soro de cães confirma a dispersão de *T. gondii* no ambiente, demonstrando o papel do cão como animal sentinela para a toxoplasmose e a importância do monitoramento nas ações de saúde pública para o controle desta zoonose (Varandas et al. 2001, Ullmann et al. 2008). Reações positivas foram mais frequentes nos animais mais velhos, do sexo masculino, de um ambiente rural, em constante contato com pequenos animais, principalmente aves e roedores. Houve uma maior frequência de reação positiva em cães alimentados com comida caseira, especialmente naqueles alimentados com ingredientes crus (Brito et al. 2002). Não existem dados sobre a importância de diferentes hospedeiros intermediários como fontes de infecção para os cães. Análise multivariada dos fatores de risco revelaram que consumo de carne e vísceras cruas está associado aos títulos de anticorpos IgG, enquanto que alterações neurológicas estão associadas a ocorrência de anticorpos IgM (Brito et al. 2002).

As condições ambientais podem determinar o grau de propagação natural da infecção por *T. gondii*. A infecção é mais comum em climas quentes e em áreas próximo ao nível do mar do que em climas frios e nas regiões montanhosas e em áreas úmidas do que em áreas secas, isto é provavelmente relacionada com as condições que favorecem a sobrevivência e a esporulação dos oocistos no ambiente. A epidemiologia da infecção canina por *T. gondii* é desconhecida, sabe-se, no entanto, que são indicadores de contaminação do meio ambiente, devido à estreita relação com humanos (Dubey 2010). Maior prevalência de *T. gondii* em cães errantes do que em animais de fazenda indica que a ingestão de presas infectadas e alimentos contaminados sejam uma importante fonte de infecção (Souza et al. 2003) aumentando a importância do cão na correlação entre cão, humanos e a toxoplasmose, pois é fator de risco para a infecção humana, onde é observado pelo menos um cão infectado no domicílio onde há humanos soro reagentes e a importância como sentinela para esta infecção (Araújo et al. 2011). A importância da toxoplasmose na espécie canina é apontar prováveis fontes comuns de infecção entre cães e humanos, confirmando o risco para a saúde pública (Brito et al. 2002).

Os cães são considerados risco potencial para a transmissão de *T. gondii*, pois podem mecanicamente transmitir oocistos para as pessoas e outros animais, inclusive ao próprio cão, carregando oocistos nos pêlos e pele e através da xenosmofília oferece riscos a animais e humanos (Frenkel & Parker 1996). Especialmente em indivíduos imunocomprometidos e fêmeas grávidas faz-se necessário como medidas de proteção cozinhar a carne e hábitos de higiene na rotina dos proprietários, principalmente a inclusão de lavar as mãos após contato com cães, fezes de cães, jardinagem, contato com o solo, antes da ingestão de alimentos (Frenkel et al. 1995; Da Silva et al. 2010). Além da importância da alimentação, fator importante na epidemiologia, cães alimentados com carne crua tem prevalência relativamente alta de toxoplasmose do que cães alimentados com ração comercial (Shahzad et al. 2006).

Dentre os testes que mediram a prevalência de anticorpos anti-*T. gondii* pode-se verificar que em regiões rurais ou mesmo em

regiões urbanas onde a presença de áreas abertas como quintais e a frequente ida dos animais à rua foram fatores importantes na disseminação deste agente etiológico entre os cães examinados (Quadro 1), onde as maiores prevalências observadas estiveram relacionadas aos animais que tiveram a facilidade de irem a rua. Dos testes de diagnóstico utilizados, 61,7% deles foram realizados pela RIFI, seguidos de HAI com 13,6; MAT com 11,1; ELISA com 6,1; SF com 4,9; LA 1,2 e IB 1,2%. Considerando assim como teste de rotina o da RIFI para a determinação de cães portadores de *T. gondii* no Brasil.

Referências

- Abbasi M, Kowalewska-Grochowska K, Bahar MA, Kilani RT, Winkler-Lowen B, Guilbert LJ. Infection of placental trophoblasts by *Toxoplasma gondii*. *Journal of Infectious Diseases*, 88, 608-616, 2003.
- Ahmed BA, Gaafar SM, Weirich WE, Kanit CL. Relationship of *Toxoplasma* infections to other diseases. *Veterinary Parasitology*, 12, 199-203, 1983.
- Al-Qassab S, Reichel MP, Su C, Jenkins D, Hall C, Windsor PA, Dubey JP, Ellis J. Isolation of *Toxoplasma gondii* from the brain of a dog in Australia and its biological and molecular characterization. *Veterinary Parasitology*, 164, 2-4, 335-339, 2009.
- Anfray P, Bonetti C, Fabbrini F, Magnino S, Mancianti F, Abramo F. Feline cutaneous toxoplasmosis: a case report. *Veterinary Dermatology*, 16, 2, 131-136, 2005.
- Anisimov VN Biology of aging and cancer. *Carcinogenesis*, 14, 1, 23-31, 2007.
- Arantes TP, Lopes WD, Ferreira RM, Pieroni JS, Pinto VM, Sakamoto CA, Costa AJ. *Toxoplasma gondii*: Evidence for the transmission by semen in dogs. *Experimental Parasitology*, 123, 190-194, 2009.
- Araujo FG, Guptill DR, Remington JS. Azithromycin a macrolide antibiotic with potent activity against *Toxoplasma gondii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 32, 5, 755-757, 1988.
- Arunvipas P, Jittapalapong S, Inpankaew T, Pinyopanuwat N, Chimnoi W, Maruyama S. Seroprevalence and risk factors influenced transmission of *Toxoplasma gondii* in dogs and cats in dairy farms in Western Thailand. *African Journal of Agricultural Research*, 8, 7, 591-595, 2013.
- Azevedo SS, Batista CS, Vasconcellos SA, Aguiar DM, Ragozo AM, Rodrigues AA, Alves CJ, Gennari SM. Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* in dogs from the state of Paraíba northeast region of Brazil. *Research in Veterinary Science*, 79, 51-56, 2005.
- Bahia-Oliveira LMG, Jones JL, Azevedo-Silva J, Alves CC, Oréface F, Addiss DG. Highly Endemic Waterborne Toxoplasmosis in North Rio de Janeiro State Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, 9, 55, 2003.
- Balfour AH, Fleck DG, Hughes HP, Sharp D. Comparative study of three tests (dye test indirect haemagglutination test latex agglutination test) for the detection of antibodies to *Toxoplasma gondii* in human sera. *Journal of Clinical Pathology*, 35, 2, 228-232, 1982.
- Barbosa BF, Gomes AO, Ferro EAV, Napolitano DR, Mineo JR, Silva NM. Enrofloxacin is able to control *Toxoplasma gondii* infection in both in vitro and in vivo experimental models. *Veterinary Parasitology*, 187, 1, 44-52, 2012.
- Barbosa MVF, Guimarães JE, Almeida MAO, Gondim LFP, Regis GB. Frequência de anticorpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* em soros de cães errantes da cidade de Salvador-Bahia. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 40, 6, 457-465, 2003.
- Barrs VR, Martin P, Beatty JA. Antemortem diagnosis and treatment of toxoplasmosis in two cats on cyclosporin therapy. *Australian Veterinary journal*, 84, 1-2, 30-35 2006.
- Bauer ME. Stress glucocorticoids and ageing of the immune system. *International Journal on the Biology of Stress*, 8, 1, 69-83, 2005.
- Bernsteen L, Gregory CR, Aronson LR, Lirtzman RA, Brummer DG. Acute toxoplasmosis following renal transplantation in three cats and a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 215, 8, 1123, 1999.
- Berrebi A, Kobuch WE, Sarramon MF,

Quadro 1. Soroprevalência de *Toxoplasma gondii* em cães no Brasil

Estado/Cidade	Teste	Número de amostras	% de positivos	Ponto de corte	Número com titulação final de:					Referências	
					2-8	16	32	64	128		≥ 256
Amazonas:											
Manaus	HAI ¹		68,43							Ferraroni & Marzochi (1978)	
Manaus	HAI	19	63,0	64						Ferraroni et al. (1980)	
Pará:											
Santarém	RIFI ²	129	69,8	16	\geq					Valadas et al. (2010)	
Goiás:											
Goiânia	SF ³		57,1							Fernandes e Barbosa (1972)	
Bahia:											
Salvador	RIFI	225	63,55	16						Barbosa et al. (2003)	
Ilhéus (CCZ)	HAI	130	41,0	16		54				Pellizzoni et al. (2009)	
Ilhéus-Itabuna	HAI	529	36,5	16		94	37	62		Carlos et al. (2010)	
Paraná:											
Paraná	SF		51,3							Giovanoni (1958)	
Paraná			45,7							Reis et al. (2004)	
Londrina (UEL-HV)	RIFI	254	76,0	16		40	44	109		Freire et al. (1992)	
Londrina	RIFI	312	23,40	16		27	27	19		Navarro et al. (1997)	
Jaguapitã	RIFI	189	84,1	16		50	61	48		Garcia et al. (1999)	
	RIFI		61,9							Souza et al. (2001)	
Urbana	RIFI		46,28							Carleti et al. (2002)	
Rural	RIFI		68,96							Carleti et al. (2002)	
	MAT ⁴		21,3							Souza et al. (2003)	
	RIFI		45,73							Reis et al. (2004)	
Guarapuava	RIFI	24	20,8	16			1	4		Romanelli et al. (2007)	
	MAT	134	34,30	25			28	17	1	De Sousa et al. (2003)	
Curitiba (metropolitana)	RIFI	147	58,1	≥ 50	17					Plugge et al. (2011)	
Umuarama	MAT	540	8,1	64						da Silva et al. (2009)	
Pernambuco:											
Sertão	RIFI	170	57,6	64			98			Figueiredo et al. (2008)	
Fernando de Noronha	RIFI	31	38,7	16						Costa et al. (2012)	
Fernando de Noronha	MAT	60	40,0	25						Costa et al. (2012)	
Paraíba:											
Paraíba	RIFI		45,10							Ragozo et al. (2004)	
Campina Grande		286	45,1	16		16	23	40	28	22	Azevedo et al. (2005)
Piauí											
Terezina	RIFI	530	18,0	16						Lopes et al. (2011)	
Minas Gerais:											
Belo Horizonte	RIFI	243	47,3	16		1	3	4		Guimarães et al. (1992)	
	HAI		52,7							Duran et al. (1997)	
Uberlândia	HAI	40	22,5	64			1	2	6	Silva et al. (1997)	

Quadro 1. Soroprevalência de *Toxoplasma gondii* em cães no Brasil (continuação)

	RIFI	300	36,7	16					Silva et al. (2007)		
Uberlândia	ELISA ⁵		35,0						Silva et al. (1997)		
Uberlândia	RIFI	212	59,9	16	25	17	16	26	43	Silva et al. (2002)	
Belo Horizonte	RIFI	22	40,9	16	1		3			Brandão et al. (2006)	
Lavras	RIFI	300	60,5	16	≥182					Guimarães et al. (2009)	
Uberlândia	ELISA	369	30,3	NS				112		Mineo et al. (2004)	
Uberlândia	RIFI	218	52,7	64				115		Cabral et al. (1998)	
	RIFI		62,2							Rosado et al. (2004)	
Santa Cararina:											
Lages	RIF	200	26,0	16	27		12		13	de Moura et al. (2009)	
Camburiú	RIFI	200	18,5	16	9		5,5		17	de Moura et al. (2009)	
São Paulo:											
Araçatuba	RIFI	204	36,8	16	8		5	14	48	Genari et al. (2006)	
Araçatuba	RIFI	108	23,1	64			10		15	Bresciani et al. (2007)	
Botucatu	RIFI	1097	27,2	16						Ullmann et al. (2008)	
Botucatu	RIFI	47	63,8	16	30					Salata et al. (1985)	
Botucatu (HV)	MAT	540	8,15	64			16		28	Da Silva et al. (2009)	
Botucatu	RIFI	100	18,0	16	11		11		4	Da Silva et al. (2002)	
Botucatu (Rural)	RIFI	100	56,0	16	32		19		5	Camossi et al. (2008)	
Botucatu	RIFI	80	32,5	16	11		11		4	De Brito et al. (2002)	
Botucatu	RIFI	111	22,50	16	8		5		12	Da Silva et al. (2005)	
	RIFI		33,1							Langoni et al. (2006)	
Botutucatu										Langoni et al. (2012)	
Jaboticabal	RIFI	276	46,00	40			32	51	17	16	Domingues et al. (1998)
Jaboticabal	RIFI	203	36,00	40			73				Higa et al. (2000)
Avaré											González et al. (2010)
Campinas	RIFI	657	91,0								Germano et al. (1985)
São Paulo (VT)	RIFI	210	72,0	16							Ishizuka et al. (1974)
São Paulo (Rua)	RIFI	1256	63,88								Ishizuka & Yasuda (1981)
São Paulo											Sogorb et al. (1972)
São Paulo	RIFI		71,90								Larson (1976)
São Paulo	SF	20	90,0	16							Sogorb et al. (1976)
São Paulo											Sogorb et al. (1977)
Noroeste	RIFI	295	51,19	16							Varandas et al. (2001)
São Paulo (Urbano)	MAT	610	31,6	25			96	91	6		De Sousa et al. (2003)
São Paulo (Rural)	MAT	500	5,20	25			20	6			De Sousa et al. (2003)
São Paulo (Rua)	MAT	134	34,3	25							De Sousa et al. (2003)
	ELISA		50,5								Meireles (2001)
	HAI		33								Mineo et al. (2001)
	RIFI										Mineo et al. (2001)
	ELISA										Mineo et al. (2001)
	WB ⁶										Mineo et al. (2001)
São Paulo	MAT	118	35,8	20	10	6	5	5	16		Dubey et al. (2007)
São Paulo ^a	RIFI	29	82,8	16	4	11	20	9	15		Ortolani et al. (2005)
São Paulo ^b	RIFI	61	56,0	16							Ortolani et al. (2005)

Quadro 1. Soroprevalência de *Toxoplasma gondii* em cães no Brasil (continuação)

São Paulo (CCZ)	ELISA	101	50,5			101				Meireles et al. (2004)
Ubatuba	RIFI	204	25,5	16	52					Silva et al. (2003)
Mato Grosso:										
	RIFI									Souza et al. (2001)
Jauru	RIFI	61	88,5	40						Santos et al. (2009)
Leste do Amazonas ^c	RIFI	325								Minervino et al. (2012)
Rio Grande do Sul:										
Porto Alegre	HAI	64	3,10	64						Chaplin et al. (1980)
Guaporé	HAI	43	21,00	64						Chaplin et al. (1984)
Porto Alegre HV	HAI	161	5,00	64						Braccini et al. (1992)
	HAI		37,37							Lagaggio et al. (1997)
Pelotas	LA	196	25,00	NS						Nishikawa et al. (1984)
Rondônia:										
Monte Negro	RIFI	157	76,40	16	4	12	8	14	82	Cañon-Franco et al. (2003)
	RIFI		77,90							Cavalcante et al. (2004)
Rio de Janeiro:										
Rio de Janeiro	SF	101	79,20	16						Coutinho et al. (1968)
Rio de Janeiro CTI Vet.	RIFI	402	10,44	16						Leal et al. (2013)

Teste sorológicos de hemaglutinação indireta¹; reação de imunofluorescência indireta²; Sabin-Feldman³; modificado de aglutinação⁴; imunoenzimático⁵; e *Western Blotting*⁶
 Aldeias indígenas: ^aKrucutu; ^bMorro da Saudade; ^cKarajá e Tapirapé.

- Fournié A, Bessieres MH, Roques C, Bloom M, Rolland M. Termination of pregnancy for maternal toxoplasmosis. *Lancet*, 344, 36-39, 1994.
- Bettiol SS., Obendorf D.L., Nowarkowski M., Milstein T., Goldsmid J.M. Earthworms as paratenic hosts of toxoplasmosis in eastern barred bandicoots in *Tasmania*. *Journal of Wildlife Diseases*, 36, 145-148, 2000.
- Birchard SJ., Sherding RG. *Clínica de Pequenos Animais (Manual Saunders)*, Editora Roca, São Paulo 2003. 1793.
- Boothroyd JC., Hehl A., Knoll LJ., Manger ID. The surface of *Toxoplasma gondii*: more and less. *International Journal for Parasitology*, 28, 1, 3-9, 1998.
- Brandão GP., Ferreira AM., Melo MN., Vitor RWA. Characterization of *Toxoplasma gondii* from domestic animals from Minas Gerais Brazil. *Parasite*, 13, 2, 143-149, 2006.
- Bresciani KDS., Costa AJ., Nunes CM., Serrano ACM., Moura A.B., Stobbe NS., Perri SHV., Dias RA., Gennari S.M. Ocorrência de anticorpos contra *Neospora caninum* e *Toxoplasma gondii* e estudo de fatores de risco em cães de Araçatuba-SP. *Ars Veterinaria*, 23, 1, 40-46, 2007.
- Bresciani KDS., Costa AJ., Toniollo GH., Sabatini GA., Moraes FR., Paulillo AC., Ferraudo AS. Experimental toxoplasmosis in pregnant bitches. *Veterinary Parasitology*, 86, 143-145, 1999.
- Bresciani KDS., Toniollo GH., Costa AJD., Sabatini GA., Moraes FRD. Clinical parasitological and obstetric observations in pregnant bitches with experimental toxoplasmosis. *Ciência Rural*, 31, 1039-1043, 2001.
- Brito AF., Souza LC., Silva AV., Langoni H. Epidemiological and Serological Aspects in Canine Toxoplasmosis in Animals with Nervous Symptoms. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 97, 1, 31-35, 2002.
- Brownlee L., Sellon RK. Diagnosis of naturally occurring toxoplasmosis by bronchoalveolar lavage in a cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 37, 3, 251, 2001.
- Burg JL., Grover CM., Pouletty P., Boothroyd JC. Direct and sensitive detection of a pathogenic protozoan *Toxoplasma gondii*

- by polymerase chain reaction. *Journal of Clinical Microbiology*, 27, 8, 1787-1792, 1989.
- Cabral DD., Silva DAO., Mineo JR., Ferreira FA., Duran FP. Frequency of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in apparently healthy dogs of the City of Uberlândia-MG. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 7, 2, 87-90, 1998.
- Camargo ME., Ferreira AW., Rocca A., Belem ZR. Um teste prático para a sorologia da toxoplasmose: o teste de hemaglutinação, estudo comparativo com os testes de imunofluorescência e imunoenzimático de captura de IgM, A practical test for serology of toxoplasmosis: the hemagglutination test, comparative study with immunofluorescence tests and IgM uptake immunoenzymatic assay. *Revista Brasileira de Patologia Clínica*, 22, 6, 196-201, 1986.
- Camargo ME., Leser PG., Guarnieri D., Rocca A. Padronização de testes sorológicos para toxoplasmose problema urgente da patologia clínica. *Revista Brasileira de Patologia Clínica*. 13, 1, 1-5, 1977.
- Camossi LG., Faccioli PY., Menozzi BD., Daher SR., Langoni H. Environmental risk factors for canine toxoplasmosis in a deprived district of Botucatu SP Brazil. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, 450-465, 2008.
- Cañón-Franco WA., Bergamaschi DP., Labruna MB., Camargo LM., Silva JC., Pinter A., Gennari SM. Occurrence of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in dogs in the urban area of Monte Negro Rondônia Brazil. *Veterinary Research Communications*, 28, 2, 113-118, 2004.
- Cañón-Franco WA., Bergamashi DP., Richtzenhan LJ., Nogueira Y., Camargo LMA., Souza SLP., Genari SM. Evaluation of the performance of the modified direct agglutination test (MAT) for detection of *Toxoplasma gondii* antibodies in dogs. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 40, 452-456, 2003.
- Capen CC., Cole CR. Pulmonary Lesions in dogs with experimental and naturally occurring toxoplasmosis. *Pathologia Veterinaria Online*, 3, 1, 40-63, 1966.
- Carini A. Infection spontanée du pigeon et du chien due au *Toxoplasma cuniculi*. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique*, 4, 518-519, 1911.
- Carletti RT., Contente APA., Navarro IT., Prudencio LB., Tsutsui V.S., Marana ERM., Romão GO. Surto de toxoplasmose em santa Isabel do Ivaí-PR Brasil: sorologia em animais domésticos. *Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária 29 Anais ...*, 2002, 60, Gramado SMVRS: Porto Alegre 2002.
- Carlos RS., Muniz NES., Spagnol FH., Oliveira LL., Brito RLD., Albuquerque GR., Andreotti R. Frequência de anticorpos anti-*Ehrlichia canis* *Borrelia burgdorferi* e antígenos de *Dirofilaria immitis* em cães na microrregião Ilhéus-Itabuna Bahia Brasil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 16, 3, 117-120, 2007.
- Carlos RSA., Albuquerque GR., Bezerra RA., Sicupira PML., Munhoz AD., Lopes CWG. Ocorrência de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* e principais fatores de risco associados à infecção canina na região de Ilhéus-Itabuna estado da Bahia. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 32, 2, 115-121, 2010.
- Cassol DMS., Prette N., Gomide LW., Oliveira GP., Marson FA., Costa AJ. Pesquisa de anticorpos contra *Neospora caninum* e *Toxoplasma gondii* em bovinos leiteiros cães e humanos da Região Nordeste do Estado de São Paulo. *Hora Veterinária*, 24, 145, 23-26, 2005.
- Chadwick EA., Cable J., Chinchin A., Francis J., Guy E., Kean EF., Paul SC., Perkins SE., Sherrard-Smithe., Wilkinson C., Forman DW. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in the Eurasian otter (*Lutra lutra*) in England and Wales. *Parasites & Vectors*, 6, 1, 75, 2013.
- Chamberlain D., Docton F., Cole RC. Toxoplasmosis II. Intra-uterine infection in dogs premature birth and presence of organisms in milk. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 82, 2, 198-200, 1953.
- Chaplin EL., Silva NRS., Kessler RH., Souza SG. Prevalência de cães sorologicamente positivos para *Toxoplasma gondii* (Nicolle & Manceuax 1908) internados no Hospital de Clínicas Veterinárias da Faculdade de Veterinária UFRGS. *Arquivos da Faculdade de Veterinária da UFRGS*, 8, 85-88,

- 1980.
- Chaplin EL., Silva NRS., Sebben JCI, Araújo FAP., Mendez LDV. Cadeia epidemiológica de toxoplasmose em Guaporé RS relacionando humanos e seus animais domésticos. *Arquivos da Faculdade de Veterinária da UFRGS*, 12, 25-34, 1984.
- Chessum BS. Reactivation of *Toxoplasma* oocyst production in the cat by infection with *Isospora felis*. *British Veterinary Journal*, 128, 7, 33-36, 1972.
- Chinchilla M., Guerrero OM., Castro A., Sabah J. Cockroaches as transport hosts of the protozoan *Toxoplasma gondii*. *Revista de Biologia Tropical*, 42, 1-2, 329-331, 1994.
- Chordi A., Walls KW., Kagan IG. Studies on the specificity of the indirect hemagglutination test for toxoplasmosis. *Journal of Immunology*, 93, 6, 1024-1033, 1964.
- Coelho CD. *Detecção de anticorpos séricos anti-Toxoplasma gondii Nicolle & Manceaux 1909 (Apicomplexa: Toxoplasmatinae) em cães domiciliares com infecção natural e experimental pelos métodos de hemaglutinação e imunofluorescência indireta*. 47 p. Dissertação (Ciências Veterinárias) - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro Seropédica 1996.
- Costa DGC., Marvulo MFV., Silva JSA., Santana SC., Magalhães FJR. Lima Filho CDF., Ribeiro VO., Alves LC. Mota RA., Dubey JP., Silva JCR. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in domestic and wild animals from the Fernando de Noronha Brazil. *Journal of Parasitology*, 98, 3, 679-80, 2012.
- Coutinho SG., Andrade CM., Lopes AC., Chiarini C., Ferreira LP. Observações sobre a presença de anticorpos para *Toxoplasma gondii* em cães de área suburbana do Rio de Janeiro. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2, 285-295, 1968.
- Da Rocha EM., Nunes AA., Flausino W., Da Rocha MNM., De Souza WJS., Lopes CWG. Cats and dogs as risk factors for pregnant women on *Toxoplasma gondii* infection at the Region of Aragarina in the State of Tocantins Brazil. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 34, 2, 79-82, 2012.
- Da Silva AV., Cutolo AA., Langoni H. Comparação da reação de imunofluorescência indireta e do método aglutinação direta na detecção de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* em soros de ovinos caprinos caninos e felinos. *Arquivos do Instituto Biológico*, 69, 1, 7-11, 2002.
- Da Silva AV., Gonçalves GF., Livero FA. Dos R., Bottin JMP., Belinato FC., Bastos Junior EA., Da Silva R.C., Langoni H. Avaliação de fatores epidemiológicos na ocorrência de anticorpos contra *Toxoplasma gondii* em cães atendidos em um hospital universitário. *Veterinária e Zootecnia*, 16, 1, 239-247, 2009.
- Da Silva AV., Pezerico SB., De Lima VY., D'arc Moretti L., Pinheiro J.P., Tanaka EM., Ribeiro MG., Langoni H. Genotyping of *Toxoplasma gondii* strains isolated from dogs with neurological signs. *Veterinary Parasitology*, 127, 1, 23-27, 2005.
- Da Silva RC., De Lima VY., Tanaka EM., Da Silva AV., De Souza LC., Langoni H. Risk factors and presence of antibodies to *Toxoplasma gondii* in dogs from the coast of São Paulo State Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 30, 2 p. 161-166, 2010.
- Davidson MG. Toxoplasmosis. *Veterinary Clinic of North America: Small Animal Practitioner*, 30, 5, 1051-1062, 2000.
- De Abreu CB., Navarro I.T., Balarin MRS., Bracarense APFRL., Marana ERM., Trapp SM., Tsutsui VS. Aspectos clínicos patológicos e sorológicos da toxoplasmose experimental em cães jovens. *Semina: Ciências Agrárias*, 22, 2, 123-130, 2001.
- De Abreu CB., Navarro IT., Reis ACF., Souza MSB., Machado R., Marana ERM., Prudêncio LB., Mattos MR., Tsutsui VS. Toxoplasmose ocular em cães jovens inoculados com *Toxoplasma gondii*. *Ciência Rural*, 32, 5, 807-812, 2002.
- De Brito AF. De Souza L.C., Da Silva AV., Langoni H. Epidemiological and serological aspects in canine toxoplasmosis in animals with nervous symptoms. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 97, 1, 31-35, 2002.
- De Cápual FMLB., Massae EDCAP., Canesiniii N., Calazansii AVGSG., Daleckv MRMCR., Santanav A.E. Linfoma canino: clínica hematologia e tratamento com o protocolo de Madison-Wisconsin. *Ciência*

- Rural*, 41, 7, 1241-1251, 2011.
- De Moura AB., De Souza AP., Sartor AA., Bellato V., Teixeira EB., Pisetta GM., Heusser A. Ocorrência de anticorpos e fatores de risco para infecção por *Toxoplasma gondii* em cães nas cidades de Lages e Balneário Camboriú Santa Catarina Brasil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 18, 3, 52-56, 2009.
- De Moura L., Bahia-Oliveira LMG., Wada MY., Jones JL., Tuboi SH., Carmo EH., Ramalho WM., Camargo NJ., Trevisan R., Graca RMT., Da Silva AJ., Moura I., Dubey J.P., Garrett DO. Waterborne outbreak of toxoplasmosis Brazil from field to gene. *Emerging Infectious Diseases*, 12, 2, 326-329, 2006.
- De Souza SLP., Genari SM., Yai LEO., D'auria SRN., Cardoso SMS., Guimarães Junior J.S., Dubey J.P. Occurrence of *Toxoplasma gondii* antibodies in sera from dogs of the urban and rural áreas from Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 12, 1, 1-3, 2003.
- Derouin F., Pelloux H. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. *Clinical Microbiology and Infection*, 14, 12, 1089-1101, 2008.
- Desmonts G., Couvreur J. Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the fetus. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 50, 2, 146, 1974.
- Desmonts G., Naot Y., Remington J.S. Immunoglobulin M-immunosorbent agglutination assay for diagnosis of infectious diseases: diagnosis of acute congenital and acquired *Toxoplasma* infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 14, 5, 486-491, 1981.
- Desmonts G., Remington JS. Direct agglutination test for diagnosis of *Toxoplasma* infection: Method for increasing sensitivity and specificity. *Journal of Clinical Microbiology*, 11, 6, 562-568, 1980.
- Domingues LM., Machado RZ., Tinucci Costa M., Carvalho CS., Costa AJ., Malheiro EB. Canine toxoplasmosis a comparative evaluation of the detection of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies by the indirect immunoenzymatic assay (ELISA) and the indirect immunofluorescence reaction (IIF). *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 7, 2, 79-85 1998.
- Dora JM., Geib G., De-Paris F., Machado ABMP., Furlanetto TW., Souza CFMD., Santos RPD. Diagnosis of disseminated toxoplasmosis by polymerase chain reaction in bronchoalveolar lavage fluid of a patient with aids, Diagnóstico de toxoplasmose disseminada através de técnica de reação em cadeia da polimerase realizada no lavado bronco-alveolar de paciente com sida. *Revista do Hospital das Clínicas de Porto Alegre*, 29, 2, 167-169 2009.
- Dubey JP., Lin T.L. Acute toxoplasmosis in a gray fox (*Urocyon cinereargenteus*). *Veterinary Parasitology*, 51, 3, 321-325 1994.
- Dubey JP., Lindsay D.S., Lappin M.R. Toxoplasmosis and Other Intestinal Coccidial Infections in Cats and Dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 39, 6, 1009-1034, 2009.
- Dubey JP., Miller N.L., Frenkel J.K. Characterization of the new fecal form of *Toxoplasma gondii*. *Journal of Parasitology* p.447-456 1970.
- Dubey JP. Advances in the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *International Journal for Parasitology*, 28, 7, 1019-1024, 1998a.
- Dubey JP. Comparative infectivity of oocyst and bradizoites of *Toxoplasma gondii* for intermediate (mice) and definitive (cats) hosts. *Veterinary Parasitology*, 140, 1, 69-75, 2006.
- Dubey JP. Effect of immunization of cats with *Isospora felis* and BCG on immunity to reexcretion of *Toxoplasma gondii* oocysts. *Journal of Protozoology*, 25, 3, 380-382, 1978.
- Dubey JP. The history of *Toxoplasma gondii*—the first 100 years. *Journal of Eukaryotic Microbiology*, 55, 6, 467-475, 2008.
- Dubey JP. *Toxoplasma gondii* cysts in placentas of experimentally infected sheep. *American Journal of Veterinary Research*, 48, 3, 352, 1987.
- Dubey JP. *Toxoplasma gondii* oocyst survival under defined temperatures. *Journal of Parasitology*, 84, 4, 862-865, 1998b.
- Dubey JP. *Toxoplasma Hammondia Besnoitia Sarcocystis* and other tissue cyst-forming coccidian of man and animals. J.P. Kreier (Ed.) *Parasitic Protozoa*, III, Academic Press New York, 1977, 101-237.
- Dubey JP. *Toxoplasmosis of Animals and Humans*. 2^a ed., Boca Raton: CRC Press.

- 2010, 313.
- Dubey JP. Toxoplasmosis—a waterborne zoonosis. *Veterinary Parasitology*, 126, 1, 57-72, 2004.
- Dubey JP. Reshedding of *Toxoplasma* oocysts by chronically infected cats. *Nature*, 262, 5565, 213–214, 1976.
- Dubey JP., Beattie C.P. *Toxoplasmosis of Animals and Man*. Boca Raton: CRC Press, 1988, 75.
- Dubey JP., Desmonts G. Serological responses of equids fed *Toxoplasma gondii* oocysts. *Equine Veterinary Journal*, 19, 4, 337-339, 1987.
- Dubey JP., Frenkel JK. Cyst-Induced Toxoplasmosis in Cats. *Journal of Eukaryotic Microbiology*, 19, 1, 155-177, 1972.
- Dubey JP., Frenkel JK. Feline toxoplasmosis from acutely infected mice and the development of *Toxoplasma* cysts. *Journal of Protozoology*, 23, 4, 537, 1976.
- Dubey JP., Gennari SM., Sundar N., Vianna MC., Bandini LM., Yai LE., Kwok CH., SUF C. Diverse and atypical genotypes identified in *Toxoplasma gondii* from dogs in São Paulo Brazil. *Journal of Parasitology*, 93, 1, 60–64, 2007.
- Dubey JP., Lappin MR. *Toxoplasmosis and Neosporosis*. In: *Infectious diseases of the dog and the cat*. 3 ed., Saunders 2006, 754-775, 1387p.
- Dubey JP., Mattix ME., Lipscomb TP. Lesions of neonatally induced toxoplasmosis in cats. *Veterinary Pathology Online*, 33, 3, 290-295, 1996.
- Dubey JP., Pimenta Al., Abboud LCS., Ravasani RR., Mense M. Dermatitis in a dog associated with an unidentified *Toxoplasma gondii*-like parasite. *Veterinary Parasitology*, 116, 1, 51-59, 2003a.
- Dubey JP., Ross AD., Fritz D. Clinical *Toxoplasma gondii hammondia heydorni* and *Sarcocystis* spp. infections in dogs. *Parasitologia*, 45, 3-4, 141-146, 2003b.
- Dubey JP., Schlafer DH., Urban J.F., Lindsay D.S. Lesions in fetal pigs with transplacentally-induced toxoplasmosis. *Veterinary Pathology Online*, 27, 6, 411-418, 1990.
- Dubey JP., Speer C.A., Shen S.K., Kwok O.C.H., Blixt J.A. Oocyst-induced murine toxoplasmosis: life cycle pathogenicity and stage conversion in mice fed *Toxoplasma gondii* oocysts. *Journal of Parasitology*. 83: 870–882 1997.
- Dubey JP., Thayer DW. Killing of different strains of *Toxoplasma gondii* tissue cysts by irradiation under defined conditions. *Journal of Parasitology*, 80, 5, 764-767, 1994.
- Dunn D., Wallon M., Peyron F., Petersen E., Peckham C., Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet*, 353, 9167, 1829-1833, 1999.
- Duran FP., Cabral D.D., Ferreira FA., Silva DAO., Mineo JR., Souza MA. Frequência de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* (Nicolle & Manceuax 1909) em cães clinicamente sadios da cidade de Uberlândia-MG. Congresso de Zoonoses 1 *Anais ...*, 1997, 228, Rio de Janeiro, 1997.
- Egenvall A., Bonnett BN., Häggström J. Heart disease as a cause of death in insured Swedish dogs younger than 10 years of age. *Journal of veterinary internal medicine*, 20, 4, 894-903, 2006.
- Elbez-Rubinstein A., Ajzenberg D., Dardé ML., Cohen R., Dumètre A., Yera H., Emmanuelle G., Jean-Claude J., Thulliez P. Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy: case report strain characterization experimental model of reinfection and review. *Journal of Infectious Diseases*, 199, 2, 280-285, 2009.
- Ellis JT. Polymerase chain reaction approaches for the detection of *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii*. *International Journal for Parasitology*, 28, 7, 1053-1060, 1998.
- Etheredge GD., Michael G., Muehlebein MP., Frenkel JK. The roles of cats and dogs in the transmission of *Toxoplasma* infection in Kuna and Embera Children in Eastern Panama. *Revista Panamericana de Salud Publica*, 16, 3, 176-186, 2004.
- Fayer R. Epidemiology of protozoan infections: the coccidia. *Veterinary Parasitology*, 6, 1-3, 75-103, 1980.
- Fayer R., DubeyJP. Methods of controlling transmission of protozoan parasites from meat to man. *Food Technology*, 39, 3, 57-60, 1985.
- Ferguson DJ., Bowker C., Jeffery KJ., Chamberlain P., Squier W. Congenital Toxoplasmosis: Continued Parasite Proliferation

- in the Fetal Brain Despite Maternal Immunological Control in Other Tissues. *Clinical Infectious Diseases*, 56, 2, 204-208, 2013.
- Fernandes WJ., Barboza W. Toxoplasmose – Notas sobre sua ocorrência em animais domésticos em Goiânia – (1970). *Revista de Patologia Tropical*, 1, 259-265, 1972.
- Fernández-Sabé N., Cervera C., Fariñas MC., Bodro M., Muñoz P., Gurguí M., Torrecisneros J., Martín-Dávila P., Noblejas A., Óscar L., García-Reyne A., Del Pozo JL., Carratalà J. Risk factors clinical features and outcomes of toxoplasmosis in solid-organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clinical Infectious Diseases*, 54, 3, 355-361, 2012.
- Ferraroni J.J., Reed S.G., Speer C.A. Prevalence of *Toxoplasma* antibodies in humans and various animals in the Amazon. *Proceedings of the Helminthological Society of Washington*, 47, 148-150, 1980.
- Ferreira AL., De Mattos CC., Frederico FB., Meira CS., Almeida GC., Nakashima FCR., Bernardo PC., Hioccola VL., De Mattos LC. Risk factors for ocular toxoplasmosis in Brazil. *Epidemiology and Infection*, 1-7, 2013
- Figueredo LA., Dantas-Torres F., De Faria EB., Gondim LF., Simões-Mattos L., Brandão-Filho SP., Mota RA. Occurrence of antibodies to *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii* in dogs from Pernambuco northeast Brazil. *Veterinary Parasitology*, 157, 1-2, 9-13, 2008.
- Flausino W., Soares CO., Freire RB., Lopes CWG. Variações intra-específicas de taquizoítos de *Toxoplasma gondii* (Apicomplexa: Toxoplasmatinae) isolados de uma infecção natural e comparadas frente a cepa congênita. *Revista Brasileira de Ciência Veterinária*, 5, 2, 63-67, 1998.
- Fonlon W., Naessens A., Derde M P. Evaluation of the possibilities for preventing congenital toxoplasmosis. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 49, 9, 601-602, 1994.
- Franco EL., Walls KW., Sulzer AJ. Reverse enzyme immunoassay for detection of specific anti-*Toxoplasma* immunoglobulin M antibodies. *Journal of Clinical Microbiology*, 13, 5, 859-864, 1981.
- Freire RL., Navarro IT., Vidotto O., Tudury EA., Vianna CC. Prevalência de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* em cães atendidos no hospital veterinário da UEL-PR. *Semina: Ciências Agrárias*, 13, 1, 66-69, 1992.
- Frenkel JK. Pathogenesis of toxoplasmosis and of infections with organisms resembling *Toxoplasma*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 64, 2, 215-251, 1956.
- Frenkel JK., DubeyJP., Miller NL. *Toxoplasma gondii* in cats: fecal stages identified as coccidian oocysts. *Science*, 167, 3919, 893-896, 1970.
- Frenkel JK., Hassanein KM., Brown E., Thulliez P., Quintero-Nunez R. Transmission of *Toxoplasma gondii* in Panama City Panama: a five-year prospective cohort study of childrens cats rodents birds and soil. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 53, 5, 458-468, 1995.
- Frenkel JK., Jacobs L. Ocular toxoplasmosis. *Archives of Ophthalmology*, 59, 2, 260, 1958.
- Frenkel JK., Parker B.B. An apparent role of dogs in the transmission of *Toxoplasma gondii*. The probable importance of xenosmophilia. *Annals of the New York Academy of Science*, 791, 402-407, 1996.
- Freschi CR., Higa AC., Tinucci CM., Pancrácio HP., Machado RZ. Caracterização de antígenos de *Toxoplasma gondii* pela técnica de “Western Blotting em soros de cães com sinais clínicos suspeitos de toxoplasmose. *Ars Veterinaria*, 21, 2, 265-271, 2005.
- Freyre A., Dubey JP., Smith DD., Frenkel JK. Oocyst-induced *Toxoplasma gondii* infections in cats. *Journal of Parasitology*, 75, 5, 750, 1989.
- Fulton JD., Turk JL. Direct agglutination test for *Toxoplasma gondii*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 54, 7-8, 1960.
- Garcia JL., Navarro IT., Ogawa L., Oliveira RC. Soroepidemiologia da toxoplasmose em gatos e cães de propriedades rurais do município de Jaguapitã estado do Paraná. *Ciência Rural*, 29, 1, 99-104, 1999.
- Gennari SM., Canon-Franco WA., Feitosa MM., Ikeda FA., De Lima VMF., Amaku M. Presence of anti-*Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii* antibodies in dogs with visceral leishmaniosis from the region of

- Aracatuba São Paulo Brazil. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 43, 1, 613-619, 2006.
- Germano PML., Erbolato EB., Ishizuka MM. Estudo sorológico da toxoplasmose canina pela prova de imunofluorescência indireta na cidade de Campinas 1981. *Revista da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP*, 22, 1, 53-58, 1985.
- Giovannoni M. Considerações sobre o *Toxoplasma* e a toxoplasmose. Isolamento do agente etiológico e pesquisa de anticorpos em cães. Curitiba – PR. 1958. 64 p. Tese (Ciências Veterinárias) - Universidade Federal do Paraná Curitiba 1958.
- Giraldi JH., Bracarense APFRL., Vidotto O., Tudury EA., Navarro IT., Batista TN. Sorologia e histopatologia de *Toxoplasma gondii* e *Neospora caninum* em cães portadores de distúrbios neurológicos. *Semina: Ciências Agrárias*, 23, 1, 9-14, 2002.
- Givens DM., Marley MSD. Infectious causes of embryonic and fetal mortality. *Theriogenology*, 70, 3, 270-285, 2008.
- Goldstein EJC., Montoya JG., Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clinical Infectious Diseases*, 47, 4, 554-566, 2008.
- Gonçalves CC., Paes AC., Langoni H., Da Silva RC., Greca H., Camossi LG., Guimarães FF., Ullmann LS. Anticorpos para *Leptospira* spp. *Toxoplasma gondii* e *Neospora caninum* em cães errantes albergados em canil privado. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária Zootecnia*, 62, 4, 1011-1014, 2010.
- Gormley PD., Pavesio CE., Minnasian D., Lightman S. Effects of drug therapy on *Toxoplasma* cysts in an animal model of acute and chronic disease. *Investigative ophthalmology & visual Science*, 39, 7, 1171-1175, 1998.
- Graczyk TK., Knight R., Tamang L. Mechanical transmission of human protozoan parasites by insects. *Clinical Microbiology Reviews*, 18, 1, 128-132, 2005.
- Greene CE., Cook JR., Mahaffey EA. Clindamycin for treatment of *Toxoplasma* polymyositis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 187, 6, 631-634, 1985.
- Greene CO. Infectious Diseases of the Dog and Cat. 4th ed. *Elsevier Saunders St. Louis*, 2012, 1376.
- Guimarães AM., Ribeiro MFB., Lima JD., Cury MC., Spiewak G. Frequência de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* em cães de Belo Horizonte Minas Gerais. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 44, 1, 67-68, 1992.
- Guimarães AM., Rocha CMBM., Oliveira TMFS., Rosado IR., Moraes LG., Santos RRD. Fatores associados à soropositividade para *Babesia Toxoplasma Neospora* e *Leishmania* em cães atendidos em nove clínicas veterinárias do município de Lavras MG. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 18, 1, 49-53, 2009.
- Hacker M., Richter R., Gumbel H., Richter T., Ohrloff C. Toxoplasmosis retinochorioiditis a therapy comparison between spiramycin and pyrimethamine/sulfadiazine. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* v. 212 n. 2 p. 84 1998.
- Hartmann K., Addie D., Belák S., Boucraut-Baralon C., Egberink H., Frymus T., Horzinek MC., *Toxoplasma gondii* infection in cats ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15, 7, 631-637, 2013.
- Headley SA., Alfieri AA., Fritzen JTT., Garcia JL., Weissenböck H., Da Silva AP., Bodnar L., Okano W., Alfieri AF. Concomitant canine distemper infectious canine hepatitis canine parvoviral enteritis canine infectious tracheobronchitis and toxoplasmosis in a puppy. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 25, 1, 129-135, 2013.
- Higa AC., Machado RZ., Tinucci-Costa M., Domingues LM., Malheiros EB. Evaluation of cross-reactivity of *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* antigens in dog sera. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 9, 2, 91-95, 2000.
- Hoffmann AR., Cadieu J., Kiupel M., Lim A., Bolin SR., Mansell J. Cutaneous toxoplasmosis in two dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 24, 3, 636-640, 2012.
- Irwin PJ. Invited Review. Companion animal parasitology: a clinical perspective. *International Journal for Parasitology*, 32, 5, 581-593, 2002.
- Ishizuka MM., Miguel O., Brogliato DF. Pre-

- valência de anticorpos anti-toxoplasma em soros de cães do município de São Paulo. *Revista da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo*, 11, 1, 115-125, 1974.
- Ishizuka MM., Yasuda PH. Incidência de infecção por *Toxoplasma gondii* em cães do município de São Paulo. *Revista da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo*, 18, 2, 161-165, 1981.
- Jacobs L., Lunde MN. A hemagglutination test for toxoplasmosis. *Journal of Parasitology*, 43, 3, 308-314, 1957.
- Jones JL., Dubey JP. Waterborne toxoplasmosis – Recent developments. *Experimental Parasitology*, 124, 1, 10-25, 2010.
- Jones JL., Lopez A., Wilson M. Congenital toxoplasmosis. *American Family Physician*, 67, 10, 2131-2146, 2003.
- Kelen A.E., Ayllon-Leindl L., Labzoffsky N.A. Indirect fluorescent antibody method in serodiagnosis of toxoplasmosis. *Canadian Journal of Microbiology* v. 8 n. 4 p. 545-554 1962.
- Kelen AE., Ayllon-Leindl L., Labzoffsky NA. Indirect fluorescent antibody method in serodiagnosis of toxoplasmosis. *Canadian Journal of Microbiology*, 8, 4, 545-554, 1962.
- Khalifa K., Roth A., Roth B., Arasteh KN., Janitschke K. Value of PCR for evaluating occurrence of parasitemia in immunocompromised patients with cerebral and extracerebral toxoplasmosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 32, 11, 2813-2819, 1994.
- Kinfu A., Erko B. Cockroaches as carriers of human intestinal parasites in two localities in Ethiopia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 102, 11, 1143-1147, 2008.
- Klein JO., Remington J.S. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In: Remington JS., Klein JO., Wilson CB., Nizet V., Maldonado Y. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infants. *Filadelfia: WB Saunders*, 1, 17-67, 2010.
- Kompalic-Cristo Alicia, Britto C., Fernandes O. Diagnóstico molecular da toxoplasmose: revisão. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 41, 4, 229-235, 2005.
- Kravetz JD., Federman DG. Cat-associated zoonoses. *Archives of Internal Medicine*, 162, 17, 1945, 2002.
- Lagaggio VRA., Flores ML., Alves CSP., Silva DC., Barcelos AB., Katzer LH., Barcelos AS., Lazzarotto JJ., Conci A., Noal SA. Hemaglutinação passiva para toxoplasmose em cães da região Central do RS. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 6, 1, 342, 1997.
- Langham RF., Sholl LB. Canine Toxoplasmosis. *American Journal of Pathology*, 25, 3, 569, 1949.
- Langoni H., Matteucci G., Medici B., Camossi LG., Richini-Pereira VB., Silva RC. Detection and molecular analysis of *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* from dogs with neurological disorders. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 45, 3, 365-368, 2012.
- Langoni L., Modolo JR., Pezerico SB., Silva RC., Castro APB., Silva AV., Padovani CR. Serological profile of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in apparently healthy dogs of the city of Botucatu São Paulo State Brasil. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, 12, 142-148, 2006.
- Leal PDS. LEAL, Paulo Daniel Sant'Anna. *Toxoplasma gondii (Nicolle e Manceaux, 1908) Nicole e Manceux, 1909 (Apicomplexa: Toxoplasmatinae): Doenças intercorrentes em cães sororreagentes provenientes do Rio de Janeiro, RJ*. Tese – Ciências Veterinárias. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2014. 188p.
- Larsson CE. Aspectos Epidemiológicos da Toxoplasmose. 1976. 115 p. Dissertação (Saúde Pública) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 1976.
- Lindsay DS., Dubey JP. Immunohistochemical diagnosis of *Neospora caninum* in tissue sections. *American Journal of Veterinary Research*, 50, 11, 1981-1983, 1989.
- Lindsay DS., Dubey JP. Long-term survival of *Toxoplasma gondii* sporulated oocysts in seawater. *Journal of Parasitology*, 95, 4, 1019-1020, 2009.
- Lindsay DS., Dubey JP., BUTLER JM., BLAGBURN BL. Mechanical transmission of *Toxoplasma gondii* oocysts by

- dogs. *Veterinary Parasitology*, 73, (1-2), 27-33, 1997.
- Lopes MG., Mendonça IL., Fortes KP., Amaku M., Pena HFJ., Gennari SM. Presence of antibodies against *Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum* and *Leishmania infantum* in dogs from Piauí. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 20, 2, 111-114, 2011.
- Maddison JE. Making drug choices: rational antibacterial therapy. *Irish Veterinary Journal*, 62, 7, 469-475, 2009.
- Martinez M., Mcdermott P., Walker R. Pharmacology of the fluoroquinolones: a perspective for the use in domestic animals. *Veterinary Journal*, 172, 1, 10-28, 2006.
- Mcallister MM., Parmley SF., Weiss LM., Welch VJ., Mcguire AM. An immunohistochemical method for detecting bradyzoite antigen (BAG5) in *Toxoplasma gondii*-infected tissues cross-reacts with a *Neospora caninum* bradyzoite antigen. *Journal of Parasitology*, 82, 2, 354-355, 1996.
- Meireles LR. Estudo das fontes de infecção da toxoplasmose humana em diferentes localidades do estado de São Paulo São Paulo – SP. 2001. 141f. Mestrado (Ciências Biológicas) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.
- Meireles LR., Galisteu AJ., Pompeu E., Andrade HF. *Toxoplasma gondii* spreading in an urban area evaluated by seroprevalence in free-living cats and dogs. *Tropical Medicine and International Health*, 9, 8, 876–881, 2004.
- Mello V. Um cas de toxoplasmose du chien observe à Turin. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 6, 1, 10-15, 1910.
- Miller MA., Miller WA., Conrad PA., James ER., Melli AC., Leutenegger CM., Dabritz HA., Packham AE., Paradies D., Harris M., Ames J., Jessup DA., Worcester K., Grigg ME. Type X *Toxoplasma gondii* in a wild mussel and terrestrial carnivores from coastal California: new linkages between terrestrial mammals runoff and toxoplasmosis of sea otters. *International Journal for Parasitology*, 38, 11, 1319-1328, 2008.
- Mineo TWP., Silva DAO., Costa GHN., Anciken ACB., Kasper LH., Souza MA., Cabral DD., Costa AJ., Mineo JR. Detection of IgG antibodies to *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii* in dogs examined in a Veterinary hospital from Brazil. *Veterinary Parasitology*, 98, 4, 239-245, 2001.
- Mineo TWP., Silva DAO., Näslund K., Jörkman C., Uglá A., Mineo JR. *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* serological status of different canine populations from Uberlândia Minas Gerais. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 56, 3, 414-417, 2004.
- Minervino AHH., Cassinelli AB M., De Lima JTR., Soares HS., Alheiros AF., Marcili A., Gennari SM. Prevalence of anti-*Neospora caninum* and anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in dogs in two different indigenous communities in the Brazilian Amazon region. *Journal of Parasitology*, 98, 6, 1276-1278, 2012.
- Moretti LA., Ueno TE., Ribeiro MG., Aguiar DM., Paes AC., Pezerico SB., Silva AV. Toxoplasmose em cães co-infectados com o vírus da cinomose. *Semina: Ciências Agrárias*, 23, 1, 85-91, 2002.
- Moretti LD., Da Silva AV., Ribeiro MG. Paes AC., L Angoni H. *Toxoplasma gondii* genotyping in a dog co-infected with distemper virus and ehrlichiosis rickettsia. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 48, n, 6, 359-363, 2006.
- Morgan RV., Bachrach JRA. Keratoconjunctivitis sicca associated with sulfonamide therapy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 180, 4, 432 1982.
- Müller N., Zimmermann V., Hentrich B., Gottstein B. Diagnosis of *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii* infection by PCR and DNA hybridization immunoassay. *Journal of Clinical Microbiology*, 34, 11, 2850-2852, 1996.
- Naot Y., Remington JS. An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of IgM antibodies to *Toxoplasma gondii*: use for diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. *Journal of Infectious Diseases*, 142, 5, 757-766, 1980.
- Navarro IT., Freire R.,L., Vidotto O., Ogawa L., Kano ES. Estudo comparativo entre soro e plasma na pesquisa de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* pela técnica de imunofluorescência em cães atendidos no hospi-

- tal veterinário da Universidade Estadual de Londrina – PR. Semina: *Ciências Agrárias*, 18, 1, 15-21, 1997.
- Nguyen TTD., Choe SE., Byun JW., Koh HB., Lee HS., Kang SW. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* in dogs from Korea. *Acta Parasitologica*, 57, 1, 7-12, 2012.
- Nishikawa H., Arnoni JV., Rassier DSS., Pivato I., Silva SS. Prevalência de anticorpos antitoxoplásmicos em animais domésticos no Rio Grande do Sul. 1984, 62, *Encontro de Pesquisas Veterinárias Anais ... UEL: Londrina*, 1984.
- Nunura J., Vásquez T., Endo S., Salazar D., Rodriguez A., Pereyra S., Solis H. Disseminated toxoplasmosis in an immunocompetent patient from Peruvian Amazon. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 52, 2, 107-110, 2010.
- Ortolani ES., Gennari SM., Pinheiro SR., Rodrigues AAR., Chiebao DP., Soares RM. Prevalência de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* em populações animais das aldeias indígenas Krucutu e Morro da Saudade no município de São Paulo Brasil. *Veterinária e Zootecnia*, 12, 1, 25-28, 2005.
- Otten E., Westphal A., Kajahn E. Toxoplasmosis in dogs. *Monatshefte für Praktische Tierheilkunde*, 2, 305-308, 1950.
- Pellizzoni SG., Sicupira PML., Carlos RSA, Lopes CWG., Albuquerque GR. Ocorrência de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* em cães apreendidos no Centro de Controle de Zoonoses de Ilhéus BA Brasil. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 31, 1, 9-12, 2009.
- Peterson ME., Kutzler MA. *Pediatria de Pequenos Animais*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier 2011, 544.
- Pimenta AL., PIZA ET., CARDOSO JUNIOR RB., Dubey JP. Visceral toxoplasmosis in dogs from Brazil. *Veterinary Parasitology*, 45, 3-4, 323-326, 1993.
- Pinto ARS. Fatores de risco associados à infecção por *Toxoplasma gondii* em cães atendidos na Policlínica Veterinária da Universidade Federal Fluminense. 2005. 73p. Doutorado (Ciências Veterinárias) – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2005.
- Plugge NF., Ferreira FM., Richartz RRTB., De Siqueira A., Dittrich R.L. Occurrence of antibodies against *Neospora caninum* and/or *Toxoplasma gondii* in dogs with neurological signs. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 20, 3, 202-206, 2011.
- Pruett SB. Quantitative aspects of stress-induced immunomodulation. *International Immunopharmacology*, 1, 3, 507-520, 2001.
- Pyndiah N., Krech U., Price P., Wilhelm J. Simplified chromatographic separation of immunoglobulin M from G and its application to toxoplasma indirect immunofluorescence. *Journal of Clinical Microbiology*, 9, 2, 170-174, 1979.
- Quinn PJ., Ramsden RO., Johnston DH. Toxoplasmosis: A serological survey in Ontario wildlife. *Journal of Wildlife Diseases*, 12, 4, 504-510, 1976.
- Ragozo AMA., Azevedo SS., Vasconcellos SA., Batista CSA., Aguiar DM., Rodrigues AAR., Alves C.J., Gennari SM. *Toxoplasma gondii* em cães da cidade de Campina Grande Paraíba: soroprevalência e fatores de risco. *Congresso Brasileiro de Parasitologia Veterinária 13 Anais ... 2004*, 217, Ouro Preto.
- Ramsey I. *BSAVA Small Animal Formulary*. Gloucester: BSAVA, 2011, 426.
- Reis CR., Reis HR., Gonçalves DD., Lopes FMR., Carletti RT., Silva MF., Freire RL., Navarro IT. Levantamento sorológico da toxoplasmose em Bela Vista do Paraíso Paraná Brasil. *Congresso Brasileiro de Parasitologia Veterinária 13 Anais ... 2004*, 211, Ouro Preto.
- Ribeiro RR., Silva ME., Silva SM., Fulgêncio GO., Pena HFJ, Frézard F., Michalick MSM., Gennari SM. Occurrence of anti-*Neospora caninum* and anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in dogs with visceral leishmaniasis. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 31, 6, 527-532, 2011.
- Robbins JR., Zeldovich VB., Poukchanski A., Boothroyd JC., Bakardjiev AI. Tissue barriers of the human placenta to infection with *Toxoplasma gondii*. *Infection and Immunity*, 80, 1, 418-428, 2012a.
- Robbins JR., Zeldovich VB., Poukchanski A., Boothroyd JC., Bakardjiev AI. Tissue barriers of the human placenta to infection with *Toxoplasma gondii*. *Infection and*

- Immunity*, 80, 1, 418-428, 2012b.
- Romanelli PR., Freire RL., Vidotto O., Marana ER., Ogawa L., De Paula VS., Garcia JL. Navarro IT. Prevalence of *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii* in sheep and dogs from Guarapuava farms Parana State Brazil. *Research in Veterinary Science*, 82, 2, 202–207, 2007.
- Rosado IR., Guimarães AM., Oliveira TMFS. Prevalência de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* em cães atendidos em clínicas veterinárias de Lavras Minas Gerais. *Congresso Brasileiro de Parasitologia Veterinária 13 Anais* 2004, 217, Ouro Preto. Rothova A., Bosch-Driessen LE., Van Loon NH., Treffers WF. Azithromycin for ocular toxoplasmosis. *British journal of ophthalmology*, 82, 11, 1306-1308, 1998.
- Ruiz A., Frenkel JK. Intermediate and transport hosts of *Toxoplasma gondii* in Costa Rica. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 29, 6, 1161-1166, 1980.
- Ruiz R., Casas A., Suárez A., Díaz C., Fernández P. Frequency of antibodies against *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii* in dogs with clinical signs of neuromuscular disease. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú (RIVEP)*, 23, 4, 441-447, 2012.
- Sabin AB., Feldman HA. Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoan parasite (*Toxoplasma*). *Science*, 108, 2815, 660-663, 1948.
- Sabin AB., Warren J. Therapeutic effectiveness of certain sulfonamides on infection by an intracellular protozoan (*Toxoplasma*). *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 51, 1, 19-23, 1942.
- Saitoh Y., Itagaki H. Dung beetles *Onthophagus* spp. as potential transport hosts of feline coccidia. *Nihon juigaku zasshi. Japanese Journal of Veterinary Science*, 52, 2, 293, 1990.
- Sakamoto KP., De Melo GD., Machado GF. T and B lymphocytes in the brains of dogs with concomitant seropositivity to three pathogenic protozoans: *Leishmania chagasi* *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum*. *BMC Research Notes*, 6, 1, 226, 2013.
- Salata E., Yoshida ELA., Pereira EA., Corrêa FMA. Toxoplasmose em animais silvestres e domésticos da região de Botucatu estado de São Paulo Brasil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 27, 1, 20-22, 1985.
- Santos TR., Costa AJ., Toniollo GH., Luvizotto MC., Benetti AH., Santos RR., Matta DH., Lopes WD., Oliveira JA., Oliveira GP. Prevalence of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in dairy cattle dogs and humans from the Jauru micro-region Mato Grosso state Brazil. *Veterinary Parasitology*, 161, 3-4, 324–326, 2009.
- Saridomichelakis MN., Athanasiou LV., Salame M., Chatzis MK., Katsoudas V., Pappas IS. Serum pharmacokinetics of clindamycin hydrochloride in normal dogs when administered at two dosage regimens. *Veterinary dermatology*, 22, 5, 429-435, 2011.
- Schatzberg SJ., Haley NJ., Barr SC., Delahunta A., Olby N., Munana K., Sharp NJ. Use of a multiplex polymerase chain reaction assay in the antemortem diagnosis of toxoplasmosis and neosporosis in the central nervous system of cats and dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 64, 12, 1507-1513, 2003.
- Sevá AP., Da Silva RC., Da Silva AV., De Castro APB., Menozzi BD. Langoni H. Avaliação da virulência de cepas de *Toxoplasma gondii* em camundongos isolados de cães com sinais neurológicos em Botucatu SP. *Veterinária e Zootecnia*, 13, 1, 33-43, 2006.
- Shahzad A., Sarwar KM., Ashraf K., Avais M., Pervez K., Ali KJ. Seroepidemiological and haematological studies on toxoplasmosis in cats dogs and their owners in Lahore Pakistan. *Journal of Protozoology Research*, 16, 59-73, 2006.
- Shepard RM., Falkner FC. Pharmacokinetics of azithromycin in rats and dogs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 25, A, 49-60, 1990.
- Silva DAO., Cabral DD., Bernardina BLD., Souza MA., Mineo JR. Detection of *Toxoplasma gondii* antibodies in dogs. A comparative study of immunoenzymatic immunoflorescent and haemagglutination titers. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 92, 6, 785-789, 1997.

- Silva DAO., Lobato J., Mineo TWP., Mineo JR. Evaluation of serological tests for the diagnosis of *Neospora caninum* infection in dogs: optimization of cut off titers and inhibition studies of cross-reactivity with *Toxoplasma gondii*. *Veterinary Parasitology*, 143, 3-4, 234-244, 2007.
- Silva MC., Figuera RA., Juliana S., Graça DL., Kommers GD., Irigoyen LF., Barros CS. Aspectos clinicopatológicos de 620 casos neurológicos de cinomose em cães: Clinicopathological features in 620 neurological cases of canine distemper. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 27, 5, 215-220, 2007.
- Silva NM., Lourenço EV., Silva DAO., Mineo JR. Optimisation of cut-off titres in *Toxoplasma gondii* specific ELISA and IFAT in dog sera using immunoreactivity to SAG-1 antigen as a molecular marker of infection. *Veterinary Journal*, 163, 1, 94-98, 2002.
- Silva RC., Rolim RG., Tanaka EM., Langoni H., Lopes A., Rocha F., Souza L. Avaliação soropidemiológica da toxoplasmose leptospirose e leishmaniose canina no município de Ubatuba SP. *Arquivos do Instituto Biológico*, 70, 3, 424-428, 2003.
- Siqueira CL. Manifestações bucais da toxoplasmose congênita: relato de caso. *International Journal of Science Dentistry*, 2, 34, 25-28, 2013.
- Sogorb SF., Jamra LF., Guimarães EC. Toxoplasmose em animais de São Paulo Brasil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 19, 3, 191-194, 1977.
- Sogorb SF., Jamra LF., Guimarães EC. Toxoplasmose em cães de São Paulo. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 18, 1, 36-41, 1976.
- Sogorb SF., Jamra LF., Guimarães EC., Deane MP. Toxoplasmose espontânea em animais domésticos e silvestres em São Paulo. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 14, 5, 314-320, 1972.
- Souza SLP., Ragozo AMA., Guimarães JS., Ferreira F., Genari SM. Prevalência de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* em cães de propriedades produtoras de leite B da região Norte do Estado do Paraná. *Jornal Brasileiro de Patologia*, 37, 46, 2001.
- Souza WJS., Andrade DPM., Furtado AC., Neta MBE., Juvenal MF., Berco SPS., Fernandes CGN., Moura ST. Frequência da toxoplasmose canina em Mato Grosso – Cuiabá Brasil. *Jornal Brasileiro de Patologia*, 37, 257, 2001.
- Sternberger L., Hardy PH., Cuculis JJ., Meyer HG. The unlabeled antibody method of immunohistochemistry. Preparation and properties of soluble antigen antibody complex (Horseradish peroxidase anti horseradish peroxidase) and its use in identification of spirochetes. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 18, 5, 315-333, 1970.
- Stramba-Badiale M., Nador F., Porta N., Guffanti S., Frediani M., Colnaghi C., Schwartz PJ. QT interval prolongation and risk of life-threatening arrhythmias during toxoplasmosis prophylaxis with spiramycin in neonates. *American Heart Journal*, 133, 1, 108-111, 1997.
- Stray-Pedersen B. Toxoplasmosis in pregnancy. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 7, 1, 107-137, 1993.
- Sumi M., Hata S., Sato K., Fujikawa Y., Shimizu I., Ueki T., Kobayashi H. Severe pulmonary toxoplasmosis mimicking viral pneumonitis after a third allogeneic stem cell transplantation in a man with acute lymphoblastic leukemia. *Internal Medicine*, 51, 20, 2943-2947, 2011.
- Suter MM., Hauser B., Palmer DG., Oetli P. Polymyositis - polyradiculitis due to toxoplasmosis in the dog: serology and tissue biopsy as diagnostic aids. *Zentralblatt für Veterinärmedizin: Reihe B*, 31, 10, 792-798, 1984.
- Swinger RL., Schimidt KA., Dubielzig RR. Case Report: Keratoconjunctivitis associated with *Toxoplasma gondii* in a dog. *Veterinary Ophthalmology*, 12, 1, 56-60, 2009.
- Tarlow JM., Rudloff E., Lichtenberger M., Kirby R. Emergency presentations of 4 dogs with suspected neurologic toxoplasmosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 15, 2, 119-127, 2005.
- Tenter AM., Heckeroth AR., Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *International Journal for Parasitology*, 30, 12-13, 1217-1258, 2000.
- Trepanier LA. Idiosyncratic toxicity associated with potentiated sulfonamides in the dog. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27, 3, 129-138, 2004.
- Twedt DC., Diehl KJ., Lappin MR., Getzy

- DM. Association of hepatic necrosis with trimethoprim sulfonamide administration in 4 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11, 1, 20-23, 1997.
- Ueno TEH. Prevalência de infecções por *Toxoplasma gondii* e *Neospora caninum* em matrizes e reprodutores ovinos de rebanhos comerciais do Distrito Federal Brasil. 2005. 107p. Dissertação (Epidemiologia Experimental Aplicada Às Zoonoses) - Universidade de São Paulo São Paulo 2005.
- Uchôa CMA., Duarte R., Laurentino-Silva V., Alexandre GMC., Ferreira HG., Amendoeira MRR. Padronização de ensaio imunoenzimático para pesquisa de anticorpos das classes IgM e IgG anti-*Toxoplasma gondii* e comparação com a técnica de imunofluorescência indireta. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 32, 6, 661-669, 1999.
- Ullmann LS., Guimarães FF., Fornazari F., Tomé RO., Camossi LG., Greca H., Silva RC., Menozzi BD., Langoni H. Ações de vigilância continuada papel do cão como animal sentinela para toxoplasmose. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 17, 1, 345-347, 2008.
- Upton SJ. Suborder Eimeriorina Léger, 1911. In: Lee JJ, Leedale GF, Bradbury P. An Illustrated Guide to the Protozoa. *London: Society of Protozoologists*, 318-339, 2000.
- Valadas S., Minervino AH., Lima VM., Soares RM., Ortolani EL., Gennari SM., Occurrence of antibodies anti-*Neospora caninum* anti-*Toxoplasma gondii* and anti-*Leishmania chagasi* in serum of dogs from Pará State Amazon Brazil. *Parasitology Research*, 107, 2, 453-457, 2010.
- Varandas NP., Rached PA., Costa GHN., Souza LM., Castagnolli KC., Costa AJ. Frequência de anticorpos anti-*Neospora caninum* e anti-*Toxoplasma gondii* em cães da região nordeste do estado de São Paulo. Correlação com neuropatias. *Semina: Ciências Agrárias*, 22, 1, 105-111, 2001.
- Vaughan LB., Wenzel RP. Disseminated toxoplasmosis presenting as septic shock five weeks after renal transplantation. *Transplant Infectious Disease*, 15, 1, E20-E24, 2013.
- Vidoto O. Toxoplasmose: Epidemiologia e importância da doença na saúde animal. *Semina: Ciências Agrárias*, 13, 1, 69-75, 1992.
- Wallace GD. Experimental transmission of *Toxoplasma gondii* by cockroaches. *Journal of Infectious Diseases*, 126, 5, 545-547, 1972.
- Wallace GD. Experimental transmission of *Toxoplasma gondii* by filth-flies. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 20, 3, 411-413, 1971.
- Wallace GD. Intermediate and transport hosts in the natural history of *Toxoplasma gondii*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 22, 4, 456-464, 1973.
- Watson PJ. Chronic hepatitis in dogs: a review of current understanding of the aetiology progression and treatment. *Veterinary Journal*, 167, 228-241, 2004.
- Webb JA., Keller SL., Southorn EP., Armstrong J., Allen DG., Peregrine AS., Dubey JP. Cutaneous manifestations of disseminated toxoplasmosis in an immunosuppressed dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 41, 3, 198-202, 2005.
- Yarim GF., Nisbet C., Oncel T., Cenesiz S., Ciftci G. Serum protein alterations in dogs naturally infected with *Toxoplasma gondii*. *Parasitology Research*, 101, 5, 1197-1202, 2007.
- Yshizuka MM., Miguel O., Brogliato DF. Estudo comparativo entre as provas de Sabin-Feldman e imunofluorescência indireta para avaliação de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* em soros de cães. *Revista da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP*, 11, 127-132, 1974.
- Yshizuka MM., Yasuda PH. Incidência de infecção por *Toxoplasma gondii* em cães do município de São Paulo. *Revista da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP*, 18, 161-165, 1981.
- Zhu CH., Cui LL., Zhang LS. Comparison of a Commercial ELISA with the Modified Agglutination Test for Detection of *Toxoplasma gondii* Antibodies in Sera of Naturally Infected Dogs and Cats. *Iranian Journal of Parasitology*, 7, 89-95, 2012.