

Paralisia dos membros posteriores em ratos infectados cronicamente com *Trypanosoma evansi*

SILVA¹, Aleksandro Schafer da; TOCHETTO², Camila; PIEREZAN¹, Felipe; ZANETTE¹, Régis Adriel; MONTEIRO³, Silvia Gonzalez

RESUMO

Trypanosoma evansi é um protozoário da seção salivaria, agente etiológico da doença conhecida como mal das cadeiras em eqüinos. Animais parasitados com flagelado podem desenvolver infecção de curso agudo ou crônico associado a distúrbios hematopoiéticos, circulatórios e nervosos. Em virtude disto, este trabalho tem por objetivo relatar a paralisia dos membros posteriores em ratos (*Rattus norvegicus*) infectados cronicamente com o protozoário. A parasitemia era controlada nesses animais com o uso de aceturato de diminazeno na dose única de 3,5mg kg⁻¹, mensalmente. Em duas situações distintas ocorreu a paralisia dos membros posteriores de dois ratos machos (*Rattus norvegicus*) infectados cronicamente com o flagelado. No primeiro caso, o roedor estava infectado há cinco meses e tinha sido submetido a quatro repetições da dose. Este apresentou paralisia dos membros posteriores e atrofia dos mesmos em 15 dias de evolução quando foi submetido à eutanásia. Na histopatologia investigou-se possíveis lesões no sistema nervoso central a partir de cortes histológicos do cérebro, cerebelo e medula espinhal, montados em lâmina e corados pela hematoxilina e eosina. A análise histológica demonstrou ausência de alterações no sistema nervoso central, conforme descrito em outras espécies. No segundo caso, o rato estava infectado há três meses e havia recebido duas doses do aceturato. A atrofia também foi evidente, no entanto o mesmo morreu com elevada parasitemia nove dias após o início dos sinais clínicos. Em ambas as situações, os animais apresentaram incoordenação motora dos membros que evoluiu para uma paralisia. No mesmo período, outros roedores infectados eram mantidos no mesmo ambiente e condições, entretanto não apresentaram qualquer alteração semelhante à destes animais. Como base nos dados pode-se sugerir que o curso crônico da tripanosomose seja responsável pela paralisia dos membros em ratos, assim como é visualizado em eqüinos.

Palavras - chave: *Rattus norvegicus*, *Trypanosoma evansi*, mal das cadeiras.

Trypanosoma evansi é um protozoário da seção salivaria, agente etiológico da doença conhecida como mal das cadeiras em eqüinos. Apresenta ampla distribuição geográfica com ocorrência principalmente na África, Ásia, América Central e América do Sul. Os hospedeiros mais comumente parasitados são cavalos, camelos, bovinos, zebuínos, caprinos, suínos, cães, búfalos, elefantes, capivaras, quatis, antas, veados e pequenos roedores silvestres e raramente humanos. Embora os achados clínicos e laboratoriais indiquem que capivaras são os principais reservatórios de *T. evansi*, bovinos e cães, pelo amplo contato com eqüinos, devem ser também considerados como reservatórios eficientes.

A tripanosomose por *T. evansi* é transmitida por insetos hematófagos das famílias Tabanidae e Stomoxidae, morcegos hematófagos (*Desmodus rotundus*) e provavelmente por carrapatos. A doença causada pelo flagelado é caracterizada por rápida perda de peso, graus variáveis de anemia, febre intermitente, edema dos

¹ Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária da UFSM, Santa Maria – RS, Brasil.

² Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria – RS, Brasil.

³ Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Centro de Ciências da Saúde da UFSM.

Endereço para correspondência: Silvia Gonzalez Monteiro, Campus Universitário, Camobi –Km 9, Prédio 20, sala 4232. 97105-900. Santa Maria – RS, Brasil. E-mail: sgmonteiro@uol.com.br

membros pélvicos e das partes baixas do corpo, além de fraqueza progressiva. Os animais afetados podem morrer dentro de semanas ou poucos meses, mas podem ocorrer infecções crônicas com evolução por vários meses. Sinais neurológicos centrais em equinos têm sido descritos, porém na fase terminal.

No Brasil, foram descritas duas formas da doença causada pelo *T. evansi*: a síndrome aguda, que causa morte rápida em equinos e cães não-tratados, e a crônica, que afeta diversos animais silvestres, principalmente capivaras (*Hydrochaeris hydrochaeris*) e quatis (*Nasua nasua*). A fase aguda da doença caracteriza-se pelo surgimento de febre intermitente, edema subcutâneo, anemia progressiva, cegueira, letargia e alterações hemostáticas. Durante a fase subaguda, há a resolução dos sinais clínicos, o que faz com que, muitas vezes, a doença não seja identificada ao exame clínico menos atento, sendo diagnosticada apenas na fase crônica com a piora do estado geral do animal e o agravamento dos sinais clínicos.

Mal das cadeiras é considerado um sinal clínico típico de tripanosomose em equinos, não sendo descritos em outras espécies parasitadas. Visto isto, este trabalho tem por objetivo relatar a paralisia dos membros posteriores em ratos infectados cronicamente com *T. evansi*.

No laboratório de Parasitologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria é conservada uma cepa de *T. evansi* isolada de um canino naturalmente infectado no município de Uruguaiana. O isolado é mantido em nitrogênio e em cultura viva (ratos Wistar). A parasitemia é controlada nesses animais com o uso de aceturato de diminazeno na dose única de $3,5\text{mg kg}^{-1}$. Este medicamento mantém os ratos livres do parasito por um período mínimo de 30 dias, quando ocorre a recidiva da parasitemia e é necessário repetir a terapia. Em duas situações distintas ocorreu a paralisia dos membros posteriores de dois ratos machos (*Rattus norvegicus*) infectados cronicamente com o flagelado. No primeiro caso, o roedor estava infectado há cinco meses e tinha sido submetido a quatro repetições da dose. Este apresentou paralisia dos membros posteriores e atrofia dos mesmos em 15 dias de evolução quando foi submetido à eutanásia. Na histopatologia investigou-se possíveis lesões no sistema nervoso central a partir de cortes histológicos do cérebro, cerebelo e medula espinhal, montados em lâmina e corados pela hematoxilina e eosina. A análise histológica demonstrou ausência de alterações no sistema nervoso central, conforme descrito em outras espécies. No segundo caso, o rato estava infectado há três meses e havia recebido duas doses do aceturato. A atrofia também foi evidente, no entanto o mesmo morreu com elevada parasitemia nove dias após o início dos sinais clínicos. Em ambas as situações, os animais apresentaram incoordenação motora dos membros que evoluiu para uma paralisia. No mesmo período, outros roedores infectados eram mantidos no mesmo ambiente e condições, entretanto não apresentaram qualquer alteração semelhante à destes animais.

Neste estudo, o controle da parasitemia foi realizado com o aceturato de diminazeno, produto comumente utilizado na terapia da tripanosomose em animais domésticos. Esta droga tem atividade sérica de 21 dias em média, sendo que a parasitemia em ratos retorna após este período. Conforme a literatura, a explicação para a reincidência da parasitemia ocorre devido ao medicamento não ultrapassar a barreira hemato-encefálica em doses suficientes, sendo esta, uma possível área de refúgio dos tripanosomas durante o período de atuação sistêmica do medicamento.

Em um trabalho, os pesquisadores verificaram que os roedores infectados alimentavam-se normalmente e apresentavam perda de peso, anemia e inapetência, possivelmente devido ao caráter agudo da doença que levou a mortalidade em menos de sete dias, sinais comuns em cães com tripanosomose que apresentam um quadro

clínico crônico. Conforme a literatura, nos estádios crônicos, os eqüinos apresentam incoordenação motora com paralisia dos membros posteriores, fato observado neste estudo em ratos infectados cronicamente por *T. evansi*.

Pelo fato do *T. evansi* ter afinidade pelos tecidos, a anemia tem papel secundário na infecção, devido às alterações inflamatórias, degenerativas e necróticas resultantes da invasão dos tripanossomas nos espaços extravasculares. As lesões musculares inflamatórias caracterizam-se histologicamente por áreas hemorrágicas, infiltrado inflamatório de células mononucleares e alterações no tamanho e na forma das fibras. Essas lesões podem ter sido decorrentes de um mecanismo indireto que induz autoimunidade, já que *T. evansi* não invade os músculos. Acredita-se que a atrofia muscular e a paralisia dos membros posteriores em roedores possa ter a mesma origem da descrita em eqüinos.

Alterações em nível de sistema nervoso central descritas em trabalhos anteriores não foram observadas neste estudo. Conforme a literatura, eqüinos que apresentam sinais neurológicos centrais podem ter lesões histológicas no encéfalo como infiltrado linfoplasmocitário meníngeo e perivascular acentuado, com 6-10 camadas de células no espaço de Virchow-Robin. Também podem ocorrer diferentes graus de edema, desmielinização e necrose, que afetam tanto a substância branca quanto a cinzenta. Uma característica marcante do infiltrado perivascular é a presença de linfoblastos e plasmoblastos. Muitos dos plasmócitos apresentam grânulos eosinofílicos no citoplasma (corpúsculos de Russel), o que dá à célula um aspecto de mórula (célula de Mott).

Portanto, roedores infectados cronicamente com *T. evansi* podem desenvolver paralisia dos membros posteriores e atrofia da musculatura. Este sinal clínico é raro em ratos, não sendo identificado descrição semelhante na literatura.

REFERÊNCIAS

AQUINO LPCT, MARQUES LC, CASTRO MB. Clinical, parasitological and immunological aspects of experimental infection with *Trypanosoma evansi* in dogs. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 94: 255-260, 1999.

BRANDÃO LP, LARSSON MHMA, BIRGEL EH, HAGIWARA MK, VENTURA RM, TEIXEIRA MM A. Infecção natural pelo *Trypanosoma evansi* em cão - Relato de caso. *Clin Vet* 36: 23-26, 2002.

CAMARGO RE, UZCANGA GL, BUBIS J. Isolation of two antigens from *Trypanosoma evansi* that are partially responsible for its cross-reactivity with *Trypanosoma vivax*. *Vet Parasitol* 123: 67-81, 2004.

COLPO CB, MONTEIRO SG, STAINKI DR, COLPO ETB, HENRIQUES GB. Infecção natural por *Trypanosoma evansi* em cães. *Ciênc Rural* 35: 717-719, 2005.

DOYLE RL, SILVA AS, SANTURIO JM, MONTEIRO SG, GRAÇA DL. Eficácia de medicamentos no controle da infecção experimental por *Trypanosoma evansi* em ratos. *Acta Scien Vet* 35: 67-71, 2007.

FRANKE CR, GREINER M, MEHLITZ D. Investigations on naturally occurring *Trypanosoma evansi* infections in horses, cattle, dogs and capybaras (*Hydrochaeris*

hydrochaeris) in Pantanal de Pocone (Mato Grosso, Brazil). *Acta Tropica* 58:159-169, 1994.

HERRERA HM, DAVILA AMR, NOREK A, ABREU UG, SOUZA SS, ANDREA PS, JANSEN AM. Enzootiology of *Trypanosoma evansi* in Pantanal, Brazil. *Vet Parasitol* 125:263-275, 2004.

HOARE CA. *The Trypanosomes of Mammals: A Zoological Monograph*. Blackwell: Oxford, 1972. 749p.

JOSHI PP, SHEGOKAR VR, POWAR RM, HERDER S, KATTI R, SALKAR HR, DANI VS, BHARGAVA A, JANNIN J, TRUC P. Human Trypanosomosis Caused by *Trypanosoma evansi* in India: The First Case Report. *Am J Trop Med Hyg* 73: 491-495, 2005.

KAMINSKY R. BRUN R. *In vivo* and *In vitro* activities of trybazine hydrochloride against various pathogenic trypanosome species. *Antimic Agent Chemother* 42: 2858-2863, 1998.

LI SQ, FUNG MC, REID SA, INOUE N, LUN ZR. Immunization with recombinant Beta-tubulin from *Trypanosoma evansi* induced protection against *T. evansi*, *T. equiperdum* and *T. brucei* infection in mice. *Parasit Immunol* 29: 191-199, 2007.

LOSOS GJ, IKEDE BD. Review of pathology of diseases of domestic and laboratory animals caused by *Trypanosoma congolense*, *T. vivax*, *T. brucei*, *T. rhodesiense* and *T. gambiense*. *Vet Pathol* 9: 1-71, 1972.

MILLER DM, SWAN GE, LOBETTI RG, JACOBSON LS. The pharmacokinetics of diminazene aceturate after intramuscular administration in healthy dogs. *JS Afr Vet Assoc* 76:146-150, 2005.

MONZON CM, VILLAVICENCIO VI, ROUX JP, MANCEBO OA. Estudios hematológicos en cobayos y equinos infectados con el *Trypanosoma evansi* (Steel 1885). *Vet Arg* 8: 668-676, 1991.

PEREGRINE AS, Mamman M. Pharmacology of dimenazene: A Review. *Acta Tropica* 54: 185-203, 1993.

QUIÑONES MME, FINOL HJ, TORRES SH. Muscular changes in Venezuelan wild horses infected with *Trypanosoma evansi*. *J Comp Pathol* 110: 79-89, 1994.

RODRIGUES A, FIGHERA RA, SOUZA TM, SCHILD AL, SOARES MP, MILANO J, BARROS CSL. Surtos de tripanossomíase por *Trypanosoma evansi* em equinos no Rio Grande do Sul: aspectos epidemiológicos, clínicos, hematológicos e patológicos. *Pesq Vet Bras* 25: 239-249, 2005.

SILVA RAMS, SEIDL A, RAMIREZ L, DÁVILA AMR. *Trypanosoma evansi* e *Trypanosoma vivax* – *Biologia Diagnóstico e Controle*. Corumbá: Embrapa Pantanal, 2002. 141p.