

Parasitoses e alterações comportamentais

Parasitosis and behavioral changes

Pedro Paulo Chieffi¹

Resumo

Alterações de comportamento em hospedeiros visando facilitar a disseminação de parasitoses têm sido relatadas por inúmeros pesquisadores. São frequentes exemplos de “manipulação” do comportamento em relações parasitárias envolvendo insetos, crustáceos ou peixes que podem atuar como hospedeiros intermediários de micro ou macroparasitos. Há, entretanto, poucos estudos acerca da ocorrência de alterações comportamentais em mamíferos, como consequência de infecções parasitárias. Infecções por *Toxoplasma gondii* e/ou *Toxocara canis* em roedores constituem exceções que, nos últimos anos, têm sido estudadas. O presente trabalho tem por objetivo rever os principais conceitos acerca de alterações comportamentais em hospedeiros parasitados, com ênfase especial no caso de parasitismo determinado por *Toxoplasma gondii* e *Toxocara canis*.

Descritores: Doenças parasitárias, Comportamento, Animais, Humanos, *Toxoplasma*, *Toxocara*

Abstract

Behavioral changes in hosts to facilitate parasite dissemination have been reported by several researchers. Examples of behavior “manipulation” in parasitic relationships involving insects, crustaceans or fishes that can act as intermediate hosts for micro or macroparasites are common. However, there are few studies about behavioral changes in mammals resulting from parasitic infections. *Toxoplasma gondii* and *Toxocara canis* infections in rodents are exceptions that, in recent years, have been recorded. This paper aims to review key concepts about behavioral changes in infected hosts, with special emphasis on the particular case of parasitism by *Toxoplasma gondii* and *Toxocara canis*.

Keywords: Parasitic diseases, Behavior, Animals, Humans, *Toxoplasma*, *Toxocara*

Introdução

Os diversos modelos matemáticos que procuram elucidar a história natural de infecções parasitárias e doenças infecciosas, quer seus agentes se tratem de espécies que atinjam seres humanos ou outros tipos de hospedeiros vertebrados, além de privilegiar variáveis do ambiente externo como fatores que influenciam o processo de infecção de determinado hospedeiro, levam em conta aspectos do comportamento do hospedeiro, considerado como microambiente no qual o parasito se localiza e exerce suas características biológicas⁽¹⁻⁴⁾. A localização e o papel de determinado hospedeiro no ecossistema, bem como seu comportamento – quer expressando alterações fisiológicas como resposta à presença do parasito, quer como adaptações decorrentes da co-evolução parasito-hospedeiro – constituem variáveis importantes para a compreensão das relações que se estabelecem no bojo de uma associação parasitária.

Abordando-se o comportamento humano em dimensão mais abrangente, ampliando a análise para envolver aspectos relacionados ao papel da espécie humana em seu ecossistema, eventos relacionados à organização social e cultural, bem como as relações de produção da vida material podem ser consideradas variáveis importantes.

O comportamento de seres humanos é complexo e sofre influência de variáveis de ordem cultural, religiosa e étnica, além de aspectos relacionados ao gênero e faixa etária. Pela primeira vez na história da humanidade mais de metade da população vive em áreas urbanas, como resultado de intensa e massiva migração rural-urbana, ocorrida nas três últimas décadas, especialmente nos países em desenvolvimento. No Brasil, em particular, tal processo resultou na formação de centros urbanos densamente povoados e, em algumas regiões, no despovoamento das áreas rurais.

O processo acelerado de urbanização tem influência direta no comportamento de seres humanos. O rápido crescimento de cidades, com a formação de grandes metrópoles, sem adequado provimento de

1. Professor Titular da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Ciências Patológicas
Trabalho realizado: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Ciências Patológicas
Endereço para correspondência: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - Departamento de Ciências Patológicas. Prof. Dr. Pedro Paulo Chieffi. Rua Dr. Cesário Motta Jr., 61 – Vila Buarque - 01221-020 - São Paulo - SP – Brasil

sistemas de abastecimento de água e coleta e tratamento dos dejetos domiciliares e de serviços regulares de coleta e descarte do lixo urbano, resulta em problemas de infra-estrutura que desafiam a capacidade de governos. Determinadas formas de circulação do capital, propiciadas pela globalização da economia que desconhece fronteiras geográficas, podem facilitar a ocorrência de novas infecções em áreas indenes pela introdução de vetores, em decorrência de novas práticas comerciais. Um exemplo dessa situação foi a introdução de *Aedes aegypti* e, posteriormente do *A. albopictus*, por meio da importação de pneus usados, originários de regiões onde esses culicídeos existiam para áreas onde ainda não haviam sido assinalados e o surgimento de infecções pelo vírus da dengue⁽⁵⁾.

Outro aspecto relevante, corolário das alterações provocadas pela globalização da economia, é o crescimento acelerado das populações urbanas em áreas metropolitanas, sem o correspondente aumento das facilidades de alojamento para migrantes oriundos de regiões rurais ou mesmo de outros países exportadores de mão-de-obra. Tal situação condiciona a formação de amplos segmentos de população vivendo em condições inadequadas de moradia, que propiciam a transmissão de infecções por contato direto ou pela colonização e multiplicação de artrópodes no ambiente domiciliar.

Os intensos movimentos migratórios alteram hábitos e preferências culturais; provocam alterações ambientais, climáticas e do comportamento humano. Modificam hábitos alimentares, introduzindo o consumo de novos tipos de alimentos e de outras formas de seu preparo que, às vezes, facilitam a ocorrência de zoonoses, como as transmitidas por ingestão de carnes, peixes ou moluscos crus, marinados ou mal cozidos. Assim, novos comportamentos originados de influências decorrentes do processo de globalização da economia resultam em mudanças culturais que alteram o comportamento humano e representam fator fundamental na introdução e manutenção de novas formas de infecção em determinada comunidade.

Os inúmeros casos de infecção humana por espécies de *Diphyllobothrium*, ocorridos recentemente em várias cidades brasileiras, foram relacionados à importação de salmão do Chile e à introdução de hábitos culinários que incluem o consumo do peixe cru ou apenas marinado, típico de culturas orientais e de algumas regiões sul-americanas⁽⁶⁾.

Modificações ocorridas no comportamento humano e sua interação com componentes bióticos e abióticos de seu ecossistema, nos primórdios da história da humanidade, quando grupos de caçadores-coletores, com hábitos nômades, começaram a domesticar algumas espécies de animais e a dominar as técnicas de plantio e cultivo de certas espécies vegetais, condicio-

naram o padrão de parasitismo por geohelminthos que as populações, antes nômades e então adaptando-se à vida gregária, passaram a apresentar⁽⁷⁾. Supõe-se que a frequência de infecção por geohelminthos nos grupos de caçadores-coletores fosse pouco expressiva, em razão de sua constante mobilidade⁽⁸⁾. Ao se tornarem sedentários tais grupos passaram a ocupar territórios definidos, aumentando a exposição a solos contaminados com ovos e/ou larvas de geohelminthos, assim como a probabilidade de ocorrerem infecções cuja transmissão dependa do contato íntimo entre indivíduos. Estudos realizados em populações que atualmente mantém hábitos nômades e resultados obtidos com o exame parasitológico de coprólitos, com datação correspondente a períodos em que predominavam os grupos de caçadores-coletores, reforçam essa hipótese⁽⁷⁻⁸⁾.

Pesquisas efetuadas no Irã também constituem-se em exemplos dessa influência⁽⁹⁾. Em região de planície, situada entre o litoral do Mar Cáspio e região montanhosa, localizam-se diversos vilarejos onde a população dedicava-se a variadas atividades agropecuárias, revelando diferentes padrões de infecção por enteroparasitos, conforme a predominância da atividade exercida. Onde a produção agrícola era representada por produtos hortigranjeiros, com solo relativamente seco, observou-se prevalência elevada de infecção por *Ascaris lumbricoides* e *Trichuris trichiura*, com baixa prevalência de Ancilostomídeos. Em região vizinha, porém com solo úmido e predominância de cultivo de arroz, a prevalência de infecção por Ancilostomídeos, mostrou-se mais elevada do que a dos demais geohelminthos. Em outra área, onde além de arrozais, praticava-se criação de gado bovino, ao lado de elevada prevalência de infecção por Ancilostomídeos, observou-se índice alto de infecção por *Trichostrongylus* spp.. Já em área próxima, cuja atividade econômica principal consistia na criação de gado bovino, ovino e caprino, notou-se o surgimento de índices expressivos de teníase por *Taenia saginata*, além de casos de miíases, principalmente entre criadores de carneiros.

O estabelecimento de novas relações entre seres humanos e seu ecossistema, condicionando alterações comportamentais, pode ter contribuído para modificar a história natural de algumas parasitoses. *Echinococcus granulosus*, por exemplo, deve ter sido originalmente parasita de canídeos selvagens e de ungulados silvestres, como ainda são atualmente outras espécies do mesmo gênero. Com a domesticação de certas espécies de ungulados e dos cães ter-se-ia originado novo ciclo biológico que dispensa a presença de espécies silvestres, aproximando o cestódeo de seres humanos que se tornaram hospedeiros acidentais⁽¹⁰⁾.

Ao longo do processo co-evolutivo desenvolvido entre parasitos e seus hospedeiros diversas adaptações foram selecionadas, especialmente quando

resultaram em aumento da taxa de reprodução das espécies parasitárias⁽¹¹⁾. É possível, ainda, encontrar-se diversos exemplos de alteração de funções básicas que requerem consumo de energia, como crescimento, para favorecer mecanismos reprodutivos que garantiriam a continuidade da espécie. O aumento da taxa de fecundidade, com produção de elevado número de ovos ou larvas por espécies de helmintos parasitas, quando comparados a helmintos de vida livre, é uma das adaptações mais conhecidas e frequentemente citadas quando se quer exemplificar alterações decorrentes do modo de vida parasitário. Outro exemplo significativo de alteração de funções fisiológicas básicas decorrentes de relação parasitária é dado pela drástica diminuição, chegando mesmo à interrupção da oviposição em planorbídeos infectados por fases larvais de *Schistosoma mansoni*. Mostrou-se, entretanto, que exemplares de *Biomphalaria glabrata*, antes de manifestarem a chamada “castração parasitária” em razão do desenvolvimento de esporocistos do trematódeo no ovotestis, experimentam grande aumento da produção e liberação de ovos no início da infecção, comportamento observado mesmo em exemplares do planorbídeo que, embora expostos à infecção, não lograram infectar-se⁽¹²⁻¹³⁾.

Insetos hematófagos albergando parasitos podem alterar seu comportamento aumentando o número de repastos efetuados. É o caso de pulgas infectadas por *Yersinia pestis*, de triatomíneos infectados por *Trypanosoma rangeli* ou de flebotomíneos parasitados por *Leishmania* spp.⁽¹⁴⁾. Por outro lado, foram observadas modificações no comportamento de vertebrados infectados por parasitos transmitidos por artrópodes, de forma a facilitar o processo de transmissão. Um exemplo de adaptação estratégica à facilitação da transmissão nesse caso foi relatado por Day, Edman (1983)⁽¹⁵⁾ ao notarem que camundongos infectados por algumas espécies de *Plasmodium* apresentam redução de mecanismos defensivos, no período de máxima infectividade de gametócitos, facilitando o repasto sanguíneo de anofelinos e aumentando a probabilidade de ocorrer sua infecção.

Existem na literatura relatos acerca da influência do parasitismo nos padrões de acasalamento e reprodução em animais⁽¹⁶⁾. Experimentos realizados em condições de laboratório indicam que fêmeas de camundongos seriam capazes de identificar e discriminar machos parasitados com base no odor de urina e outras secreções⁽¹⁷⁾.

Conceito de “manipulação”

Alterações em hospedeiros após infecções são, tradicionalmente, classificadas em três categorias mutuamente exclusivas⁽¹⁸⁾:

1. Seriam consequência da presença do parasito, sem significado adaptativo para o parasito ou o hospedeiro.
2. Constituiriam adaptações do hospedeiro com a finalidade de reduzir ou compensar efeitos determinados pela presença do parasito.
3. As alterações comportamentais tratar-se-iam de adaptações voltadas à facilitação do processo de transmissão, constituindo o que se denominou “hipótese de manipulação”.

Desde 1972, com a publicação de Holmes, Bethel⁽¹⁹⁾ descrevendo alterações de comportamento em crustáceos hospedeiros intermediários do acantocéfalo *Polymorphus paradoxus* que aumentavam a probabilidade de sua ingestão por patos, que são hospedeiros definitivos do parasito, chamou-se atenção para tal tipo de fenômeno. Nas últimas décadas, inúmeros pesquisadores estudaram possíveis alterações do comportamento de hospedeiros parasitados como forma de facilitar e aumentar a probabilidade de encontro entre parasito e hospedeiro e, conseqüentemente, a chance de transmissão. Estabeleceu-se, entretanto, polêmica acerca do mecanismo de tais alterações comportamentais. Alguns autores defendem que, como consequência do processo co-evolutivo, o comportamento do hospedeiro seria “manipulado” pelo parasito; outros, todavia, admitem que as modificações de comportamento seriam apenas resultantes dos efeitos fisiopatológicos do parasitismo⁽²⁰⁾. Há, também, autores considerando que alterações comportamentais apresentadas por hospedeiros parasitados poderiam ser resultado de co-evolução, manifestando o compartilhamento de características fenotípicas entre hospedeiro e parasito. Os mecanismos pelos quais parasitos alteram o comportamento de seus hospedeiros, especialmente os de natureza cognitiva ou sensorial, ainda necessitam ser melhor elucidados. É, entretanto, plausível supor que envolvam complexas interações entre os sistemas endócrino e imunológico, ao nível do sistema nervoso central do hospedeiro⁽²¹⁾. Qualquer que seja o mecanismo íntimo que governa tais alterações o que se observa, em última análise, são alterações de comportamento que tendem a facilitar a reprodução do parasito.

Conceito de Favorecimento

Em 1991, Combes⁽²²⁾ conceituou “favorecimento” como um processo etológico adaptativo que modifica o posicionamento espacial e temporal do parasito e de seu alvo (hospedeiro) de forma a aumentar a probabilidade do encontro entre ambos. A consequência final seria a facilitação do processo reprodutivo do parasito. Vários tipos de favorecimento, dependentes de respos-

tas comportamentais do parasito ou do hospedeiro, foram identificados pelo mesmo autor, podendo ser divididas em alterações do comportamento de estágios evolutivos do parasita ou do hospedeiro.

Na primeira categoria entre diversos exemplos de comportamentos que podem ser classificados como adaptativos à facilitação do processo reprodutivo em helmintos encontram-se a emergência e/ou a quimiotaxia de miracídios e cercárias de trematódeos como resposta a fotoperíodo ou à presença do hospedeiro suscetível nas proximidades. É sobejamente conhecido o padrão de eliminação de cercárias de *Schistosoma mansoni* por exemplares infectados de planorbídeos do gênero *Biomphalaria*, em criadouros naturais, em maior densidade nos períodos de insolação mais intensa e nos quais geralmente a água dos criadouros apresenta temperaturas mais elevadas. Trata-se habitualmente do início de período vespertino, resultando em acúmulo de cercárias nos criadouros em ocasião em que é mais frequente a presença de seres humanos envolvidos em tarefas domésticas, nas áreas em que não há disponibilidade de água tratada nos domicílios e a população é obrigada a utilizar coleções de água natural para fazer frente às necessidades de higiene doméstica e pessoal. Poder-se-ia tratar de simples coincidência de períodos, no entanto, trabalhos conduzidos por grupo de pesquisadores franceses em Guadalupe, onde a infecção por *S. mansoni* é endêmica em seres humanos e enzoótica em certas espécies de roedores, revelou a existência de picos diferenciados de eliminação de cercárias por exemplares de *Biomphalaria glabrata* naturalmente infectados. Os caramujos que mantém a endemia em criadouros frequentados por seres humanos eliminam maior quantidade de cercárias nas primeiras horas do período vespertino; no caso dos focos enzoóticos, todavia, o pico de eliminação de cercárias verificou-se no final da tarde e começo da noite, ocasião em que é mais intensa a presença de roedores nos criadouros⁽²³⁻²⁴⁾.

No que diz respeito a alterações comportamentais de hospedeiros parasitados têm especial interesse situações em que as modificações observadas poderiam facilitar a passagem do parasita para outros hospedeiros, principalmente quando relações do tipo presa-predador representam um dos mecanismos de transmissão natural do parasito. Tratam-se, em sua maioria, de alterações comportamentais que tendem a aumentar a exposição da presa, facilitando sua captura pelo predador e a consequente passagem do parasito⁽²⁵⁾.

Existem na literatura inúmeros exemplos de situações em que a transmissão natural de espécies de parasitos pode ocorrer a partir de animais de pequeno porte (presa) para outros de porte maior (predador) em que é possível notar-se alguma alteração com-

portamental no animal de pequeno porte - quando comparado a outros espécimes não parasitados - e que poderiam facilitar sua localização e/ou captura pelo predador. Um exemplo bem conhecido é das formigas parasitadas por metacercárias de *Dicrocoelium dendriticum*. Esse trematódeo, em seu estágio adulto, é parasito dos ductos biliares de herbívoros e, eventualmente, infecta seres humanos. Seu ciclo evolutivo é complexo, envolvendo dois hospedeiros intermediários. Os ovos eliminados pelas fezes dos herbívoros infectados necessitam ser ingeridos por molusco terrestre dos gêneros *Helicella* ou *Cionella*, nos quais, após formarem-se duas gerações de esporocistos, são produzidas cercárias que, eliminadas junto com muco, permanecem aderidas a vegetais presentes no solo e transformam-se em metacercárias após ingestão por formigas (*Formica fusca*). Essas formigas desenvolvem comportamento peculiar, migrando para a região mais superficial de vegetais presentes em áreas de pastagem, ao contrário do que ocorre com espécimes não parasitados que permanecem junto ao solo e dificilmente são ingeridos por herbívoros durante o ato de pastar⁽²⁶⁾. A nova localização espacial das formigas parasitadas facilita sua ingestão por herbívoros e a passagem para estes das metacercárias que se desenvolvem em verme adulto no hospedeiro definitivo. *Leucochloridium cyanocittae*, outra espécie de trematódeo digenético, também parece provocar alterações nos moluscos hospedeiros intermediários de forma a facilitar sua passagem para aves predadoras, que são seus hospedeiros definitivos. Assim, os moluscos parasitados apresentam mudança na cor, forma e tamanho de suas antenas, tornando-se mais visíveis e, conseqüentemente, mais expostos à predação por aves⁽²⁷⁾. Esse exemplo, todavia, refere-se mais a alterações de natureza anatômica do que propriamente comportamentais. Por outro lado, estudos sobre o comportamento de camundongos parasitados por larvas cisticercóides de *Taenia crassiceps*, cestódeo cujo ciclo evolutivo inclui felídeos como hospedeiros definitivos e roedores como hospedeiros intermediários, mostraram alterações que parecem facilitar sua predação e consequente transmissão do cestódeo para felídeos. Discutem-se, entretanto, se tais alterações seriam realmente resultado de manipulação do comportamento do roedor visando a facilitação da transmissão ou alguma forma de interferência com mecanismos de comunicação intercelulares do hospedeiro parasitado⁽²⁸⁾. Qualquer que seja o mecanismo envolvido, todavia, o resultado final representaria real facilitação da transmissão para o hospedeiro definitivo.

Cyatocephalus truncatus é helminto parasito de peixes de água doce da região ártica e necessita de moluscos anfípodes da espécie *Gammarus lacustris*, como hospedeiros intermediários, para completar seu ciclo. Comparando a frequência de encontro de

exemplares do molusco infectados por *C. truncatus* em águas de um lago e no estômago de peixes capturados no mesmo ambiente Knudsen et al (2001)⁽²⁹⁾ observaram taxa de infecção muito mais elevada nos caramujos presentes no estômago dos peixes. Tal resultado permite supor que os moluscos infectados são predados preferentemente pelos peixes, aumentando a taxa de transmissão do helminto.

Alterações comportamentais verificadas em hospedeiros intermediários que poderiam resultar em aumento da taxa de transmissão nem sempre são facilmente demonstráveis. Há exemplos em que tal situação torna-se patente. Durante o ciclo de vida do acantocéfalo *Pamphorhynchus laevis*, o crustáceo hospedeiro intermediário, *Gammarus pulex*, altera sua localização espacial após infectar-se de modo a facilitar sua predação por exemplares de *Cottus gobio*, peixe hospedeiro definitivo do helminto. Paralelamente não se observa aumento na taxa de predação de exemplares infectados de *G. pulex* por outros predadores não suscetíveis ao parasitismo por esta espécie de acantocéfalo. Em outra espécie de acantocéfalo do gênero *Pamphorhynchus*, observou-se que exemplares infectados de *G. pulex* são atraídos por substâncias liberadas na água por *Cottus gobio*, enquanto crustáceos não infectados comportam-se de maneira inversa⁽²⁵⁾.

Existem, ainda, exemplos de interações entre parasitos e hospedeiros sugerindo decréscimo no comportamento predatório de hospedeiros, atuando como moduladores de sua relação no ecossistema com as demais espécies simpátricas. *Dikerogammarus villosus* é um crustáceo originário da região do mar Cáspio que, nas últimas décadas, invadiu rios da Europa Central e da Inglaterra. Muitos exemplares do crustáceo invasor eram parasitados por *Cucumispora dikerogammari*, espécie exótica de microsporídio para a região da Europa Central. Verificou-se que a elevada atividade predatória de *D. villosus* sobre espécies endêmicas das regiões invadidas podia ser modulada pela presença do microsporídio em sua musculatura⁽³⁰⁾, diminuindo sua capacidade predatória e, conseqüentemente, a possibilidade de provocar alterações muito significativas em seu novo ecossistema.

Certas espécies de vertebrados, que podem atuar como hospedeiros intermediários de trematódeos, também apresentam comportamento alterado quando albergam fases larvais desses helmintos. Experimentos de campo revelaram a ocorrência de comportamento alterado em peixes do gênero *Fundulus* quando infectados por larvas de *Euhaplorchis californiensis*, que facilitariam sua predação por aves piscívoras que são hospedeiros definitivos desse trematódeo⁽³¹⁾. Estudos experimentais posteriores, desenvolvidos por Shaw et al(2009)⁽³²⁾, sugerem que alterações no metabolismo de serotonina e dopamina seriam responsáveis

pelas alterações na movimentação dos exemplares de *Fundulus parvipinnis* que resultariam em aumento de sua predação por aves, quando parasitados por metacercárias de *Euhaplorchis californiensis*.

Artrópodes que atuam como hospedeiros intermediários de parasitos podem revelar modificações conspícuas em seu comportamento quando infectados. Isópodes aquáticos infectados por acantocéfalos ou abelhas parasitadas por nematódeos desenvolvem hiperatividade. O mesmo se verifica em mosquitos infectados por filariídeos. Insetos hematófagos quando parasitados podem aumentar o número de repastos sanguíneos, facilitando a transmissão de parasitos para vertebrados. É o caso de pulgas infectadas por *Yersinia pestis*, triatomíneos albergando *Trypanosoma rangeli* ou flebotomíneos parasitados por *Leishmania*⁽¹⁴⁾.

A hipótese de que parasitos podem manipular o fenótipo de seus hospedeiros e assim facilitar sua transmissão tornou-se rapidamente conhecida entre os especialistas envolvidos no tema, não apenas por se tratar de fenômeno fascinante, porém também por chamar atenção acerca do fenômeno parasitismo entre a comunidade científica e por constituir, sob o ponto de vista evolutivo, situação concreta relacionada ao conceito de “fenótipo estendido”, segundo o qual genes do parasito apresentariam efeitos fenotípicos em seu hospedeiro. Biron et al(2005)⁽³³⁾ relatam exemplo ilustrativo dessa situação ao estudar alterações de comportamento em gafanhoto (*Meconema thalassinum*) infectado por helminto da espécie *Spirochordados tellinii*. Esse helminto possui ciclo biológico constituído por duas etapas; uma, parasitária, desenvolve-se no organismo do inseto, no qual o helminto atinge seu estágio adulto. A outra etapa do desenvolvimento de *S. tellinii* é de vida livre e ocorre em meio aquático, no qual o helminto se reproduz, liberando ovos que originam larvas. Exemplares de *M. thalassinum* se infectam ao ingerirem larvas do helminto por meio da predação de insetos com hábitos aquáticos (que atuam como hospedeiros paratênicos) ou mesmo diretamente, por ingestão de água. Entretanto, *M. thalassinum* trata-se de inseto terrestre, sem maior contato com meio aquático, a não ser se infectado por *S. tellinii* em sua fase adulta, quando o gafanhoto, contrariando seu comportamento habitual, lança-se em coleções de água, nas quais vem a morrer e libertar exemplares adultos de *S. tellinii* que, em situação de vida livre, podem procurar por parceiros e reproduzir-se sexuadamente, originando ovos e larvas livres na água. Dessa forma, o parasitismo por *S. tellinii* induz o inseto ao “suicídio”.

Empregando eletroforese em gel bidimensional e espectrometria de massa Biron et al(2005)⁽³³⁾ efetuaram estudo proteômico de exemplares de *M. thalassinum* e *S. tellinii* em três momentos: antes, durante e após ocorrência de processo de manipulação do compor-

tamento do inseto. Obtiveram-se expressões proteômicas diferenciais em ambos os parceiros envolvidos, nas três ocasiões analisadas, sugerindo que a presença do helminto adulto altera o funcionamento do SNC do inseto por meio de produção e liberação de determinadas moléculas, reforçando a hipótese de mediação química direta e indireta de alterações comportamentais na relação hospedeiro-parasito.

Clássicos exemplos da ocorrência da “hipótese de manipulação” são representados por parasitos cuja transmissão pode acontecer por meio da cadeia alimentar quando formas imaturas são albergadas por hospedeiros paratênicos ou intermediários que as transferem ao hospedeiro definitivo onde completarão seu ciclo por meio de predação. Bons exemplos dessa categoria de parasitos são *Toxoplasma gondii* e *Toxocara canis*. Estes parasitos apresentam típico caráter zoonótico e podem ser responsáveis por infecções humanas com largo espectro de morbidade, variando desde formas assintomáticas ou oligossintomáticas, até quadros com elevada gravidade.

Infecções por *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii é um protozoário que pertence ao filo Apicomplexa, cujo ciclo se processa em felídeos, considerados seus hospedeiros completos. De forma incompleta, na qual apenas uma parte do ciclo se desenvolve, ocorre em grande número de outros mamíferos (inclusive seres humanos) e aves. É bastante frequente a taxa de infecção humana por *Toxoplasma gondii*, muitas vezes alcançando níveis em torno de 50% entre indivíduos adultos. A maioria dos casos apresenta curso assintomático ou oligossintomático; entretanto, indivíduos imunodeprimidos costumam desenvolver doença grave, frequentemente com envolvimento do sistema nervoso central (SNC).

Há certa controvérsia acerca da gênese de alterações de comportamento verificadas em animais infectados por *Toxoplasma gondii*. Vários estudos sugerem que a infecção de roedores por *Toxoplasma gondii* modificaria seu comportamento, tornando-os mais suscetíveis à predação por felídeos e, assim, facilitando a transmissão do parasito por meio de relação presa-predador. Não se conhece completamente o mecanismo envolvido em tais alterações; todavia, sabe-se que *Toxoplasma gondii*, além de infectar células do SNC, modifica a concentração de substâncias que atuam como neurotransmissores. Assim, há redução na concentração de norepinefrina e elevação da dopamina e do ácido homovanílico, alterações que poderiam explicar o aumento de agressividade e de comportamento exploratório em roedores⁽³⁴⁻³⁵⁾.

O grupo liderado por Joanne Webster⁽³⁶⁻³⁸⁾ realizou diversos experimentos para avaliar o impacto da

infecção por *Toxoplasma gondii* no comportamento de roedores, concluindo que:

1. Ratos infectados por *Toxoplasma gondii*, porém não por outros parasitos, revelavam hiperatividade quando comparados a controle não infectados.
2. O comportamento neofóbico mostrou-se diminuído em ratos expostos ao odor de gatos, enquanto grupo não infectado apresentou intensa aversão ao mesmo estímulo.
3. Certas drogas antipsicóticas são capazes de inibir a multiplicação de taquizoítos de *Toxoplasma gondii* em culturas celulares. Quando testadas em animais infectados produziram decréscimo das alterações comportamentais, especialmente no caso de haloperidol.

Não são totalmente conhecidos os mecanismos responsáveis pelas alterações comportamentais observadas em roedores infectados por *Toxoplasma gondii*; todavia, sabe-se que o bloqueio de receptores do ácido N-metil-aspártico na amígdala ou a administração de antagonistas da serotonina causam reações semelhantes às observadas em ratos infectados por *Toxoplasma gondii*, ou seja, diminuição da aversão ao odor de gatos. Sabe-se, por outro lado, que a infecção por *Toxoplasma gondii* aumenta a concentração de dopamina em roedores e que o tratamento com bloqueadores de dopamina altera diferencialmente o comportamento de animais infectados e não infectados.

São bem conhecidas alterações do SNC em seres humanos que desenvolvem quadros graves de toxoplasmose, decorrentes de infecção congênita ou reagudização em pacientes imunodeprimidos. Tratam-se, entretanto, de consequências da presença do parasita no SNC, determinando ocorrência de lesões bem definidas e não de “manipulação” do comportamento do hospedeiro. Têm surgido, entretanto, estudos que sugerem a possibilidade de infecções latentes por *Toxoplasma gondii*, em certas circunstâncias, induzirem alterações de personalidade⁽³⁹⁻⁴¹⁾. Foram, assim, constatadas diferenças em testes que avaliam características de personalidade quando se compararam indivíduos com infecção inaparente por *Toxoplasma gondii* com indivíduos não infectados, além de tendência à perda de concentração com maior intensidade no grupo infectado. Verificou-se, ainda, taxa mais elevada de suicídio em mulheres infectadas por *Toxoplasma gondii*, quando comparadas a grupo semelhante não infectado⁽⁴²⁾.

Outra linha de pesquisa explora a possibilidade de associação entre infecção de seres humanos por *Toxoplasma gondii* e esquizofrenia, existindo algumas evidências de drogas antipsicóticas utilizadas no tratamento da esquizofrenia e de outros distúrbios psiquiátricos alteram o curso de infecção por *Toxo-*

plasma gondii^(37,43). Verificou-se que países como França e Irlanda que têm frequências altas de infecção por *Toxoplasma gondii* apresentam taxas de internação por esquizofrenia mais elevadas do que as verificadas na Inglaterra, onde a frequência de infecção por *Toxoplasma gondii* em seres humanos é menor. Em recente metanálise acerca de transtornos psiquiátricos em seres humanos com testes sorológicos positivos para infecção por *Toxoplasma gondii* encontrou-se, no período compreendido entre 1953 e 2003, 19 estudos abordando o tema; em 11 havia maior frequência de transtornos psiquiátricos classificados como esquizofrenia ou outra categoria⁽⁴⁴⁾.

O conhecimento atual acerca da associação em seres humanos entre toxoplasmose inaparente e ocorrência de alterações do sistema nervoso ou de natureza psiquiátrica não permite conclusões seguras; todavia, levanta hipóteses instigantes que merecem ser levadas em consideração e requerem investigação mais acurada. Recentemente Webster et al(2013)⁽³⁸⁾ propuseram a utilização de modelo animal, constituído por roedores, no estudo da relação entre infecção do SNC por *Toxoplasma gondii* e ocorrência de esquizofrenia.

Infecções por *Toxocara canis*

Toxocara canis é nematóide da família Ascaridae parasito habitual do intestino delgado de canídeos, principalmente o cão doméstico. Pode infectar outros vertebrados, mamíferos ou aves, que atuam como hospedeiros paratênicos, nos quais o parasito não se desenvolve até verme adulto, permanecendo como larva de terceiro estágio em seus tecidos. Seres humanos, se infectados, comportam-se como hospedeiros paratênicos, podendo desenvolver sintomas caracterizados como síndrome de larva migrans visceral.

Verificou-se que camundongos experimentalmente infectados com larvas de *Toxocara canis* desenvolvem comportamento exploratório mais acentuado do que controles não infectados, podendo assim expor-se à predação por canídeos para os quais transfeririam as larvas encistadas em seus tecidos. Observou-se, ainda, que cargas parasitárias menores evidenciariam efeitos mais acentuados do que quando os camundongos albergam infecções intensas⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾. Notou-se, também, alteração no comportamento neofóbico de camundongos infectados por *Toxocara canis*, que permaneceram mais tempo do que os não infectados nas proximidades de locais aspergidos com substâncias que apresentavam o odor típico de seus predadores⁽⁴⁷⁾.

Holland, Cox (2001)⁽⁴⁸⁾, comparando resultados obtidos em seus experimentos com os dados de outros pesquisadores, levantam a hipótese de que as alterações comportamentais observadas em roedores infectados por *Toxocara canis*, embora facilitem a trans-

missão do ascarídeo para canídeos, devam-se mais aos efeitos resultantes da presença das larvas no SNC do que a uma possível (e hipotética) “manipulação” desses hospedeiros paratênicos, conseqüente a seleção por mecanismos coevolutivos.

Qualquer que seja a razão pela qual roedores desenvolvem comportamento alterado quando infectados por larvas de *Toxocara canis* é inegável que tal fenômeno facilita uma das formas conhecidas de transmissão desse ascarídeo em natureza, ou seja, a predação de hospedeiros paratênicos. Experimentos realizados em nosso laboratório⁽⁴⁹⁾ reforçam essa ideia ao mostrar que *Rattus norvegicus* experimentalmente infectados por larvas de *Toxocara canis* movimentam-se mais do que controles não infectados, podendo, assim, expor-se mais a predadores. Ao mesmo tempo verificou-se que 30 dias após infecção experimental, ou seja, exatamente quando há aumento na movimentação dos roedores ocorre decréscimo na força muscular, medida por meio de aparelho especial, nas patas dianteiras dos ratos infectados, talvez facilitando mais sua captura por predadores⁽⁵⁰⁾. É interessante, todavia, destacar que *Rattus norvegicus* quando infectados concomitantemente por *Toxocara canis* e *Toxoplasma gondii* comportam-se de forma semelhante aos controles não infectados, sugerindo que estes parasitos, quando presentes ao mesmo tempo nestes roedores, provocam modulação da resposta comportamental⁽⁵¹⁾. Situação semelhante verificou-se na infecção de camundongos (*Mus musculus*): em camundongos cronicamente infectados por *Toxoplasma gondii* observaram-se deficiências de aprendizagem e de memória de curto prazo, porém isso não ocorreu nos camundongos infectados por *Toxocara canis* ou naqueles que albergavam infecção concomitantemente por ambos os parasitos⁽⁵²⁾.

O mecanismo de tais alterações ainda é mal conhecido; poderia, todavia, envolver alterações do sistema neuromodulador do hospedeiro, através de sua estreita ligação com o sistema imune, estimulado pela presença dos parasitos⁽⁵³⁻⁵⁴⁾. Trabalho recentemente publicado⁽⁵⁵⁾ sugere suspensão da manipulação do comportamento de hospedeiro intermediário, enquanto o parasito não houvesse atingido estágio infectante em seu organismo e sua liberação quando tal etapa se manifestasse.

Referências Bibliográficas

1. Koopman J. Modeling infection transmission. Annu Rev Public Health. 2004;25:303-26.
2. Turner HC, Walker M, French MD, Blake IM, Churcher TS, Basáñez MG. Neglected tools for neglected diseases: mathematical models in economic evaluations. Trends Parasitol. 2014;30:562-70.
3. Dobson A. Epidemiology. Mathematical models for emerging disease. Science.2014;346:1294-5.

4. Verguet S, Johri M, Morris SK, Gauvreau CL, Jha P, Jit M. Controlling measles using supplemental immunization activities: a mathematical model to inform optimal policy. *Vaccine*. 2015;33:1291-6.
5. Chieffi PP. Algumas questões decorrentes da reintrodução do *Aedes aegypti* no Brasil. *Cad Saúde Pública*. 1985; 1:385-7.
6. Sampaio JL, Andrade VP, Lucas MC, Fung L, Gagliardi SM, Santos SR, et al. Diphyllbothriasis, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1598-600.
7. Croll NA. Human behavior, parasites, and infectious diseases. In: Croll NA, Cross JH. *Human ecology and infectious diseases*. New York: Academic Press; 1983. p.1-20.
8. Araújo A, Reinhard K, Ferreira LF, Pucu E, Chieffi PP. Paleoparasitology: the origin of human parasites. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71:722-6.
9. Ghadirian E, Croll NA, Gyorkos TW. Socio-agricultural factors and parasitic infections in the Caspian littoral region of Iran. *Trop Geogr Med*. 1979; 31:485-91.
10. Rausch RL. On the ecology and distribution of *Echinococcus* spp. (Cestoda: Taeniidae), and characteristics of their development in the intermediate host. *Ann Parasitol Hum Comp*. 1967; 42:19-63.
11. Poulin R, Randhawa HS. Evolution of parasitism along convergent lines: from ecology to genomics. *Parasitology*. 2015;142 (Suppl 1):S6-S15.
12. Minchella DJ, Loverde PT. A cost of increased early reproductive effect in the snail *Biomphalaria glabrata*. *Am Nat*. 1981; 118: 876-81.
13. Thornhill JA, Jones JT, Kusel JR. Increased oviposition and growth in immature *Biomphalaria labrata* after exposure to *Schistosoma mansoni*. *Parasitology*. 1986; 93: 443-50.
14. Schaub GA. Parasitogenic alterations of vector behaviour. *Int J Med Microbiol*. 2006; 296 (Suppl. 40): 37-40.
15. Day JF, Edman JD. Malaria renders mice susceptible to mosquito feeding when gametocytes are most infective. *J Parasitol*. 1983; 69: 163-70.
16. Able DJ. The contagion indicator hypothesis for parasite-mediated sexual selection. *Proc Nat Acad Sci USA*. 1996; 93: 2229-33.
17. Kavaliers M, Colwell DD. Discrimination by female mice between the odours of parasitized and non-parasitized males. *Proc Biol Sci*. 1995;261:31-5.
18. Lefèvre T, Roche B, Poulin R, Hurd H, Renaud F, Thomas F. Exploiting host compensatory responses: the 'must' of manipulation? *Trends Parasitol*. 2008;24:435-9.
19. Holmes JC, Bethel WM. Modification of intermediate host behaviour by parasites. In: Canning EV, Wright CA, editors. *Behavioural aspects of parasite transmission*. London: Academic Press; 1972. p.123-49.
20. Poulin R. "Adaptive" changes in the behaviour of parasitized animals: a critical review. *Int J Parasitol*. 1995; 25:1371-83.
21. Kaushik M, Lambert PH, Webster JP. The role of parasites and pathogens in influencing generalised anxiety and predation-related fear in the mammalian central nervous system. *Horm Behav*. 2012;62:191-201.
22. Combes C. Ethological aspects of parasite transmission. *Am Nat*. 1991; 138: 866-80.
23. Théron A. Early and late shedding patterns of *Schistosoma mansoni* cercariae: ecological significance in transmission to human and murine hosts. *J Parasitol*. 1984; 70:652-5.
24. Brémond P, Pasteur N, Combes C, Renaud F, Théron A. Experimental host-induced selection in *Schistosoma mansoni* strains from Guadeloupe and comparison with natural observations. *Heredity (Edinb)*. 1993;70:33-7.
25. Lagrue C, Kaldonski N, Perrot-Minnot MJ, Motreuil S, Bollache L. Modification of hosts' behavior by a parasite: field evidence for adaptive manipulation. *Ecology*. 2007; 88:2839-47.
26. Carney W P. Behavioral and morphological changes in carpenter ants harboring microcoelid metacercaria. *Am Midl Nat*. 1969; 82:605-11.
27. Kagan IG. Aspects in the life history of *Neoleucochloridium problematicum* (Magath, 1920) new comb. and *Leucochloridium cyanocittae* McIntosh, 1932 (Trematoda: Brachylaemidae). *Trans Am Microsc Soc*. 1951; 70:281-318.
28. Gourbal BE, Righi M, Petit G, Gabrion C. Parasite-altered host behavior in the face of a predator: manipulation or not? *Parasitol Res*. 2001; 87:186-92.
29. Knudsen R, Gabler HM, Kuris AM, Amundsen PA. Selective predation on parasitized prey - a comparison between two helminth species with different life-history strategies. *J Parasitol*. 2001; 87:941-5.
30. Bacela-Spychalska K, Rigaud T, Wattier RA. A co-invasive microsporidian parasite that reduces the predatory behaviour of its host *Dikerogammarus villosus* (Crustacea, Amphipoda). *Parasitology*. 2014;141:254-8.
31. Lafferty KD, Morris AK. Altered behavior of parasitized killifish increases susceptibility to predation by bird final hosts. *Ecology*. 1996; 77:1390-97.
32. Shaw JC, Korzan WJ, Carpenter RE, Kuris AM, Lafferty KD, Summers CH, et al. Parasite manipulation of brain monoamines in California killifish (*Fundulus parvipinnis*) by the trematode *Euhaplorchis californiensis*. *Proc Biol Sci*. 2009;276:1137-46.
33. Biron DG, Marché L, Ponton F, Loxdale HD, Galéotti N, Renault L, et al. Behavioural manipulation in a grasshopper harbouring hairworm: a proteomics approach. *Proc Biol Sci*. 2005;272:2117-26.
34. Tibbs HH. Changes in brain concentrations of catecholamines and indoleamines in *Toxoplasma gondii* infected mice. *Ann Trop Med Parasitol*. 1985;79:153-7.
35. Webster JP, Brunton CF, MacDonald DW. Effect of *Toxoplasma gondii* upon neophobic behaviour in wild brown rats, *Rattus norvegicus*. *Parasitology*. 1994;109:37-43.
36. Webster JP. The effect of *Toxoplasma gondii* on animal behavior: playing cat and mouse. *Schizophr Bull*. 2007;33:752-6.
37. Webster JP, Lambert PH, Donnelly CA, Torrey EF. Parasites as causative agents of human affective disorders? The impact of anti-psychotic, mood-stabilizer and anti-parasite medication on *Toxoplasma gondii*'s ability to alter host behaviour. *Proc Biol Sci*. 2006;273:1023-30.
38. Webster JP, Kaushik M, Bristow GC, McConkey GA. *Toxoplasma gondii* infection, from predation to schizophrenia: can animal behaviour help us understand human behaviour? *J Exp Biol*. 2013; 216:99-112.
39. Flegel J, Zitková S, Kodym P, Frynta D. Induction of changes in human behavior by the parasitic protozoan *Toxoplasma gondii*. *Parasitology*. 1996;113:49-54.
40. Flegel J, Kodym P, Tolarová V. Correlation of duration of latent *Toxoplasma gondii* infection with personality changes in women. *Biol Psychol*. 2000;53:57-68.
41. Flegel J. Effects of toxoplasma on human behavior. *Schizophr Bull*. 2007; 33:757-60.
42. Ling VJ, Lester D, Mortensen PB, Langenberg PW, Postolache TT. *Toxoplasma gondii* seropositivity and suicide rates in women. *J Nerv Ment Dis*. 2011;199:440-4.
43. Jones-Brando L, Torrey EF, Yolken R. Drugs used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder inhibit the replication of *Toxoplasma gondii*. *Schizophr Res*. 2003; 62:237-44.
44. Torrey EF, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9:1375-80.
45. Cox DM, Holland CV. The relationship between numbers of larvae recovered from the brain of *Toxocara canis*-infected mice and social behaviour and anxiety in the host. *Parasitology*. 1998; 116:579-94.

46. Cox DM, Holland CV. Relationship between three intensity levels of *Toxocara canis* larvae in the brain and effects on exploration, anxiety, learning and memory in the murine host. *J Helminthol*. 2001; 75:33-41.
47. Berdoy M, Webster JP, Macdonald DW. Fatal attraction in rats infected with *Toxoplasma gondii*. *Proc Biol Sci*. 2000; 267:1591-4.
48. Holland CV, Cox DM. *Toxocara* in the mouse: a model for parasite-altered host behaviour? *J Helminthol*. 2001; 75:125-35.
49. Chieffi PP, Aquino RT, Pasqualotti MA, Ribeiro MC, Nasello AG. Behavioral changes in *Rattus norvegicus* experimentally infected by *Toxocara canis* larvae. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2010; 52:243-6.
50. Chieffi PP, Aquino RT, Paschoalotti MA, Ribeiro MC, Nasello AG. Muscular strength decrease in *Rattus norvegicus* experimentally infected by *Toxocara canis*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2009; 51:73-5.
51. Queiroz ML, Viel TA, Papa CH, Lescano SA, Chieffi PP. Behavioral changes in *Rattus norvegicus* coinfecting by *Toxocara canis* and *Toxoplasma gondii*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2013; 55:51-3.
52. Corrêa FM, Chieffi PP, Lescano SA, Santos SV. Behavioral and memory changes in *Mus musculus* coinfecting by *Toxocara canis* and *Toxoplasma gondii*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2014; 56:353-6.
53. Lafferty KD, Shaw JC. Comparing mechanisms of host manipulation across host and parasite taxa. *J Exp Biol*. 2013; 216:56-66.
54. Helluy S. Parasite-induced alterations of sensorimotor pathways in gammarids: collateral damage of neuroinflammation? *J Exp Biol*. 2013; 216:67-77.
55. Hafer N, Milinski M. When parasites disagree: evidence for parasite-induced sabotage of host manipulation. *Evolution*. 2015; 69:611-20.

Trabalho recebido: 09/06/2015

Trabalho aprovado: 02/07/2015