

Dariane Catapan
Head Organizer

VETERINARY MEDICINE IN PRACTICE: EVERYDAY CHALLENGES



São José dos Pinhais
LATIN AMERICAN PUBLICAÇÕES
2024



Dariane Catapan
Head Organizer



**Veterinary medicine in practice: everyday
challenges**

LATIN AMERICAN
publicações

Latin American Publicações
2024

2024 by Latin American Publicações Ltda.
Copyright © Latin American Publicações
Copyright do Texto © 2024 Os Autores
Copyright da Edição © 2024 Latin American Publicações
Editora Executiva: Profa. Dra. Dariane Cristina Catapan
Diagramação: Aline Barboza Coelli
Edição de Arte: Aline Barboza Coelli
Revisão: Os Autores

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial:

Profa. Msc. Adriana Karin Goelzer Leinig, Universidade Federal do Paraná, Brasil.
Prof. Dr. Sérgio António Neves Lousada, Universidade da Madeira, Portugal.
Prof. Dr. Rahmi Deniz Özbay, Marmara University, Turquia.
Prof. Dr. Sema Yilmaz Genç, Kocaeli University, Turquia.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
<p>Veterinary medicine in practice: everyday challenges [livro eletrônico] organização Darlane Cristina Catapan. -- 1. ed. -- Curitiba, PR: Editora Latin American Publicações, 2024.</p> <p>PDF. Bibliografia. ISBN: 978-65-85645-07-2</p> <p>1. Veterinária. 2. Animal. I. Catapan, Darlane Cristina. II. Título.</p>

Latin American Publicações
São José dos Pinhais – Paraná – Brasil
www.latinamericanpublicacoes.com.br/
editora@latianamericanpublicacoes.com.br

APRESENTAÇÃO

A medicina veterinária é uma profissão de grande responsabilidade e paixão, onde o cuidado com a saúde animal se entrelaça com desafios diários únicos e exigentes. Em "Veterinary Medicine in Practice: Everyday Challenges", oferecemos uma visão abrangente dos aspectos práticos e das dificuldades que os profissionais enfrentam em seu dia a dia. Este livro serve como um guia essencial para compreender as complexidades e as recompensas da prática veterinária, explorando como os veterinários lidam com situações diversas e frequentemente imprevisíveis.

Através de uma abordagem detalhada e acessível, "Veterinary Medicine in Practice" examina uma ampla gama de desafios enfrentados pelos profissionais, desde diagnósticos complexos até o gerenciamento de situações emergenciais e o relacionamento com os tutores de animais. Combinando estudos de caso, experiências práticas e insights especializados, este livro oferece uma visão realista do cotidiano veterinário, proporcionando ferramentas e estratégias para enfrentar esses desafios de maneira eficaz e empática.

Este livro é uma leitura indispensável para estudantes de veterinária, profissionais em atividade e qualquer pessoa interessada em entender melhor o impacto e a importância da medicina veterinária. Ao explorar as dificuldades e as soluções encontradas no dia a dia dos profissionais, você ganhará uma nova apreciação pelo papel crucial que desempenham na saúde e bem-estar dos animais. Convidamos você a mergulhar nas páginas deste livro e descobrir o que realmente significa viver e trabalhar na prática veterinária.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 01 1

NEOSPORA CANINUM, SNC E O USO TERAPÊUTICO DO MEL: UMA REVISÃO

[Ângela Cristina de Oliveira Lima](#)

[Luciana dos Santos Freitas](#)

[Carlos Alfredo Lopes de Carvalho](#)

[Alexandre Moraes Pinheiro](#)

DOI: 10.47174/lap2020.ed. 978-65-85645-07-2_1

HEAD ORGANIZER 28

CAPÍTULO 01

NEOSPORA CANINUM, SNC E O USO TERAPÊUTICO DO MEL: UMA REVISÃO

Ângela Cristina de Oliveira Lima

Medicina Veterinária, Biotecnologia

Instituição: Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

E-mail: angela.lima@ufrb.edu.br

Luciana dos Santos Freitas

Biologia, Imunologia

Instituição: Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

E-mail: lucianasfreitas@ufrb.edu.br

Carlos Alfredo Lopes de Carvalho

Engenharia Agrônoma, Entomologia

Instituição: Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

E-mail: calfredo@ufrb.edu.br

Alexandre Moraes Pinheiro

Medicina Veterinária, Bioquímica e Imunologia

Instituição: Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

E-mail: amp@ufrb.edu.br

RESUMO: *Neospora caninum* é um parasito intracelular causador da neosporose, enfermidade que acomete várias espécies animais causando abortos e distúrbios neurológicos. Estudos recentes envolvendo o *N. caninum* demonstraram que as células gliais têm sido consideradas um modelo de infecção *in vitro* válido para este protozoário. As células da glia desempenham um importante papel na defesa do Sistema Nervoso Central. O mel tem sido utilizado desde a antiguidade pelas suas propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas. O presente estudo objetivou revisar o parasito, as células do SNC e o uso terapêutico do mel da abelha Jataí (*Tetragonisca angustula*). Visto as inúmeras possibilidades nesse campo, essa revisão toca nos pontos centrais de cada tema numa tentativa de chamar a atenção para as possibilidades nas áreas de estudos.

PALAVRAS-CHAVE: Astrócitos; Microglias; *Neospora*; Mel.

ABSTRACT: *Neospora caninum* is an intracellular parasite that causes neosporosis. This disease affects many species and causes abortions and neurological disorders. Recent studies with *N. caninum* have shown that glial cells are a valid model of in vitro infection for this protozoan. Glial cells play an important role in protecting the central nervous system. Since honey has been used since ancient times to control infections and inflammatory reactions, the aim of this study was to review the parasite, the SNC and the potential therapeutic use of Jataí (*Tetragonisca angustula*) honey. Given the myriad possibilities in this area, this review touches on the central points of each topic in an attempt to draw attention to the possibilities in this area of study.

KEYWORDS: Astrocytes; Microglia; Neosporosis; Nitric oxide; Honey.

1. INTRODUÇÃO

Bjerkas, Mohn e Presthus, em 1984, observaram um parasito muito semelhante ao *Toxoplasma gondii*, associado às lesões inflamatórias e necrose no sistema nervoso central (SNC) e músculo esquelético de seis filhotes de uma cadela da raça Boxer. Os animais não apresentaram anticorpos anti-*T. gondii* segundo o teste Sabin Feldman, mas evidenciavam paralisia dos membros posteriores, sinal que não é comum em animais com toxoplasmose. Além disso, apresentavam cistos morfologicamente distintos de *T. gondii*, localizados restritamente no SNC.

Caso semelhante ao descrito anteriormente foi relatado por Hilali *et al.* (1986) em um cão Greyhound, de três meses de idade, com sinais de movimentos irregulares e atrofia muscular dos membros posteriores. Na avaliação histopatológica e ultraestrutural foram encontrados cistos semelhantes aos de *T. gondii*, no entanto a reação de imuno-histoquímica foi negativa para esse protozoário. A partir dessas observações foi sugerido que se tratava de um novo coccídeo. Já em 1987, um caso de encefalomielite foi descrito em um bezerro por O'Toole e Jeffrey, tendo o animal apresentado sinais neurológico logo após o nascimento e morrendo aos cinco dias de vida.

Parish *et al.* (1987) descreveram outro caso de encefalomielite associada à presença de cistos do protozoário no tecido cerebral de quatro bezerros. Uma avaliação sorológica foi realizada em apenas dois dos bezerros e em suas respectivas mães, no entanto, os animais testados não apresentaram anticorpos anti-*Toxoplasma* ou *Sarcocystis*. A identificação do parasito não foi realizada, pois as formas encontradas não foram avaliadas ultra estruturalmente.

Dubey *et al.* (1988a), reavaliaram tecidos conservados de cães com diagnóstico de toxoplasmose, sendo que em 10 de 23 casos, foram observados estágios de um parasito distinto estruturalmente e não reativos a anticorpos anti-*T. gondii* no teste imuno-histoquímico. Após esse estudo, esses autores denominaram o novo parasito de *Neospora caninum*, uma nova espécie do filo Apicomplexa. No mesmo ano de sua classificação, o *N. caninum* foi isolado pela primeira vez em cultivo celular a partir de tecidos de cinco cães que apresentaram paresia dos membros posteriores (Dubey *et al.*, 1988b), possibilitando a elaboração de um ensaio de imunofluorescência indireta para detecção de anticorpos anti-*N. caninum*.

Os cistos de tecidos de *N. caninum* descritos por Bjerkas, Mohn e Presthus, em 1984 e por Bjerkas e Presthus, em 1989 e observados por Dubey *et al.* (1988a) e Dubey *et al.* (1990) demonstraram ser morfológica, biológica, molecular e imunologicamente sem distinção do parasito encontrado nas fezes de cães infectados naturalmente (Basso *et al.*, 2001) e do parasito dos tecidos de bovinos (Dubey e Lindsay, 1996;).

Lindsay, Ritter e Brake, 2001a, induziram a produção de oocistos de *N. caninum* nas fezes de cães, alimentados com tecidos contendo cisto deste parasito. Em 2002, Muller *et al.*, e Schares *et al.*, detectaram por reação de polimerase em cadeia (PCR) o *N. caninum* em tecidos de animais que desenvolveram anticorpos anti-*N. caninum* após terem sido inoculados artificialmente. Ainda em 2002, Dubey *et al.*, encontraram taquizoítos e cistos de *N. caninum*, no interior de células de hospedeiros intermediários.

1.1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1.1 HISTÓRICO E CLASSIFICAÇÃO DO *neospora caninum*

O gênero *Neospora* pertence ao sub-reino Protozoa, filo Apicomplexa, classe Sporozoa, ordem Eucoccidiida, família Sarcocystidae (Dubey *et al.*, 1988a; Dubey *et al.*, 1990; Dubey *et al.*, 2002; Schares *et al.*, 2002). Neste gênero duas espécies são conhecidas, *N. caninum* (Dubey *et al.*, 1988a), isolado de cérebro de cão e *N. hughesi* (Dubey *et al.*, 2001), isolado do cérebro e medula espinhal de eqüinos.

N. caninum tem sido encontrado em ampla variedade de tecidos, a exemplo de: cérebro, medula espinhal, coração, pulmão, fígado, rins, membranas fetais, placenta, músculos e pele (Dubey e Lindsay, 1996; Peters *et al.*, 2001a). Este protozoário possui algumas formas para garantir sua perpetuação. Primeiro por possuir habilidade para infectar o maior número de células possíveis; segundo, *N. caninum* explora sua capacidade de responder às alterações, convertendo-se em cistos ou na sua forma infectante novamente; e, por último, desenvolve mecanismos moduladores de acordo com o necessário para sua sobrevivência (Hemphill e Gottstein, 2006). Além do demonstrado por Dubey *et al.* (1990), de que a resistência interior dos cistos à exposição de solução de ácido clorídrico – pepsina confirma a transmissão de um animal para outro através da ingestão de tecidos contendo esses cistos viáveis.

1.2 BIOLOGIA DO *NEOSPORA CANINUM*

O gênero *Neospora* pertence ao sub-reino Protozoa, filo Apicomplexa, classe Sporozoa, ordem Eucoccidiida, família Sarcocystidae (Dubey *et al.*, 1988a; Dubey *et al.*, 1990; Dubey *et al.*, 2002; Schares *et al.*, 2002). Neste gênero duas espécies são conhecidas, *N. caninum* (Dubey *et al.*, 1988a), isolado de cérebro de cão e *N. hughesi* (Dubey *et al.*, 2001), isolado do cérebro e medula espinhal de eqüinos.

N. caninum tem sido encontrado em ampla variedade de tecidos, a exemplo de: cérebro, medula espinhal, coração, pulmão, fígado, rins, membranas fetais, placenta, músculos e pele (Dubey e Lindsay, 1996; Peters *et al.*, 2001a). Este protozoário possui algumas formas para garantir sua perpetuação. Primeiro por possuir habilidade para infectar o maior número de células possíveis; segundo, *N. caninum* explora sua capacidade de responder às alterações, convertendo-se em cistos ou na sua forma infectante novamente; e, por último, desenvolve mecanismos moduladores de acordo com o necessário para sua sobrevivência (Hemphill e Gottstein, 2006). Além do demonstrado por Dubey *et al.* (1990), de que a resistência interior dos cistos à exposição de solução de ácido clorídrico – pepsina confirma a transmissão de um animal para outro através da ingestão de tecidos contendo esses cistos viáveis.

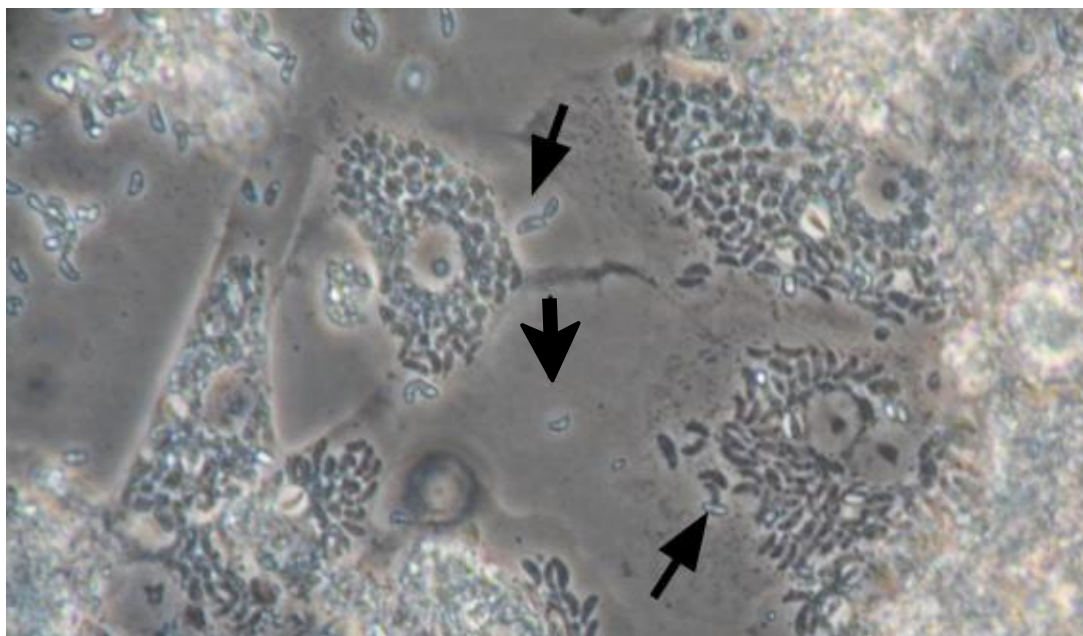
1.2.1 FORMAS EVOLUTIVAS

N. caninum possui um ciclo de vida com três formas infectantes: os taquizoítos, os cistos contendo bradizoítos e os oocistos com os esporozoítos. Os taquizoítos são considerados os organismos proliferativos, pois se multiplicam rapidamente causando morte celular e disseminação da infecção (Buxton, McAllister e Dubey, 2002). Os bradizoítos são os organismos de multiplicação lenta ou de latência e estão em grande número dentro de cistos teciduais (Dubey e Lindsay, 1996). Os oocistos foram a última forma identificada de *N. caninum*, após serem observados nas fezes de cães que ingeriram cérebros de camundongo com cistos de *N. caninum* (McAllister *et al.*, 1998), nas fezes de coiotes que ingeriram tecidos de bezerros infectados com o protozoário (Gondim *et al.*, 2004) e no trato intestinal de dingos (*Canis lupus dingo*) alimentados com tecidos de bezerros infectados com *N. caninum*. Os oocistos são eliminados nas fezes, na forma não esporulada, do hospedeiro definitivo. Quando estes oocistos esporulados são ingeridos por um hospedeiro intermediário, os esporozoítos

infectantes são liberados no trato intestinal, penetram nas células e se transformam em taquizoítos, que se dividem rapidamente, lesando as células e disseminando a infecção (Lindsay, Dubey e Duncan, 1999a).

Os taquizoítos (Figura 1) apresentam forma ovóide, globular ou lunar e medem aproximadamente 3-7 por 1-5 μm , a depender do estágio de divisão (Dubey *et al.*, 2002; Dubey, 2003). Por ser um parasito intracelular, o mesmo é capaz de invadir células nucleadas, o que pode ocorrer dentro de cinco minutos de contato do taquizoíto com a célula (Hemphill, Gottstein e Kaufmann, 1996).

Figura 1: Taquizoítos de *Neospora caninum* em cultivo de células VERO. Aumento de 400X



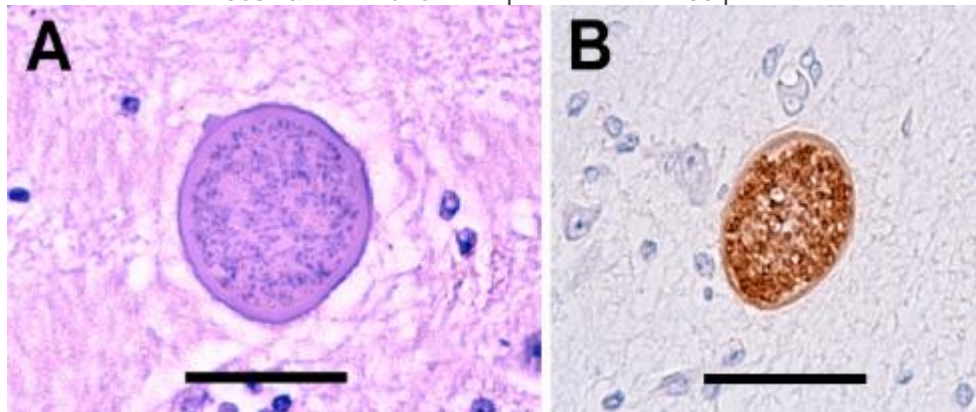
Fonte: Os autores

No interior da célula, os taquizoítos localizam-se dentro de um vacúolo parasitóforo no citoplasma e proliferam-se por endodiogenia, produzindo um grande número de novos parasitos em poucos dias (Dubey e Lindsay, 1996; Hemphill, 1999). A rápida multiplicação dos taquizoítos ocorre na fase aguda da infecção, e a sua diferenciação entre taquizoítos e bradizoítos é essencial no estabelecimento da infecção crônica e na exacerbação da mesma, o que irá depender dos fatores imunológicos do hospedeiro.

Os bradizoítos originam os cistos teciduais, os quais causam infecção latente no hospedeiro (Hemphill, 1999). Os bradizoítos são delgados, medem 6-8 por 1-1,8 μm e contém as mesmas organelas que os taquizoítos (Dubey e Lindsay, 1996). Sua

constituição e localização dentro do cisto tecidual determinam a sua maior resistência à ação do suco gástrico.

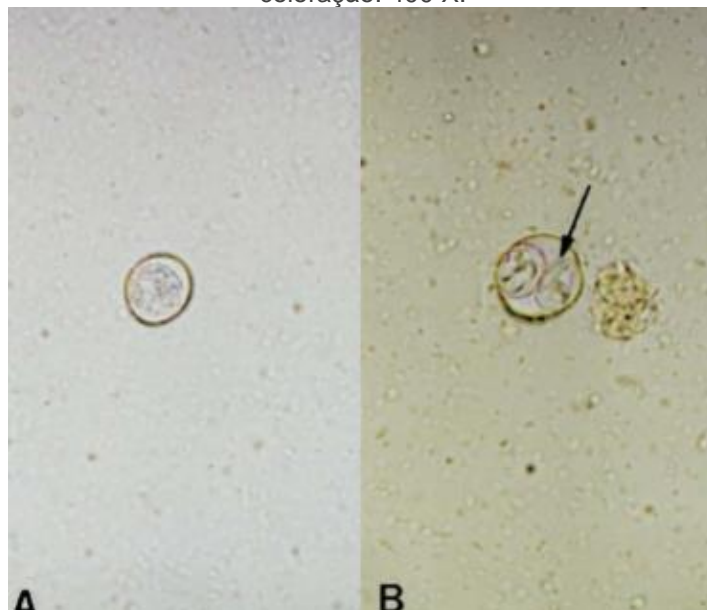
Figura 2: Cistos de *Neospora caninum* em cortes de cérebro de Gerbil. A – Coloração: hematoxilina e eosina. B - Imuno-histoquímica. Barra: 50 μ m.



Fonte: Teixeira, 2008

Os cistos são observados no tecido nervoso, mas podem ser encontrados em tecido muscular de bovinos e cães naturalmente infectados com *N. caninum* (Peters *et al.*, 2001a). Existem poucas informações da ultraestrutura dos cistos teciduais e bradizoítos de *N. caninum* (Figura 2) em função da escassez de cistos encontrados em animais naturalmente infectados (Speer *et al.*, 1999). O cisto tem forma oval ou elíptica, podendo medir até 107 μ m (Dubey *et al.*, 1988a). Sua parede possui uma espessura de 0,5-4 μ m (Dubey e Lindsay, 1996) e apresenta contorno ondulado sem septos ou parede secundária (Speer *et al.*, 1999; Dubey *et al.*, 2002).

Figura 3: Oocisto de *Neospora caninum*. A – Oocisto não esporulado. B - Oocisto esporulado. Sem coloração. 400 X.



Fonte: Andreotti et al., 2003

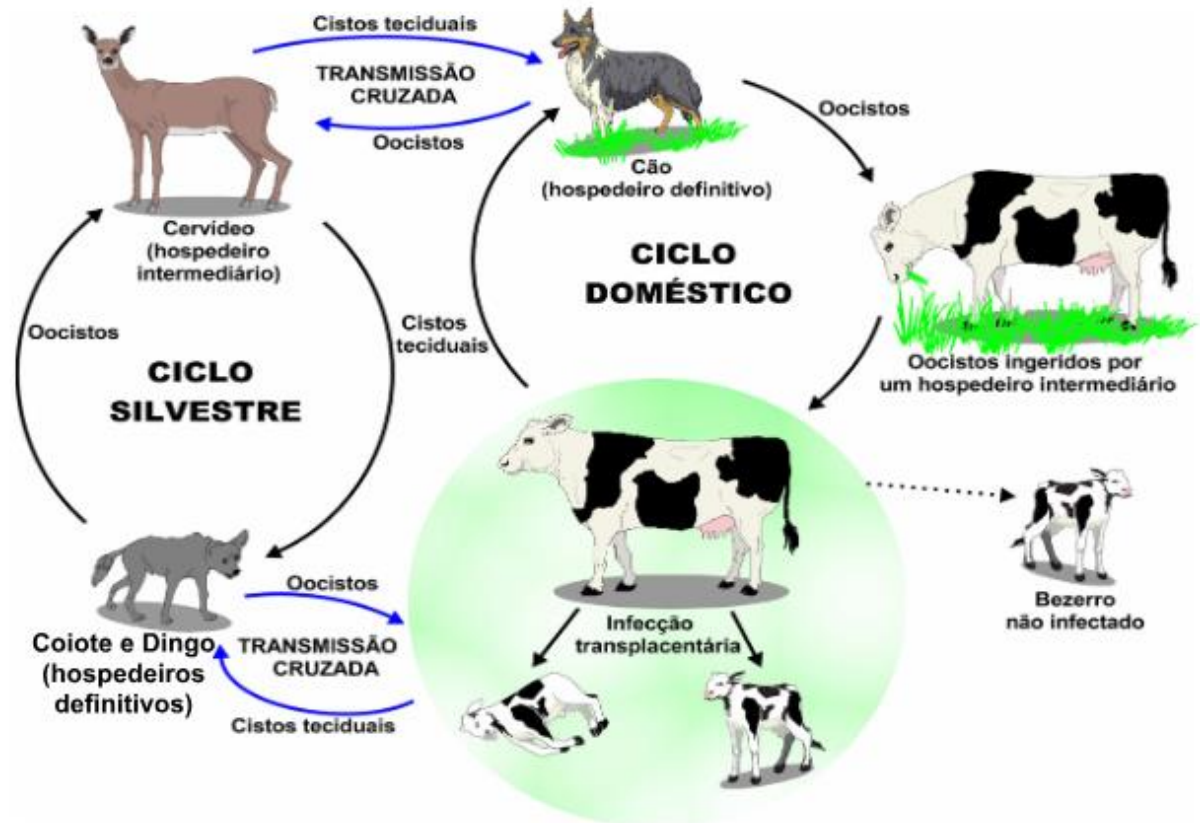
Os oocistos de *N. caninum* (Figura 3A e 3B) apresentam-se na forma esférica ou sub-esférica e medem aproximadamente de 10 a 11 μm (McAllister *et al.*, 1998). Possuem parede lisa e incolor com espessura de 0,6 a 0,8 μm . Os oocistos, quando esporulados, possuem dois esporocistos elipsoidais com 7,4-9,4 por 5,6-6,4 μm (Lindsay, Upton e Dubey, 1999b; Dubey *et al.*, 2002) e cada esporocisto contém quatro esporozoítos, de forma alongada e medindo 5,8-7,0 por 1,8-2,2 μm (Dubey *et al.*, 2002).

1.2.2 CICLO DE VIDA *N. caninum*

A fim de determinar o ciclo de vida de *N. caninum* (Figura 4), McAllister *et al.* (1998), alimentaram quatro cães da raça Beagle com tecidos de camundongos infectados experimentalmente. As fezes dos cães foram analisadas por 30 dias e em três dos quatro animais foram encontrados oocistos excretados entre 8 e 27 dias. Esses oocistos apresentaram morfologia esférica a sub-esférica, esporularam com 3 dias e continham dois esporocistos, cada um com quatro esporozoítos. Os oocistos foram inoculados via oral em camundongos com genes nocauteados para expressão de interferon gama (IFN- γ) os quais se tornaram infectados.

Lindsay, Dubey e Duncan, em 1999a, confirmaram os achados de McAllister, alimentando dois cães com tecido nervoso de camundongos contendo cistos de *N. caninum*, os quais excretaram oocistos do parasito. Excreções de oocistos do coccídeo por cães naturalmente infectados foram descritos por Basso *et al.* (2001) e por McGarry *et al.* (2003).

Figura 4: Ciclo de vida silvestre e doméstico de *Neospora caninum*.



Fonte: (Adaptado de Teixeira, 2008)

Assim como os cães, coiotes (*Canis latrans*) foram descritos por Gondim *et al.* (2004) eliminando oocistos de *N. caninum*. Ao alimentar quatro coiotes jovens com tecidos de bezerros infectados experimentalmente com taquizoítos e oocistos de *N. caninum*, observaram que um coio eliminou cerca de 500 oocistos do parasito, que foram posteriormente confirmados por PCR pelos autores.

Raposas foram avaliadas por Almeria *et al.* (2002), na possibilidade de serem hospedeiros definitivos de *N. caninum*, no entanto amostras de fezes de raposas de vida livre não apresentaram oocistos. Schares *et al.* em 2002, infectaram raposas e cães com tecidos de ovinos e caprinos previamente inoculados com *N. caninum* e observaram que dos cinco cães infectados, dois eliminaram oocistos do protozoário, enquanto que nenhuma das raposas testadas excretou oocistos.

Em 2010, na Austrália, King *et al.*, alimentaram três filhotes de dingos (*Canis lupus dingo*), criados em cativeiro e três cães domésticos com tecido de bezerro infectado experimentalmente com *N. caninum*. Foram encontrados oocistos no trato intestinal de um dos três dingos australianos. Esses achados confirmaram que essas espécies são também hospedeiros definitivos de *N. caninum*, podendo ocorrer

transmissão horizontal do *N. caninum* de dingos para animais das fazendas e animais silvestres desta região.

N. Caninum possui um ciclo de vida heteroxeno, realizando replicação sexuada e assexuada em hospedeiros definitivos e intermediários, respectivamente. A replicação assexuada na forma de taquizoítos e bradizoítos encontrados nos cistos teciduais acredita-se que possa ocorrer em todos os animais homeotermos. Enquanto que a reprodução sexuada na forma de esporozoítos, encontrados nos oocistos, poderia ocorrer nos canídeos (Gondim *et al.*, 2004), que também podem se comportar como hospedeiros intermediários do parasito.

São descritos para a neosporose dois tipos de hospedeiros: os intermediários e os definitivos. Os hospedeiros definitivos identificados até o momento são o cão (McAllister *et al.*, 1998), o coiote (Gondim *et al.*, 2004) e o dingo (King *et al.*, 2010).

Diversas espécies já foram descritas como hospedeiros intermediários do *N. Caninum* entre eles bovinos (Locatelli-Dittrich *et al.*, 2004), bubalinos (Gondim, Pinheiro e Almeida, 2007), equinos (Locatelli-Dittrich, Hoffmann e Dittrich, 2006), caprinos (Uzeda *et al.*, 2007), ovinos (Hassig *et al.*, 2003), suínos (Damriyasa *et al.*, 2004), felinos (Bresciani *et al.*, 2007) e caninos (Bjerkas *et al.*, 1984; Dubey *et al.*, 1988a; Dubey *et al.*, 1988b; Dubey e Lindsay, 1989; Gondim *et al.*, 2001).

Animais silvestres também são susceptíveis à neosporose. A doença foi relatada por Woods *et al.* (1994), na Califórnia, em um cervo (*Odocoileus hemionus columbianus*) e por Peters *et al.* 2001b, na Alemanha em antílopes (*Tragelaphus imberbis*). O parasito também foi descrito através da técnica de PCR, em outros estudos envolvendo cervídeos (Soldati *et al.*, 2004; Vianna *et al.*, 2005); coiotes e veados da cauda branca (Gondim *et al.*, 2004, Gondim, 2006); raposas (Almeria *et al.*, 2002); guaxinim (*Procyon lotor*) (Lemberger *et al.*, 2005) e pardais (*Passer domesticus*) (Gondim *et al.*, 2010).

A presença do *N. caninum* foi observada através de estudos sorológicos em raposas (Hurkova e Modry, 2006); lobos (Vitaliano *et al.*, 2004); rinoceronte (Sangster *et al.*, 2010); alpacas, camelos, lhamas (Hilali *et al.*, 1998) e capivaras (Yai *et al.*, 2008). Andre *et al.* (2010) relataram a soroprevalência de *N. caninum* em carnívoros silvestres mantidos em cativeiros nos zoológicos do Brasil.

Huang *et al.*, 2004 identificaram o *N. caninum* em ratos (*Rattus norvegicus*) e camundongos (*Mus musculus*) de vida livre, por meio da técnica de PCR. Jenkins *et al.* (2007) também detectaram *N. caninum* por PCR em ratos e camundongos

naturalmente infectado. Este achado é relevante, uma vez que ratos e camundongos são animais cosmopolitas, e quando predados por outras espécies podem estar veiculando a infecção pelo protozoário para outras regiões (Gondim, 2006).

Alguns fatores de risco podem favorecer a disseminação do agente, aumentando o risco de exposição dos hospedeiros suscetíveis, tais como: a criação de espécies diferentes criadas no mesmo ambiente aumentando a exposição aos hospedeiros susceptíveis (Lindsay, Ritter e Brake, 2001); a alimentação dos cães com os resíduos da carcaça de animais abatidos sem o devido tratamento, contribuindo significativamente para a disseminação do parasito e o grau de contaminação ambiental causada pela eliminação do agente ao meio externo através de secreções e excreções (McAllister *et al.*, 1998).

1.3 FORMAS DE TRANSMISSÃO

A transmissão de *N. caninum* pode ser horizontal, onde a contaminação ocorre principalmente pela ingestão de oocistos espalhados pelas fezes de hospedeiros definitivos; ou vertical, a partir de uma matriz gestante infectada, onde os taquizoítos atravessam os placentônios, infectando os fetos (Dubey, 2003; Gondim, 2006). Ambas são importantes vias de infecção (Dubey e Lindsay, 1996).

Na transmissão horizontal em bovinos, os canídeos consomem os cistos de *N. caninum* dos tecidos do hospedeiro intermediário e eliminam oocistos nas fezes contaminando pastagens, silagem ou água (McAllister, 1998; Dubey, 2003; Gondim *et al.*, 2004; Dubey, Buxton e Wouday, 2006; King *et al.*, 2010). Todos os tecidos contendo cistos viáveis (placentas, fetos de bovinos e carcaças de bezerros), podem ser infectantes para os canídeos, como via de transmissão horizontal (McAllister *et al.*, 1998; Lindsay, Dubey e Duncan, 1999a).

A transmissão vertical, aquela que ocorre de mãe para feto, ainda na gestação, foi demonstrada em bovinos, ovinos, caprinos, felinos e macacos (Buxton, McAllister e Dubey, 2002). Essa forma de transmissão tem sido considerada a principal forma de disseminação do *N. caninum* em rebanhos bovinos, mantendo, dessa forma, a infecção por várias gerações. Uma vaca cronicamente infectada pode transmitir a infecção ao feto por sucessivas gestações e pode apresentar um ou mais abortos durante a sua vida reprodutiva (Locatelli-Dittrich *et al.*, 2001).

Apesar de não revelar a mesma intensidade dos sinais clínicos clássicos da doença em bovinos, a transmissão vertical ou transplacentária vem também se reproduzindo em cães (Cole *et al.*, 1995). Cadelas infectadas subcl clinicamente podem transmitir *N. caninum* para seus fetos, fazendo com que ninhadas sucessivas possam nascer infectadas.

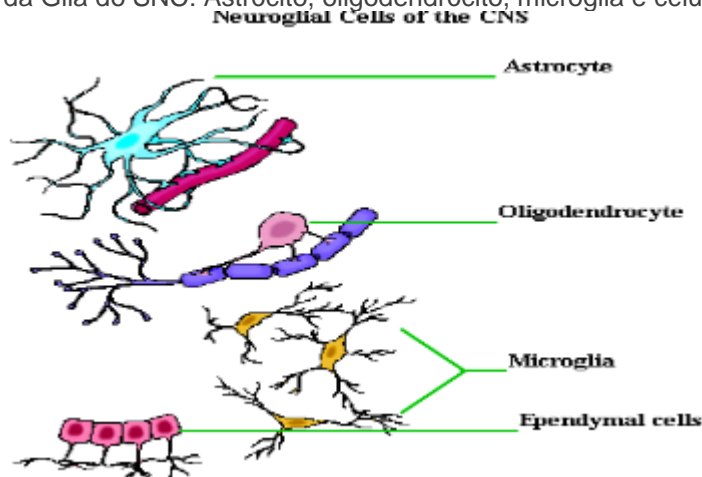
2. SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O sistema nervoso central (SNC) tem sido considerado um sítio imunologicamente privilegiado pela existência da barreira hemato-encefálica, pela falta de drenagem linfática, a expressão reduzida dos principais complexos de histocompatibilidade (MHC) e a aparente ausência de células apresentadoras de antígenos (APCs). Por outro lado, apesar de restrito a migração de proteínas do plasma e células imunológicas no parênquima, o SNC é bem conhecido e constantemente supervisionado por todo o sistema imunitário (Streit, Walter e Pennell, 1999).

O estudo microscópico do SNC revelou a estrutura complexa e heterogênea dos tipos celulares, divididos em neurônios e células gliais. As células gliais compreendem a 65% das células do SNC nos roedores e 90% em humanos. Essas células facilitam a sinalização entre o corpo celular, os dendritos e axônios dos neurônios. Participam da separação e isolamento dos grupos neurais e conexões sinápticas, promovem a fagocitose de fragmentos celulares após lesão e morte do neurônio; estimulam a defesa e participam da captação de nutrientes, oxigênio e homeostase do SNC (Tardy, 1991; Barres e Barde, 2000).

O conjunto das células gliais do SNC, divide-se em 3 grupos principais (Figura 5). A macroglia que é constituída pelos oligodendrócitos, que formam a mielina, e pelos astrócitos que compreendem 50% de toda a massa cerebral e são as células gliais mais abundantes no SNC. As microglias que são células fagocíticas envolvidas nas respostas inflamatórias. E pelas células endoteliais que revestem os ventrículos cerebrais (Perea e Araque, 2007; Jessen, 2004). Os astrócitos e a microglia são as duas principais populações de células reativas a danos neuronais e as alterações no microambiente cerebral (Streit, Walter e Pennell, 1999).

Figura 5: Células da Glia do SNC: Astrócito, oligodendrócito, microglia e células ependimárias.



Fonte: <http://www.neuralsystem.com.br/>

2.1 ASTRÓCITOS

Os astrócitos constituem a maioria das células da neuroglia correspondendo a cerca de 60-70% do seu total. Estas células compõem o revestimento interno da parede das cavidades intercerebrais e das meninges, formando uma proteção dos capilares sanguíneos do SNC, constituindo a base física da barreira hematoencefálica (Kim *et al.*, 2006; Stipursky *et al.*, 2012). Devido à presença desta barreira, células imunológicas periféricas não se difundem para o cérebro, permitindo desta forma que as células gliais residentes, os astrócitos e as microglias, sejam responsáveis pela resposta imunológica no cérebro (Iadecola, 2004; Gee e Keller, 2005; Kim *et al.*, 2006).

Participam juntamente com as microglias, do aporte energético aos neurônios; da manutenção da homeostase extracelular, através do tamponamento do meio externo; da regulação da transmissão sináptica e da neurogênese no adulto (Tardy, 1991; Costa *et al.*, 2002). Os astrócitos controlam a concentração extracelular de potássio, a neurogênese, a neuritogênese, a formação e transmissão sináptica, a proliferação, migração e sobrevivência neuronal (Lima *et al.*, 2007).

Esse grupo celular participa de vários processos fisiológicos e metabólicos. São conhecidos por responder tanto a fatores inflamatórios, como imunes, promovendo a proliferação, e a liberação de citocinas, suprimindo a ativação, proliferação e função efetora de células T invasoras, podendo atuar também como células apresentadoras de antígenos (Gimsa *et al.*, 2004).

Os astrócitos ativos são capazes de produzir numerosas citocinas pró e antiinflamatórias (Gee e Keller, 2005; Kim *et al.*, 2006). Eles expressam vários receptores para neurotransmissores incluindo receptores para glutamato, GABA, noradrenalina, acetilcolina e outros (Perea e Araque, 2007). Essas células contribuem para a resposta imune do SNC contra agentes químicos, infecciosos ou traumatismos (Barres e Barde, 2000,) e foi revelado um novo papel dos astrócitos na maturação neuronal, como mediadores da ação de biolipídios no córtex cerebral foram apresentados por Stipursky *et al.* (2012).

Em processos patológicos, os astrócitos respondem prontamente, e, por outro lado, alterações celulares em astrócitos são indicadores confiáveis de lesão do sistema nervoso central (SNC) Disfunções astrocitárias podem estar associadas a doenças e distúrbios neurológicos (Stipursky *et al.*, 2012). As células gliais são elementos essenciais no desenvolvimento de vários distúrbios neurológicos, a exemplo de epilepsia, depressão, esquizofrenia, e doenças neurodegenerativas, dentre outras, Alzheimer, Parkinson, doenças de Huntington e Esclerose Amiotrófica Lateral (ALS). Fawcett e Asher (1999) sugeriram que os astrócitos podem ativar a maturação e a proliferação de células-tronco nervosas adultas. Além disso, fatores de crescimento produzidos pelos eles podem ser críticos na regeneração dos tecidos cerebrais ou espinhais danificados por traumas ou enfermidades.

2.2 MICROGLIAS

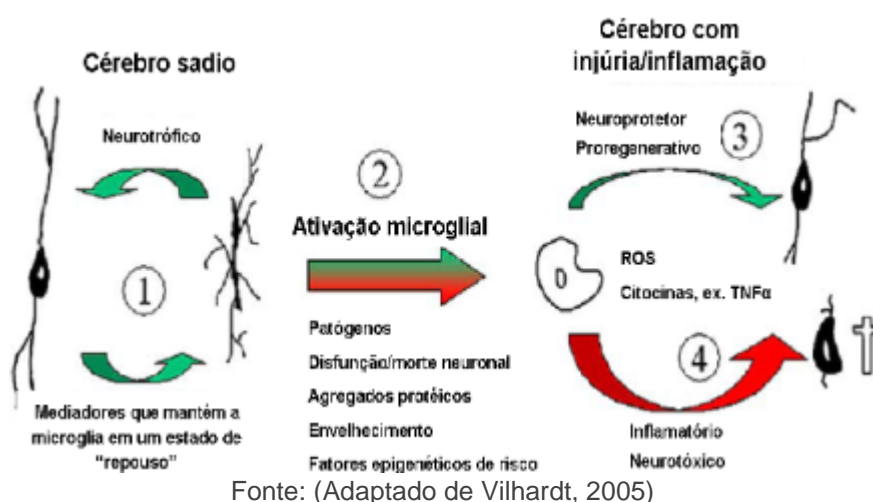
As microglias são as células imunes do sistema nervoso central e desempenham papéis importantes em infecções cerebrais e inflamação. No cérebro jovem sadio, essas células apresentam um fenótipo amebóide e no adulto, tais células passam a apresentar um fenótipo ramificado, passando a ser chamadas de microglia ramificada (Vilhardt, 2005). Esse fenótipo residente do cérebro adulto está num estado de permanente “alerta”, sendo capaz de perceber pequenas alterações no ambiente, conferindo-lhes a capacidade de examinar continuamente todo o parênquima cerebral de forma bastante eficiente (Garden e Moller, 2006; Hanisch e Kettenmann, 2007; Wake, Moorhouse e Nabekura, 2012).

As microglias são encontradas em todo o cérebro e na medula espinhal correspondendo a aproximadamente 10% da população adulta celular (Vilhardt, 2005). O papel já muito bem descrito de fagocitose de microorganismos, típico de

macrófagos, é apenas uma das muitas funções das microglias. Elas não só mantêm o SNC livre de organismos invasores, como exercem o papel de células apresentadoras de antígeno para os linfócitos, uma vez que expressam MHC (complexo principal de histocompatibilidade) classe II, fazem a fagocitose de resíduos celulares, assim como de axônios transitórios e células apoptóticas durante o desenvolvimento, e ainda secretam fatores neurotróficos, possibilitando, dessa forma, a perfeita homeostase do sistema nervoso (Vilhardt, 2005; Lima *et al.*, 2009).

As microglias desempenham um papel importante no sistema imune do SNC. A sua ativação atua na regulação da inflamação do SNC, bem como no potencial desta como neuroprotetor e como proregenerativo (Figura 6). No cérebro sadio a microglia mantém a viabilidade neuronal, e em troca recebe informações dos neurônios e demais células gliais, para permanecer quiescente. Em resposta a estímulos nocivos, a microglia sofre ativação que pode ser benéfica para o hospedeiro, quando os níveis de espécies reativas de oxigênio (EROs) e os de citocinas secretadas são mantidas em níveis baixos e/ou transitórios; por outro lado, esses mecanismos se tornam neurotóxicos quando há uma elevação destes níveis podendo levar à disfunção neuronal e morte celular, que contribuem para ativação microglial (Vilhardt, 2005).

Figura 6: Mudanças morfológicas durante a ativação microglial.



Em lesões no SNC ou na presença de microorganismos, há proliferação das células da microglia residente tornando-as ativas, passando a ser chamada de microglia amebóide (ou macrófagos cerebrais). Nesta fase, as células apresentam uma alta taxa metabólica, sintetizando e secretando diversas citocinas – principalmente inflamatórias como IL-6, IL-1 β e TNF α , alguns superóxidos, como o

NO, além de liberação de espécies reativas do oxigênio e do nitrogênio (Vilhardt, 2005). A função anormal das microglias, especialmente em fases iniciais de desenvolvimento, pode causar hiperexcitabilidade de redes neurais que podem contribuir para doenças tais como Alzheimer e Parkinson.

Quando a inflamação cessa as citocinas e superóxidos deixam de ser liberados no meio (Vilhardt, 2005; Garden e Moller, 2006). O destino das células da microglia após a ativação permanece desconhecido, no entanto, discute-se a possibilidade de que estas células retornem ao estado ramificado ou sofram apoptose ou ambos os eventos (Garden e Moller, 2006; Hanisch e Kettenmann, 2007).

Wake, Moorhouse e Nabekura (2012), relataram que as microglias parecem estar particularmente envolvidas no controle da integridade da função sináptica. Esses autores indicaram que as microglias contribuem para apoptose dos neurônios progenitores durante a neurogênese, o que pode levar a compreensão das doenças onde ocorre alteração da neurogênese.

3. MEL

3.1 HISTÓRICO DO MEL

O mel é definido como um produto alimentar de aspecto viscoso, aroma agradável e sabor doce cuja matéria-prima principal para a sua elaboração é o néctar nos méis florais. Esse néctar pode ser também elaborado a partir das secreções de partes vivas das plantas ou de exsudados e excreções de (afídios) insetos sugadores formando os méis de melato (Marchini, Moreti e Otsuk, 2005). O mel tem em sua composição uma mistura complexa de carboidratos, ácidos graxos, proteínas, aminoácidos, vitaminas e sais minerais.

O mel tem sido empregado pelo homem, há mais de 6000 anos, seja como alimento ou como medicamento, devido às suas propriedades anti-sépticas, atividades antimicrobianas, regenerantes e cicatrizantes dos tecidos epiteliais e para conservação de frutas e grãos (Cortopassi-Laurino e Gelli, 1991). Esse alimento atraiu a atenção, principalmente pelas características adoçantes, que levaram ao desenvolvimento de técnicas cada vez mais aprimoradas, com o intuito de induzir uma maior produtividade das abelhas (Nogueira-Neto, 1997).

No Brasil, além da *Apis mellifera* introduzida por imigrantes europeus, são encontradas outras abelhas nativas, pertencentes à subfamília Meliponinae. As abelhas dessa subfamília representam mais de 200 espécies diferentes e são popularmente conhecidas como abelhas indígenas sem ferrão (Gonçalves, Alves Filho e Menezes, 2005). A abelha *Tetragonisca angustula* tem porte pequeno e é popularmente conhecida como jataí.

Os meliponíneos ocupam grande parte das regiões de clima tropical do planeta e regiões de clima temperado subtropical. Assim, essas abelhas são encontradas na maior parte da América Neotropical, em sua maioria no território Latino-Americano (Nogueira-Neto, 1997). No Brasil apresenta ampla distribuição geográfica, ocorrendo naturalmente nos Estados do Amazonas, Amapá, Bahia, Ceará, Espírito Santo, Goiás, Maranhão, Minas Gerais, Mato Grosso, Pará, Paraíba, Rio de Janeiro, Rondônia, Rio Grande do Sul, Santa Catarina e São Paulo. (Nogueira-Neto, 1997; Silveira, Melo e Almeida, 2002). São abelhas mansas e facilmente adaptáveis, podendo ser criadas em áreas rurais ou urbanas. Possuem manejo facilitado, dispensando o uso de equipamentos de proteção e possibilitando o emprego de mão de obra familiar. As meliponinas podem produzir de 0,5 a 1,5 L de mel/ano em colônias fortes (Lopes, Ferreira e Santos, 2005).

3.2 UTILIZAÇÃO DO MEL

O mel é considerado como o produto apícola mais fácil de ser explorado e também o mais conhecido com possibilidades de comercialização. A quantidade de mel obtida pode variar em função dos fatores que influenciam a produção e a concentração de néctar, número de dias que as flores o secretam, com a concentração e proporções de seus carboidratos e com a quantidade de flores da área (Marchini, Moreti e Otsuk, 2005).

Como alimento, é comum o consumo do mel em seu estado natural, seja ele líquido, cristalizado ou nos favos (Figura 7). O mel é empregado como ingrediente de alimentos fabricados, principalmente produtos a base de cereais, por sua doçura, cor, flavor, caramelização e viscosidade (La Grange e Sanders, 1988). Além disso, tem sido utilizado como condimento, aromatizante, adoçante e, produtos lácteos a base de mel. Na indústria de bebidas não alcoólicas, o seu uso como adoçante em sucos

se expandiu na década de 90. O mel é também utilizado como suplemento alimentar na terapia médica (Azeredo *et al.*, 2003).

Figura 7: Colméia de *T. angustula*. Fonte: Arquivo pessoal



Fonte: Arquivo pessoal

A meliponicultura tem despertado o interesse de produtores e pesquisadores. A valorização desta no mercado tem levado ao desenvolvimento de variados estudos, voltados para o conhecimento de aspectos da biologia e do comportamento. Assim como, da caracterização dos produtos das colônias em relação a seus constituintes nutricionais e farmacológicos (Souza, 2007).

3.3 PROPRIEDADE TERAPÊUTICAS DO MEL

As propriedades do mel de abelha são consideradas como fonte natural de saúde devido às suas qualidades terapêuticas. Por conseguinte, vem sendo utilizado em indústrias farmacêuticas e cosméticas (Hosny, El-Ghani e Nadir, 2009). O mel tem sido mencionado por suas variedades de propósitos medicinais e nutricionais (Molan, 2001) tais como: atividade antimicrobiana (Snow e Manley-Harris, 2004), protetor de mucosa contra doenças gastrointestinais (Prakash *et al.*, 2008), anti-oxidante (Al-Mamary, Al-Meer e Al-Habori, 2002), prebiótica (Roberfroid, 2000; Shan, 2001) e antiinflamatória (Tonks *et al.*, 2003; Tonks *et al.*, 2007; Fukuda *et al.*, 2009). Dentre as suas aplicações considera-se sua utilização como medicamento para o tratamento de feridas infectadas. Tendo sido utilizado também como auxiliar em terapêuticas médicas. Molan (1992) descreve a sua eficácia na limpeza rápida de feridas infectadas, além da ação ativa na cicatrização. Quando é empregado informalmente

como medicamento, o mel pode ser ingerido na sua forma convencional ou associado a outras receitas populares (Azeredo *et al.*, 2003).

Orsi *et al.*, (2000), observaram que própolis promoveu o aumento na produção de NO e H₂O₂, associado ao aumento da atividade de macrófagos peritoneais de camundongos. O mel aumenta a concentração de NO na saliva de indivíduos normais e sua administração intravenosa e intrapulmonar promove melhoria da função renal e hepática, da função da medula óssea e do perfil lipídico (Al-Waili e Boni, 2003).

Tonks *et al.* (2003) utilizando o mel como estimuladores de resposta antiinflamatória em humanos, perceberam uma ação mediadora de citocinas como TNF, IL-6 e IL-1 em células mononucleares de sangue periférico (PBMC). Tonks *et al.* (2007) isolaram o componente 5,8KDa do mel, que estimula a produção de TNF, via TLR4, mecanismos envolvidos na estimulação da produção de citocinas que levaram à regulação do crescimento de linfócitos. Tais mecanismos podem levar ao desenvolvimento de novas terapêuticas para o tratamento de pacientes com feridas agudas e crônicas.

O mel tem efeito modulador por possuir atividade mitótica em células B e linfócitos T, além de reduzir os efeitos da produção de espécies reativas do oxigênio intermediário (ROI) e limitar os danos aos tecidos, provocados pelos macrófagos ativados durante o processo de cicatrização (Tonks *et al.*, 2001).

Han *et al.*, (2007), avaliaram a efeito do mel na produção de NO e de TNF em células gliais. Observaram que o mel inibe a produção de TNF- α que foram previamente estimulados por lipopolissacarídeos (LPS) e que esta inibição está estreitamente associada com a supressão de NO. Desta forma, o mel poderia ser um poderoso regulador da inflamação com potencial para ser um agente terapêutico contra uma série de doenças.

O mel de *T. angustula* apresenta ação imunológica, analgésica, sedativa, expectorante, hipossensibilizadora e antibacteriana (Breyer, 1983). Essas propriedades estão geralmente relacionadas às suas características físico-químicas. No mel natural a osmolaridade e a acidez, promovem o efeito inibitório sobre o crescimento microbiano (Molan, 1999). Estudos foram focados na identificação e na ratificação da atividade antimicrobiana e constataram que esta não deve estar vinculada somente à alta concentração de açúcares, mas também a produção de H₂O₂, um composto gerado pelo sistema enzimático glicose oxidase (Molan, 1992). Posteriormente, foram descobertos outros agentes antimicrobianos como substâncias

fitoquímicas incluindo ácidos fenólicos e flavonóides. Assim, a atividade individual ou sinérgica destes fatores desempenha um papel como antimicrobiano (Iurlina *et al.*, 2009).

Gonçalves, Alves Filho e Menezes, (2005) observaram com sucesso a atividade antimicrobiana *in vitro* do mel da abelha indígena *Nannotrigona testaceicornis*, pertencentes à tribo Trigoni, a mesma das abelhas jataí, contra diferentes microorganismos isolados de focos infecciosos. A eficácia do mel de abelhas jataí (*T. angustula*) em cultivo misto de bacilos, cocos e leveduras, microorganismos facilmente encontrados no conduto auditivo de caninos domésticos acometidos por otite foram comprovados por Bobany *et al.* (2010).

Diante do elevado número de substâncias de interesse na sua composição e seguindo as tendências atuais de consumo de produtos de origem natural com propriedades de prevenção de doenças, além do seu papel nutricional, houve um aumento no interesse do mel (Iurlina *et al.*, 2009). Essas propriedades preventivas estão associadas à presença da classe de moléculas a exemplo de ácidos fenólicos, flavonóides, vitaminas e compostos fitoquímicos que têm propriedades antioxidantes.

O mel é utilizado como uma fonte de antioxidantes naturais que são efetivos na diminuição dos riscos de doenças cardíacas, câncer, deficiência do sistema imune, catarata e processos inflamatórios diversos (The National Honey Board, 2003). Dentre os flavonóides, verifica-se a crisina, a pinocembrina, a pinobanksina, a quercetina, o caempferol, a luteolina, a galangina, a apigenina, a hesperetina e a mirecetina. Os ácidos fenólicos caféico, cumárico, ferúlico, elágico e clorogênico, carotenóides, ácido ascórbico, enzimas catalase e peroxidase e os produtos da reação de Maillard. A quantidade destes varia amplamente de acordo com as origens florais e geográficas. A presença desses componentes no mel pode contribuir para a compreensão dos mecanismos imunológicos mediados pelo mel no SNC (Lima *et al.*, 2023).

REFERÊNCIAS

- AL-MAMARY, M.; AL-MEERI, A.; AL-HABORI, M. Antioxidant activities and total phenolics of different types of honey. **Nutr. Res.**, v. 22, p. 1041-1047, 2002.
- ALMERIA, S.; FERRER, D.; PABÓN, M.; CASTELLÀ, J.; MAÑAS, S. Red foxes (*Vulpes vulpes*) are a natural intermediate host of *Neospora caninum*. **Vet Parasitol.**, v.107, p. 287-294, 2002.
- AL-WAILI, N. S.; BONI, N. S. Natural honey lowers plasma prostaglandin concentrations in normal individuals. **Journal of Medicinal Food**, v. 6, n. 2, p. 129-133, 2003.
- ANDRE, M. R., ADANIA, C. H., TEIXEIRA, R. H. F., SILVA, K. F., JUSI, M. M. G., MACHADO, S. T. Z., DE BORTOLLI, C. P., FALCADE, M., SOUSA, L., ALEGRETTI, S. M., FELIPPE, P. A. N., MACHADO, R. Z. Antibodies to *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* in captive neotropical and exotic wild canids and felids. **J. Parasitol.**, v. 96, p. 1007–1009, 2010.
- AZEREDO, L. C.; AZEREDO, M. A. A.; DE SOUZA, S. R.; DUTRA, V. M. L. Protein contents and physicochemical properties in honey samples of *Apis mellifera* of different floral origins. **Food Chem.**, v. 80, p. 249-254, 2003.
- BARRES, B. A.; BARDE, Y. A. Neuronal and glial cell biology. **Current Opinion in Neurobiology.**, v. 10, p. 642-648, 2000.
- BASSO, W.; VENTURINI, L.; VENTURINI, M. C.; HILL, D. E.; KWOK, O. C.; SHEN, S. K.; DUBEY, J. P. First isolation of *Neospora caninum* from the feces of a naturally infected dog. **Journal of Parasitology**, v. 87, n. 3, p. 612-618, 2001.
- BJERKAS, L.; MOHN, S. F.; PRESTHUS, J. Unidentified cyst-forming Sporozoon causing encephalomyelitis and myositis in dogs. **Zeitschrift für Parasitenkunde**, v. 70, p. 271-274, 1984.
- BJERKAS, I.; PRESTHUS, J. The neuropathology in toxoplasmosis like infection caused by a newly recognized cist forming sporozoon in dogs. **Acta Pathologica, Microbiologica, et immunologica Scandinavica**, v. 97, n. 5, p. 459-468, 1989.
- BOBANY, D. M.; PIMENTEL, M. A. P.; MARTINS, R. R. C.; NETTO, B. E. de S.; TOLLA, M. S. de. Atividade antimicrobiana do mel de abelhas jataí (*Tetragonisca angustula*) em cultivo de microrganismos do conduto auditivo de caninos domésticos (*Canis familiaris*) **Ci. Anim. Bras.**, Goiânia, v. 11, n. 2, p. 441-446, 2010.
- BRESCIANI, K. D. S.; GENNARI, S. M.; SERRANO, A. C. M.; RODRIGUES, A. A. R.; UENO, T.; FRANCO, L. G.; PERRI, S. H. V.; AMARANTE, A. F. T. Antibodies to *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii* in domestic cats from Brazil. **Parasitology Research**, v. 100, p. 281-285, 2007.
- BREYER, E. U. **Abelhas e saúde**. 3. Ed. Santa Catarina: Uniporto, 1983. 80p.
- BUXTON, D.; McALLISTER, M. M.; DUBEY, J. P. The comparative pathogenesis of neosporosis. **Trends in Parasitol.**, v. 18, n. 12, p. 546-552, 2002.
- COLE, R. A.; LINDSAY, D. S.; BLAGBURN, B. L.; SORJONEN, D. C.; DUBEY, J. P. Vertical transmission of *Neospora caninum* in dogs. **The Journal of Parasitology**, v. 81, n. 2, p. 208-211, 1995.

CORTOPASSI-LAURINO, M.; GELLI, D. S. Analyse pollinique, propriétés physico-chimiques et action antibactérienne des miels d'abeilles africanisées *Apis mellifera* et de Méliponinés du Brésil. **Apidologie**, v. 22, p. 61-73, 1991.

COSTA, S.; PLANCHENAU, T.; CHARRIERE-BERTRAND, C.; MOUCHEL, Y.; FAGES, C.; JULIANO, S.; LEFRANCOIS, T.; BARLOVATZ-MEIMON, G.; TARDY, M. Astroglial permissivity for neuritic outgrowth in neuron–astrocyte cocultures depends on regulation of laminin bioavailability. **Glia**, v. 37, p. 105-113, 2002.

DAMRIYASA, I. M.; BAUER, C.; EDELHOFER, R.; FAILING, K.; LIND, P.; PETERSEN, E.; SCHARES, G.; TENTER, A. M.; VOLMER, R.; ZAHNER, H. Cross-sectional survey in pig breeding farms in Hesse, Germany: seroprevalence and risk factors of infections with *Toxoplasma gondii*, *Sarcocysts spp.* and *Neospora caninum* in sows. **Veterinary Parasitology**, v. 126, p. 271-286, 2004.

DUBEY, J. P.; CARPENTER, J. L.; SPEER, C. A.; TOPPER, M. J.; UGGLA, A. Newly recognized fatal protozoan disease of dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 192, n. 9, p. 1269-1285, 1988a.

DUBEY, J. P.; HATTEL, A. L.; LINDSAY, D. S.; TOPPER, M. J. Neonatal *Neospora caninum* infection in dogs: Isolation of the causative agent and experimental transmission. **Journal American Veterinary Medicine Association**, v. 193, n.10, p. 1259-1263, 1988b.

DUBEY, J. P.; LINDSAY, D. S. Transplacental *Neospora caninum* infection in dogs **American Journal Veterinary Research**, v. 50, n. 9, p. 1578-1579, 1989.

DUBEY, J. P.; HIGGINS, R. J.; SMITH, J. H.; O'TOOLE, T. D. *Neospora caninum* encephalomyelitis in a British dog. **Veterinary Record**, v. 126, n. 8, p. 193-194, 1990.

DUBEY, J. P.; LINDSAY, D. S. A review of *Neospora caninum* and neosporosis. **Veterinary Parasitology**, v. 67, p. 1-59, 1996.

DUBEY, J. P.; LIDDEL, S.; MATTSO, D.; SPEER C. A.; HOWE, D. K.; JENKINS, M. C. Characterization of the Oregon isolate of *Neospora hughesi* from a horse. **J. Parasitol.**, v. 87, n. 2, p. 345-353, 2001.

DUBEY, J. P.; BARR, B. C.; BARTA, J. R.;...and LINDSAY, D. S. Redescription of *Neospora caninum* and its differentiation from related coccidia. **Int J Parasitol.**, v. 32, p. 929-946, 2002.

DUBEY, J. P. Review of *Neospora caninum* and neosporosis in animals. **The Korean Journal of Parasitology**, v. 41, n. 1, p. 1-16, 2003.

DUBEY, J. P.; BUXTON, D.; WOU, W. Pathogenesis of Bovine Neosporosis. **J. Comp. Path.**, v. 134, p. 267-289, 2006.

FAWCETT, J. W.; ASHER, R. A. The glial scar and central nervous system repair. **Brain Res. Bull.**, v. 49, n. 6, p. 377-391, 1999.

FUKUDA, M.; KOBAYASHI, K.; HIRONO, Y.; MIYAGAWA, M.; ISHIDA, T.; EJIOGU, E. C.; SAWAI M.; PINKERTON, K. E.; TAKEUCHI, M. Jungle Honey Enhances Immune Function and Antitumor Activity. **eCAM Advance**, v. 12, p. 1-8, 2009.

GARDEN, G. A.; MOLLER, T. Microglia biology in health and disease. **J Neuroimmune Pharmacol.**, v. 1, p. 127-137, 2006.

GEE, J. R.; KELLER, J. N. Astrocytes: regulation of brain homeostasis via apolipoprotein E. **The International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 37, p. 1145-1150, 2005.

GIMSA, U.; OREN, A.; PADIYAN, P.; TEICHMANN, D.; BECHMANN, I.; NITSCH, R.; BRUNNER-WEINZIERL, M. C. Astrocytes protect the CNS: antigen-specific T helper cell responses are inhibited by astrocyte-induced upregulation of CTLA-4 (CD152). **J Mol Méd.**, v. 82, n. 6, p. 364-372, 2004.

GONÇALVES, A. L.; ALVES FILHO, A.; MENEZES, H. Atividade antimicrobiana do mel da abelha nativa sem ferrão *Nannotrigona testaceicornis* (Hymenoptera: Apidae, Meliponini). **Arquivo Instituto Biológico**, v. 72, n. 4, p. 455-459, 2005.

GONDIM, L. F. P.; PINHEIRO, A. M.; SANTOS, P. O. M.; JESUS, E. E. V.; RIBEIRO, M. B.; FERNANDES, H. S.; ALMEIDA, M. A. O.; FREIRE, S. M.; MEYER, R.; McALLISTER, M. M. Isolation of *Neospora caninum* from the brain of a naturally infected dog, and production of encysted bradyzoites in gerbils. **Veterinary Parasitology**, v. 101, p. 1-7, 2001.

GONDIM, L. F. P.; McALLISTER, M. M.; PITT, W. C.; ZEMLICKA, D. E. Coyotes (*Canis latrans*) are the definitive host of *Neospora caninum*. **Int J Parasitol.**, v. 34, p. 159-161, 2004.

GONDIM, L. F. P. *Neospora caninum* in wildlife. **Trends in Parasitology**, v. 22, n. 6, p. 247-252, 2006.

GONDIM, L. F. P.; PINHEIRO, A. M., ALMEIDA, M. A. O. Frequência de anticorpos anti-*Neospora* em búbalos (*Bubalus bubalis*) criados no estado da Bahia. **Revista Brasileira de Saúde Produção Animal**, Salvador, v. 8, n. 2, p. 92-96, 2007.

GONDIM, L. S. Q.; ABE-SANDES, K.; UZEDA, R. S.; SILVA, M. S. A.; SANTOS, S. L.; MOTA, R. A.; VILELA, S. M. O.; GONDIM, L. F. P. *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* in sparrows (*Passer domesticus*) in the Northeast of Brazil. **Veterinary Parasitology** v. 168, p. 121-124, 2010.

HAN, S. M.; LEE, K. G.; YEO, J. H.; KWEON, H. Y.; WOO, S. O.; LEE, M. L.; BAEK, H. J.; KIM, S. Y.; PARK, K. K. Effect of honey bee venom on microglial cells nitric oxide and tumor necrosis factor- α production stimulated by LPS. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 111, p. 176-181, 2007.

HANISCH, U. K., KETTENMANN, H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. **Nat Neurosci.**, v. 10, n. 11, p. 1387-1394, 2007.

HEMPHILL, A.; GOTTSTEIN, B.; KAUFMANN, H. Adhesion and invasion of bovine endothelial cells by *Neospora caninum*. **Parasitology**, v. 112, n. 2, p. 183-197, 1996.

HEMPHILL, A. The host – Parasite relationship in neosporosis. **Advances in Parasitology**, v. 43, p. 49-104, 1999.

HEMPHILL, A.; GOTTSTEIN, B. *Neospora caninum* and neosporosis – recent achievements in host and parasite cell biology and treatment. **Acta-Parasitologica**. Warszawa, Poland. v. 51, n. 1, p. 15-25, 2006.

- HILALI, M.; LINDBERG, R.; WALLER, T.; WALLIN, B. Enigmatic cyst-forming sporozoan in the spinal cord of a dog. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 27, n. 4, p. 623-625, 1986.
- HILALI, M.; ROMAND, S.; THULLIEZ, P.; KWOK, O. C. H.; DUBEY, J. P. Prevalence of *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii* antibodies in sera from camels from Egypt. **Veterinary Parasitology**, v. 75, p. 269-271, 1998.
- HOSNY, I. M.; EL-GHANI, S. A.; NADIR, A. S. Nutrient Composition and Microbiological Quality of Three Unifloral Honey with Emphasis on Processing of Honey Probiotic Youghurt. **Global Veterinaria**, v. 3, n. 2, p. 107-112, 2009.
- HUANG, C. C.; YANG, C. H.; WATANABE, Y.; LIAO, Y. K.; OOI, H. K. Finding of *Neospora caninum* in the wild brown rat (*Rattus norvegicus*). **Vet Res.**, v. 35, n. 3, p. 283-290, 2004.
- HURKOVA, L.; MODRY, D. PCR detection of *Neospora caninum*, *Toxoplasma gondii* and *Encephalitozoon cuniculi* in brains of wild carnivores. **Vet Parasitol**, v. 137, n. 1-2, p. 150-154, 2006.
- IURLINA, M. O.; SAIZ, A. I.; FRITZ, R.; MANRIQUE, G. D. Major Flavonoids of Argentinean Honey. Optimisation of the Extraction Method and Analysis of Their Content in Relationship to the Geographical Source of Honey. **Food Chemistry**, v. 115, p. 1141-1149, 2009.
- JENKINS, M. C.; PARKER, C.; HILL, D.; PINCKNEY, R. D.; DYER, R.; DUBEY, J. P.. *Neospora caninum* detected in feral rodents. **Vet Parasitol.**, v. 143, p. 161-165, 2007.
- JESSEN, K. R. Glial cells. **Int. J. Biochem. Cell Biol.**, v. 36, p. 1861-1867, 2004.
- KIM, J. D.; LIU, L.; GUO, W.; MEYDANI, M. Chemical structure of flavonols in relation to modulation of angiogenesis and immune-endothelial cell adhesion. **J. Nutr. Biochem.**, v. 17, p. 165-176, 2006.
- KING, J. S.; SLAPETA, J.; JENKINS, D. J.; AL-QASSAB, S. E.; ELLIS, J. T.; WINDSOR, P. A. Australian dingoes are definitive hosts of *Neospora caninum*. **International Journal for Parasitology**, v. 40, n. 8, p. 945-950, 2010.
- LA GRANGE, V.; SANDERS, S. W. Honey in Cereal-Based New Food Products. **American Association of Cereal Chemists**, v. 33, n. 10, p. 833-838, 1988.
- LEMBERGER, K. Y.; GONDIM, L. F. P.; PESSIER, A. P.; McALLISTER, M. M.; KINSEL, M. J. *Neospora caninum* infection in a free-ranging raccoon (*Procyon lotor*) with concurrent Canine Distemper Virus infection. **Journal of Parasitology**, v. 91, n. 4, p. 960-961, 2005.
- LIMA, F. R. S.; ARANTES, C. P.; MURAS, A. G.; NOMIZO, R.; BRENTANI, R. R.; MARTINS, V. R. Cellular prion protein expression in astrocytes modulates neuronal survival and differentiation. **J Neurochem.**, v. 103, p. 2164-2176, 2007.
- LIMA, F. R. S.; FONSECA, A. C. C.; FARIA, G. P.; DUBOIS, L. G. F.; ALVES, T. R.; AMARAL J. F.; MOURA NETO, V. Microglia and the neural development **In: Stem Cells: From tools for studying mechanism of neuronal differentiation towards therapy** ed. Dordrecht : Springer. 2009.
- LIMA, ÂNGELA C. de O.; FREITAS, L. dos S.; DE CARVALHO, C. A. L.; PINHEIRO, A. M. Nitric Oxide Production in mixed cultures of infected rats with *Neospora caninum* and treated with Jataí Honey (*Tetragonisca angustula*). **Journal Archives of Health, [S. l.]**, v. 4, n. 1, p. 166–176, 2023. DOI: 10.46919/archv4n1-016.

LINDSAY, D. S.; DUBEY, J. P.; DUNCAN, R. B. Confirmation that the dog is a definitive host for *Neospora caninum*. **Veterinary Parasitology**, v. 82, p. 327-333, 1999a.

LINDSAY, D.S.; UPTON, S.J.; DUBEY, J. P. A structural study of the *Neospora caninum* oocyst. **Int J Parasitol**, v. 29, n. 10, p. 1521-1523, 1999b.

LINDSAY, D. S.; RITTER, D. M.; BRAKE, D. Oocyst excretion in dogs fed mouse brains containing tissue cysts of a cloned line of *Neospora caninum*. **J Parasitol.**, v. 87, n. 4, p. 909-911, 2001.

LOCATELLI-DITTRICH, R.; SOCCOL, V. T.; RICHARTZ, R. R. T. B.; GASINO-JOINEAU, M. E.; VINNE, R.; PINCKNEY, R. D. Serological diagnosis of neosporosis in a herd of dairy cattle in Southern Brazil. **The Journal of Parasitology**, v. 87, n. 6, p. 1493-1494, 2001.

LOCATELLI-DITTRICH, R.; THOMAZ-SOCCOL, V.; RICHARTZ, R. R. T. B.; GASINO-JOINEAU, M. E.; VAN DER VINNE, R.; PINCKNEY, R. D. Isolamento de *Neospora caninum* de feto bovino de rebanho leiteiro no Paraná. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 13, n. 3, p. 103-109, 2004.

LOCATELLI-DITTRICH, R.; HOFFMANN, D. C. S.; DITTRICH, J. R. Neosporose eqüina - revisão. **Archives of Veterinary Science**, v. 11, n. 3, p. 1-10, 2006.

LOPES, M.; FERREIRA, J. B.; SANTOS, G. Abelhas sem-ferrão: a biodiversidade invisível. **Agriculturas**, v. 2, n. 4, p. 7-9, 2005.

MARCHINI, L. C.; MORETI, A. C. C. C.; OTSUK, I. P. Análise de Agrupamento, com Base na Composição Físico-química, de Amostras de Méis Produzidos por *Apis mellifera* L. no Estado de São Paulo. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 25, n. 1, p. 8-17, 2005.

McALLISTER, M. M.; DUBEY, J. P.; LINDSAY, D. S.; JOLLEY, W. R.; WILLS, R. A.; McGUIRE, A. M. Dogs are the definitive host of *Neospora caninum*. **International Journal for Parasitology**, v. 28, p. 1473-1478, 1998.

McGARRY, J. W.; STOCKTON, C. M.; WILLIAMS, D. J.; TREES, A. J. Protracted shedding of oocysts of *Neospora caninum* by a naturally infected foxhound. **J Parasitol.**, v. 89, n. 3, p. 628-630, 2003.

MOLAN, P. C. The antibacterial activity of honey. 1. The nature of the antibacterial activity. **Bee World** v. 73, n. 1, p. 5-28, 1992.

MOLAN, P. C. The role of honey in the management of wounds. **Journal of Wound Care**, v. 8, n. 8, p.415-418, 1999.

MOLAN, P. C. Why honey is effective as a medicine. 2. The scientific explanation of its effects. **Bee World**, v. 82, n. 1, p. 22-40, 2001.

NOGUEIRA-NETO, P. **Vida e criação de abelhas indígenas sem ferrão**. São Paulo: Editora Nogueirapis, 1997. 447p.

ORSI, R. O.; FUNARI, S. R. C.; SOARES, A. M. V. C.; CALVI, S. A.; OLIVEIRA, S. L.; SFORCIN, J. M. Immunomodulatory action of propolis on macrophage activation. **J Venom Anim. Toxins**, v. 6, p. 205-219, 2000.

O'TOOLE, D.; JEFFREY, M. Congenital sporozoan encephalomyelitis in a calf. **The Veterinary Record.**, v. 121, n. 24, p. 563-566, 1987.

PARISH, S. M.; MAAG-MILLER, L.; BESSER, T. E.; WEIDNER, J. P.; McELWAIN, T.; KNOWLES, D. P.; LEATHERS, C. W. Myelitis associated with protozoal infection in newborn calves. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 191, n. 12, p. 1599-1600, 1987.

PEREA, G.; ARAQUE, A. Astrocytes potentiate transmitter release at single hippocampal synapses. **Science**, v. 317, p. 1083–1086, 2007.

PETERS, M.; LÜTKEFELS, E.; HECKEROTH, A. R.; SCHARES, G. Immunohistochemical and ultrastructural evidence for *Neospora caninum* tissue cysts in skeletal muscles of naturally infected dogs and cattle. **International Journal for Parasitology**, v. 31, p. 1144-1148, 2001a.

PETERS, M.; WOHLSEIN, P.; KNIERIEM, A.; SCHARES, G. *Neospora caninum* infection associated with stillbirths in captive antelopes (*Tragelaphus imberbis*). **Vet Parasitol**, v. 97, n. 2, p. 153-157, 2001b.

PRAKASH, A.; MEDHI, B.; AVTI, P. K.; SAIKIA U. N.; PANDHI P.; KHANDUJA K. L. Effect of different doses of manuka Honey in experimentally induced inflammatory bowel disease in rats. **Phytotherapy research**, v. 22, p. 1511-1519, 2008.

ROBERFROID, M. B. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 71, suppl., p. 1682S-1687S, 2000.

SANGSTER, C.; BRYANT, B.; CAMPBELL-WARD, M.; KING, J. S.; SLAPETA, J. Neosporosis in an aborted southern white rhinoceros (*Ceratotherium simum simum*) fetus. **J. Zoo Wildlife Med.**, v. 41, p. 725–728, 2010.

SCHARS, G.; BARWALD, A.; STAUBACH, C.; SONDGEN, P.; RAUSER, M.; SCHRODER, R.; PETERS, M.; WURM, R.; SELHORST, T.; CONRATHS, F. J. p38-avidity-ELISA: Examination of herds experiencing epidemic or endemic *Neospora caninum* associated bovine abortion. **Veterinary Parasitology**, v. 106, p. 293-305, 2002.

SHAN, N. P. Functional foods from probiotics and prebiotics. **Food Technol.**, v. 55, n. 11, p. 46-56, 2001.

SILVEIRA, F. A.; MELO, G. A. R.; ALMEIDA, E. A. B.. **Abelhas brasileiras: sistemática e identificação**. Belo Horizonte: Fundação Araucária, 2002. 253p.

SNOW, M. J.; MANLEY-HARRIS, M. On the nature of non-peroxide antibacterial activity in New Zealand manuka honey. **Food Chem.**, v. 84, n. 11, p. 145-147, 2004.

SOLDATI, S.; KIUPEL, M.; WISE, A.; MAES, R.; BOTTERON, C.; ROBERT, N. Meningoencephalomyelitis caused by *Neospora caninum* in a juvenile fallow deer (*Dama dama*). **J Vet Med.**, .v. 51, n. 6, p. 280-283, 2004.

SOUZA, B. A. Meliponicultura tradicional e racional. In: VIT, P.; SOUZA, B.A. (Org.). **Evaluación sensorial de miel de abejas sin aguijón**. Mérida: APIBA; CDCHT; Universidad de Los Andes. p. 17-24, 2007.

SPEER, C. A.; DUBEY, J. P.; McALLISTER, M. M.; BLIXT, J. A. Comparative ultrastructure of tachyzoites, bradyzoites, and tissue cysts of *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii*. **Int J Parasitol.**, .v. 29, n. 10, p. 1509-1519, 1999.

STIPURSKY, J.; SPOHR, T. C. L. de S. e; SOUSA, V. O.; GOMES, F. C. A. Neuron–Astroglial Interactions in Cell-Fate Commitment and Maturation in the Central Nervous System. **Neurochem Res.**, Published on line: 22 mai 2012. 17p.

STREIT, W. J.; WALTER, S. A.; PENNELL, N. A. Reactive microgliosis. **Prog. Neurobiol.**, v. 57, p. 563–581, 1999.

TONKS, A.; COOPER, R. A.; PRICE, A. J.; MOLAN, P. C.; JONES, K. P. Stimulation of TNF- α release in monocytes by honey. **Cytokine**, v. 14, n. 4, p. 240-242, 2001.

TONKS, A. J.; COOPER, R. A.; JONES, K. P.; BLAIR, S.; PARTON, J.; TONKS A. Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. **Cytokine**, v. 21, p. 242-247, 2003.

TONKS, A. J.; DUDLEY, E.; PORTER, N. G.; PARTON, J.; BRAZIER, J.; SMITH, E. L.; TONKS, A. A 5.8-kDa component of manuka honey stimulates immune cells via TLR4. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 82, p. 1147-1155, 2007.

VIANNA, M. C. B.; SREEKUMAR, C.; MISKA, K. B.; HILL, D. E.; DUBEY, J. P. Isolation of *Neospora caninum* from naturally infected white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). **Vet Parasitol.**, v. 129, n. 3-4, p. 253-257, 2005.

VILHARDT, F. Microglia: phagocyte and glia cell. **Int J Biochem Cell Biol.**, v. 37, p. 17-21, 2005.

VITALIANO, S. N.; SILVA, D. A. O.; MINEO, T. W. P.; FERREIRA, R. A.; BEVILACQUA, E.; MINEO, J. R. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* in captive maned wolves (*Chrysocyon brachyurus*) from southeastern and Midwestern regions of Brazil. **Vet Parasitol.**, v. 122, n. 4, p. 253-260, 2004.

WAKE, H.; MOORHOUSE, A. J.; NABEKURA, J. Functions of microglia in the central nervous system – beyond the immune response. **Neuron Glia Biology**, p. 1-7, 2012.

WOODS, L. W.; ANDERSON, M. L.; SWIFT, P. K.; SVERLOW, K. W. Systemic neosporosis in a California black-tailed deer (*Odocoileus hemionus columbianus*). **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 6, p. 508-510, 1994.

YAI, L. E. O.; RAGOZO, A. M. A.; CAÑÓN-FRANCO, W. A.; DUBEY, J. P.; GENNARI, S. M. Occurrence of *Neospora caninum* antibodies in capybaras (*Hydrochaeris hydrochaeris*) from São Paulo State, Brazil. **Journal of Parasitology**, v. 94, n. 3, p. 766, 2008.

HEAD ORGANIZER

Dariane Cristina Catapan: Possui Doutorado em Ciência Animal pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), mestrado em Ciência Animal pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), especialização em Gestão Ambiental e Desenvolvimento Sustentável pela Faculdade de Tecnologia Internacional (FATEC), graduação em Medicina Veterinária pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) e Bacharelado em Administração pela Universidade Paulista (UNIP). Foi professora e coordenadora de curso na Faculdade da Indústria. Atualmente é Avaliadora do Sistema Nacional de Avaliação da Educação Superior (BASIS) do Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira (INEP/MEC), Brasil, e Editora-chefe da Brazilian Journal of Animal and Environment Research (BJAER) e Latin American Publicações Ltda.

Agência Brasileira ISBN
ISBN: 978-65-85645-07-2