

SANITÀ

Toxoplasmosi e *animal hoarding*


 FRANCESCA BELLINI¹, ALESSIA LIVERINI²
¹ Medico veterinario, ASL Roma1

² Medico veterinario, ASL Roma4

T*oxoplasma gondii* è un protozoo appartenente al subphylum *Apicomplexa*, il cui nome deriva dal latino *apex* (sommità) e *complexus* (proteso), ossia dotato di complesso apicale – una struttura cellulare costituita da un conoide di natura microtubulare e vescicole che liberano enzimi litici – mediante la quale si introduce all'interno delle cellule degli animali ospiti. Questo protozoo si riproduce sessualmente nei gatti (ritenuti erroneamente per questo motivo i responsabili dell'infezione) e nei felidi selvatici (ospiti definitivi) e asessualmente in mammiferi e uccelli (ospiti intermedi) [33]. È un parassita neurotrofico che infetta un terzo della popolazione umana mondiale, sia nei Paesi civilizzati sia in quelli in via di sviluppo, manifestando, nei mammiferi a sangue caldo, uno spiccato tropismo per determinati organi e tessuti, inclusi cervello, occhi e testicoli [51].

L'infezione

Nell'uomo è dovuta principalmente al consumo di carne cruda o poco cotta contenente cisti tissutali (bradizoiti) o al

consumo di frutta e verdura non lavate o di acqua potabile, contaminate da oocisti sporulate. Inoltre, il trapianto di organi, le trasfusioni di sangue, come anche la trasmissione verticale dalla madre al feto durante la gravidanza, rappresentano altre cause di trasmissione del *T. gondii* [3, 5]. I gatti contraggono il *T. gondii* mangiando roditori, uccelli e altri mammiferi infetti. Le stime suggeriscono che circa il 40% dei gatti negli Stati Uniti sia infetto; la maggior parte non mostra alcun sintomo, ma il parassita può provocare ittero o cecità e, se si diffonde al sistema nervoso, può causare cambiamenti della personalità, come ad esempio, eccessiva affettuosità o pianti atipici [4, 52]. Nelle prime settimane dopo l'infezione, un gatto può eliminare ogni giorno milioni di oocisti immature con le feci [62]. Addirittura un solo gatto è in grado di eliminare fino a 100 milioni di oocisti che, a contatto con l'ambiente esterno, riusciranno a sporulare, divenendo infette [21].

Nel topo, cambiamenti comportamentali

Se un topo ingerisce accidentalmente le oocisti mature,

queste invaderanno i suoi tessuti, incistandovisi, sotto forma di bradizoiti. Se il topo infetto viene predato da un gatto sano, nell'intestino del felino le cisti si attivano, i parassiti si riproducono sessualmente e il gatto inizierà a eliminare con le feci le oocisti immature, completando il ciclo. *Toxoplasma* sembra ridurre la paura innata dei topi nei confronti dei felini. Infatti, i roditori infetti reagiscono con maggior lentezza e non evitano più le aree in cui vivono i gatti, anzi, vengono attratti dall'odore dell'urina dei felini, divenendone facile preda [5]. Questi cambiamenti comportamentali si verificano a causa del rimodellamento epigenetico che avviene nei neuroni e nelle regioni del cervello normalmente associati all'avversione ai predatori, come l'amigdala mediale e gli astrociti corticali, e si traducono rendendo i roditori maggiormente suscettibili agli attacchi dei predatori felini [38]. Ciò aiuta il parassita a completare il proprio ciclo vitale.

Nell'uomo

Nelle persone immunocompetenti, il *T. gondii* presenta un'infezione generalmente asintomatica o con una sintomatologia lieve, simile all'influenza. Invece, i pazienti immunocompromessi possono manifestare gravi complicazioni cliniche, come corioretinite, uveite, encefalite e polmonite [43]. La toxoplasmosi è responsabile anche di sintomi psicotici e cambiamenti della personalità degli individui [28, 29, 30, 48]. Infatti, il *T. gondii* ha un tropismo specifico per il tessuto cerebrale, dove i tachizoiti possono invadere microglia, astrociti e neuroni e comportarvi lo sviluppo di cisti. La notevole produzione di neurotrasmettitori, come la dopamina, dovuta a infezione da *T. gondii*, induce l'aumento della produzione di bradizoiti e la distruzione delle pareti cistiche, che possono essere ritenute responsabili dei cambiamenti comportamentali [2, 23, 60]. È interessante notare che l'attività della dopamina negli esseri umani può anche essere associata alla "ricerca di novità" [8]. Il parassita può rallentare le reazioni e diminuire la concentrazione, il che può spiegare perché le persone che hanno contratto il *Toxoplasma*, mostrano una probabilità tre volte maggiore di subire incidenti stradali [46].

Una ricerca pubblicata recentemente su *Nature* ha dimostrato che il sistema immunitario riveste un ruolo anche nel controllo del comportamento sociale [26]. Infatti, l'interferone gamma (IFN γ), che è una proteina omodimerica appartenente alle citochine di tipo II, viene prodotto in risposta a uno stimolo infettivo e attiva i macrofagi che uccidono i microrganismi fagocitati [1]. In particolare, esso agisce su un gene delle cellule, localizzato sul cromosoma 21, in grado di sintetizzare proteine antivirali che inibiscono la replicazione del virus all'interno della cellula e, a seconda delle condizioni in cui si trovano ad agire, queste molecole possono amplificare o sopprimere la risposta immunitaria. Il maggior rilascio di IFN γ a livello

cerebrale agisce anche inibendo l'attivazione dei neuroni nella corteccia prefrontale, regione coinvolta nel comportamento sociale nei topi e negli esseri umani. Quando la corteccia prefrontale è iperattivata, i topi diventano meno socievoli [59].

Recenti studi hanno esaminato la relazione esistente tra infezione da *T. gondii* e vari disturbi della sfera psichiatrica [27, 31], come il disturbo ossessivo compulsivo (DOC) [6], il disturbo bipolare [14], la schizofrenia [37, 51], l'epilessia [22, 36], la depressione [14, 39, 65] e il disturbo da accumulo di animali (AHD) [57]. I risultati di queste ricerche hanno dimostrato che la toxoplasmosi rappresenta un fattore predisponente al DOC, al disturbo bipolare, alla schizofrenia, all'epilessia, ma non alla depressione [5, 62]. L'aumento del rischio dell'uomo di contrarre tale zoonosi presenta differenze geografiche, infatti può essere associato a fattori climatici, ma anche socio-economici e culturali, quali il basso reddito e gli scarsi livelli di istruzione e informazione [19, 20]. Gli studi condotti nei paesi dell'America Latina, in particolare in Brasile, hanno dimostrato tassi di sieropositività significativamente elevati [49], specialmente nelle donne in gravidanza, con variazioni tra i diversi stati e regioni, che vanno dal 97,4% nella regione centro-occidentale nel Mato Grosso [32], al 32,4% nella regione sudorientale, dal 63,7% [50] a San Paolo, al 36,0% nel Minas Gerais [41].

Il ruolo del cane

I cani possono fungere da ospiti intermedi del *Toxoplasma gondii*, essendo in grado di albergare cisti tissutali. Pertanto, sono state effettuate ricerche per verificare se i cani potessero trasmettere meccanicamente questo parassita all'uomo, tuttavia la loro importanza come serbatoi per l'infezione umana risulta trascurabile. Invece, il loro impatto sulla salute dell'uomo potrebbe essere dovuto al ruolo che svolgono nella contaminazione dell'ambiente domestico, favorendo in tal modo l'esposizione delle persone all'infezione da *T. gondii*. Sono stati quindi condotti esperimenti per verificare la possibile circolazione del parassita tra la popolazione di cani che vive in stretto contatto con gli esseri umani e l'uomo. Nel primo caso, i cani sono stati infettati sperimentalmente mediante l'ingestione di oocisti sporulate di *T. gondii* e le loro feci presentavano le oocisti sporulate, vitali, fino a 2 giorni dopo l'inoculazione.

Nel secondo esperimento, sono state posizionate oocisti non sporulate sulla loro cute e sul loro pelo ed è stato riscontrato che non sono maturate. I cani si sono infettati, ma non hanno manifestato sintomi clinici di toxoplasmosi. I risultati di questo studio supportano l'ipotesi che i cani possono essere vettori meccanici nella trasmissione di *T. gondii* all'uomo [40]. Considerato che il *Toxoplasma gondii* non svolge il suo ciclo enteroepiteliale nei cani [40, 45] e che la maggior parte dei paesi sviluppati non li consuma

come fonte di cibo, i cani, in quanto carnivori e predatori, seppur in assenza di sintomatologia clinica, mostrano spesso positività al *T. gondii*, tuttavia non ricoprono un ruolo chiave nella diffusione dell'infezione.

L'animal hoarding, un soggetto a rischio

Le condizioni igieniche assai precarie degli accaparratori di animali e il contatto molto stretto e promiscuo con i cani, indurrebbe a pensare ad un'esposizione ambientale umana al *T. gondii* [44].

Uno studio

Recentemente in Brasile, è stato condotto uno studio per valutare la sieroprevalenza di anticorpi di *T. gondii* negli individui affetti da disturbo da accumulo di animali (AHD) e nei loro cani nella città di Curitiba, capitale dello Stato del Paraná. Curitiba, che conta circa 1,9 milioni di abitanti, ha una temperatura media annua di 16,5 °C e

un clima subtropicale, è stata considerata la città brasiliana che offre la migliore qualità della vita in termini di sostenibilità e benessere. A titolo informativo, in Brasile, i cani presentano una sieroprevalenza assai variabile, che va dal 9,54% nel Pernambuco [18] all'88,5% nel Mato Grosso [56].

Metodo di raccolta dati

Tale studio ha confermato almeno 65 casi di accaparramento di animali e in 40 di questi – i soli ad aver consentito l'accesso all'interno delle case – erano presenti 724 cani [10]. Dal 2017 al 2019, sono stati visitati a domicilio tutti i cani precedentemente identificati, con lo scopo di raccogliere da essi il maggior numero possibile di campioni di sangue. Presso le stesse famiglie, è stata effettuata la visita alle persone, per raccogliere i loro campioni ematici, con l'ausilio di infermieri professionali.

Ai fini statistici, indipendentemente dal periodo di esposizione alle stesse condizioni igienico-sanitarie prima del



Le condizioni igieniche assai precarie degli accaparratori di animali e il contatto molto stretto e promiscuo con i cani, indurrebbe a pensare ad un'esposizione ambientale umana al *T. gondii*

campionamento, le persone e i cani che condividono lo stesso ambiente domestico, sono stati considerati rispettivamente come individui con disturbo da accumulo di animali (AHD) e animali vittime di accumulo [47].

Per gli individui affetti da AHD, i dati epidemiologici sono stati ottenuti mediante la somministrazione di un questionario, teso a valutare l'esposizione al *T. gondii* delle persone e dei loro cani. Sono stati raccolti e analizzati anche i dati relativi all'ambiente. Le domande del questionario erano basate sull'autovalutazione individuale e sull'ispezione visiva dell'ambiente domestico di coloro che hanno permesso l'accesso all'interno dell'abitazione e che si sono sottoposti, insieme ai propri cani, al prelievo di sangue.

Per indagare sull'esposizione individuale degli accumulatori al *T. gondii* sono state prese in considerazione diverse variabili, tra cui l'abitudine di mangiare carne cruda o poco cotta, l'utilizzo di guanti per raccogliere le feci degli animali, la concomitanza di accumulo di gatti e oggetti. Per quanto riguarda i cani vittime di accumulo, le variabili investigate includevano l'ambiente di vita, le tipologie di alimenti consumati e il luogo di alimentazione. In merito alle condizioni domestiche, le variabili indagate consideravano l'accaparramento di gatti, l'accumulo di oggetti, l'orto, la fogna a cielo aperto, la presenza di un ruscello vicino alla casa, il pavimento imbrattato di feci, i resti di cibo e la spazzatura nel cortile. Inoltre, sono state studiate le caratteristiche della casa, del cortile e le condizioni igienicosanitarie del luogo di preparazione del cibo. Sono stati testati i campioni di siero per la ricerca di IgG specifiche per *T. gondii* mediante il test di Immunofluorescenza indiretta (IFAT) [20].

L'analisi dei dati

Sono stati analizzati i dati epidemiologici e le frequenze utilizzando tre variabili dipendenti per ottenere analisi statistiche: a) famiglie valutate completamente (ossia casi in cui sono stati campionati sia le persone sia i cani); b) cani vittime di accumulo; c) individui AHD. Per ogni variabile dipendente, dal questionario epidemiologico sono state selezionate altre variabili indipendenti al fine di valutare l'associazione tra sieropositività e *T. gondii*.

I risultati

Le condizioni sanitarie precarie date da un eccesso di spazzatura e di sporcizia (feci, urina, secrezioni, residui di cibo) e il comportamento da accaparratore di animali, farebbero pensare a un ambiente favorevole alla sporulazione e alla diffusione di oocisti vitali del parassita, esponendo al rischio di *T. gondii* le persone e gli animali della famiglia [20].

Inaspettatamente, in questo studio non è stata osservata alcuna associazione significativa tra la sieroprevalenza di *T. gondii* e tutte le variabili relative alle cattive condizioni igieniche (accumulo di oggetti, fognature a cielo aperto,

presenza di feci e resti di cibo sul pavimento, condizioni del luogo di preparazione del cibo, caratteristiche della casa e del cortile e spazzatura nel cortile) [13, 61].

Analisi dei dati

Nonostante i gatti rappresentino l'ospite definitivo principale del *T. gondii* ed eliminino milioni di oocisti immature con le loro feci che resistono nell'ambiente [12], comportando una contaminazione ambientale nelle aree urbane [64], l'associazione tra la presenza dei gatti e la sieropositività per *T. gondii* negli esseri umani e nei cani rimane controversa: alcuni studi hanno dimostrato una significativa associazione tra la presenza di gatti e il rischio di infezione negli esseri umani [13] e nei cani [55], mentre altri studi non hanno confermato tale associazione [42, 50, 54, 56], specificatamente quando si considerano famiglie e gruppi di individui affetti da AHD. Inoltre, la gestione responsabile dei gatti in ambito domestico è associata a una bassa sieroprevalenza dell'infezione da toxoplasmosi, probabilmente per le adeguate abitudini alimentari e il limitato accesso all'esterno [15], che contribuisce anche ad avere una bassa contaminazione ambientale locale. Questi risultati potrebbero spiegare la bassa carica protozoaria nelle famiglie intervistate in questo studio condotto a Panará, consolidando la teoria della concorrenza di diversi fattori influenti per *T. gondii* [61], oltre alla presenza di gatti e alle cattive condizioni igieniche ambientali.

La frequenza di *T. gondii* negli individui affetti da AHD indagati (36,84%) era tra le più basse rispetto all'intervallo della popolazione umana totale del Brasile (dal 32,4% [32] al 97,4%) [56], benché significativamente più alta della frequenza trovata nei loro cani (7,95%). Sicuramente l'analisi di un ridotto numero di campioni umani potrebbe aver contribuito a ottenere una bassa frequenza. Discrepanze simili tra popolazioni sane di persone e cani sono state precedentemente segnalate in altre città brasiliane [20, 56], probabilmente dovute alle diverse abitudini alimentari poiché la toxoplasmosi è stata principalmente considerata una zoonosi di origine alimentare [20, 63].

Sebbene indagini precedenti abbiano dimostrato che il disordine e le cattive condizioni igieniche frequentemente riscontrati nelle famiglie affette da AHD possano influire negativamente sulle attività quotidiane, come la preparazione del cibo [35, 36, 47], nessuno studio fino ad oggi ha dimostrato un impatto zoonotico nei casi di accumulo. Molto probabilmente perché le persone con AHD solitamente si nutrono di cibi precotti, pronti, *fast food* o anche di avanzi (di solito forniti sotto forma di donazioni da parte della comunità), che possono ridurre il rischio di contaminazione da *T. gondii*, invece che di verdure fresche o di carne fresca, considerate tra le principali cause di trasmissione del parassita. Inoltre, non è stata rilevata nessuna associazione significativa tra la sieropositività per *T. gondii* e la loro abitudine di mangiare carne cruda o poco cotta,

probabilmente perché la carne è stata preventivamente congelata a temperatura adeguata, debellando il protozoo. In questo studio la frequenza di anticorpi anti-*T. gondii* nei cani accumulati (7,95%) è risultata inferiore a quella riscontrata nei cani che vivevano in condizioni di maggior contatto affettivo con i proprietari. Ciò è probabilmente imputabile a una carica più bassa di agenti patogeni nella famiglia, a inferiore affettività, oltre al tipo di cibo somministrato ai cani.

Nonostante il valore assoluto della frequenza di sieropositività per *T. gondii* nello studio condotto a Panarà sia basso, comunque era significativamente più alto nei cani alimentati soltanto con mangime commerciale, probabilmente perché di bassa qualità o potenzialmente contaminato durante la conservazione domestica, considerando le cattive condizioni igienico sanitarie, che non sono state oggetto di valutazione in questa indagine e dovrebbero essere ulteriormente studiate.

Conclusioni

La variazione di frequenze di *T. gondii* riportate nei cani del Brasile dal 9,54% [18] all'88,5% [56] possono essere correlate a differenze comportamentali, socioeconomiche, culturali, climatiche e sanitarie tra le diverse regioni brasiliane [11]. Pertanto, i cani possono servire come indicatori ambientali della presenza dei patogeni [7, 53] e delle condizioni ecologiche appropriate per il mantenimento dei parassiti nella popolazione canina e nell'uomo [16, 17]. Infine, la variazione della frequenza sierologica di *T. gondii* degli individui con AHD e dei loro cani conferma l'importanza dell'approccio *One Health* per comprendere meglio l'epidemiologia e l'ecologia di un patogeno [64] di cui devono essere considerati gli aspetti ambientali, animali e umani, in particolare nelle popolazioni maggiormente vulnerabili.

I limiti di questo studio sono l'utilizzo di un numero relativamente basso di campioni umani e in particolare di accumulatori, con i quali è spesso difficile collaborare, che potrebbero aver generato dati insufficienti per rappresentare tutti gli individui con AHD e i loro cani. Inoltre, l'uso di informazioni di auto-segnalazione potrebbe essere stato influenzato da una risposta parziale e da un richiamo errato a causa dell'AHD e di altri possibili disturbi concomitanti. Ancora, la diagnosi sierologica nel presente studio è stata volutamente basata sulla ricerca di IgG, che possono avere una durata di vita relativamente lunga.

Considerato che la toxoplasmosi decorre spesso in modo asintomatico, risulta molto difficile determinare il momento del contagio. Pertanto, le persone testate potrebbero aver contratto l'infezione precedentemente alla condizione di accaparratore. Nonostante tali limitazioni, questo studio ha mostrato risultati originali e importanti sugli individui con AHD, sui cani accumulati e sul loro impatto sulla salute pubblica. Allo stesso

modo, ha evidenziato la mancanza di precedenti rapporti che coinvolgono sia le persone con AHD sia i loro cani, principalmente a causa delle difficoltà di accesso alle famiglie nei Paesi in via di sviluppo, e ulteriori studi dovrebbero essere condotti per stabilire pienamente l'impatto sanitario degli individui con AHD e dei loro animali domestici [9].

Concludendo, i cani sembrano ricoprire un ruolo nell'epidemiologia umana della toxoplasmosi. Tale dato è avvalorato da studi che mostrano l'associazione tra la presenza di cani e un aumento di sieroprevalenza per *T. gondii* nell'uomo [25, 34]. I cani possono rappresentare un serbatoio, vivendo in stretto contatto con le persone e con i gatti. Inoltre, essendo gli animali domestici più diffusi al mondo, riflettono anche l'estensione dell'infezione da *T. gondii* sia nell'ambito casalingo [24] sia a livello ambientale.

Nel presente studio è emerso che, nonostante le scarse condizioni sanitarie, la frequenza degli anticorpi anti-*T. gondii* negli individui con disturbo da accumulo di animali e nei loro cani era inferiore alla popolazione generale, probabilmente a causa del basso carico di protozoi nelle famiglie intervistate. Presumibilmente possono essere ritenuti fattori protettivi nei confronti dell'esposizione umana al *T. gondii* le abitudini alimentari e la condizione di isolamento comunemente osservati negli individui con disturbo da accumulo di animali.

Considerato il ruolo rilevante rivestito dalla temperatura, gli scenari futuri legati ai cambiamenti climatici, insieme alla crescita della popolazione umana, sicuramente porteranno a un aumento inevitabile della probabilità di contaminazione ambientale con oocisti di *T. gondii* [58]. Un incremento della densità di popolazione mondiale comporta un maggior numero di animali, confermando che occorre prestare attenzione alla gestione dei pet. È auspicabile che gli studi effettuati rappresentino uno stimolo per ulteriori ricerche e progetti, da svolgersi anche in altri Paesi del mondo, per conoscere in modo più approfondito il *T. gondii* e, nello specifico, l'associazione tra questo parassita e l'*animal hoarder* e poter in tal modo comprendere il rischio a cui sono esposte le categorie più vulnerabili [12].

Bibliografia

1. Abbas PS, Abul K, Litchman H. Andrew. Cellular and Molecular Immunology NINTH Edition. 2019.
2. American Psychiatric Association, DSM-5 Diagnostic Classification, in Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2013.
3. Arluke A, Frost R. Health implications of animal hoarding: Hoarding of animals research consortium (HARC), Heal. Soc. Work, 2002.
4. August JR, Consultations in feline internal medicine. 2006.
5. Bellini F, Liverini A, Perrone V. Toxoplasmosi: salute unica, medicina unica, Aracne Edi. Roma, 2015.
6. Chegeni TN et al. Relationship between toxoplasmosis

- and obsessive compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis, *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2019; doi: 10.1371/journal.pntd.0007306.
7. Constantino C et al. Inquérito sorológico para *Leishmania* spp., *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi* e *Neospora caninum* em cães comunitários em Curitiba-Paraná, Brasil, *Rev. Bras. Parasitol. Vet.*, 2016; doi: 10.1590/S1984-29612016062.
8. Costa, VD, Tran VL, Turchi J, Averbek BB. Dopamine modulates novelty seeking behavior during decision making, *Behav. Neurosci.*, 2014; doi: 10.1037/a0037128.
9. da Cunha GR et al. Spatial serosurvey of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in individuals with animal hoarding disorder and their dogs in Southern Brazil, *PLoS One*, 2020; doi: 10.1371/journal.pone.0233305.
10. da Cunha GR et al., Frequency and spatial distribution of animal and object hoarder behavior in Curitiba, Paraná State, Brazil, *Cad. Saude Publica*; 2017, doi: 10.1590/0102-311x00001316.
11. da Silva RC, de Lima VY, Tanaka EM, da Silva AV, de Souza LC, Langoni H, Risk factors and presence of antibodies to *Toxoplasma gondii* in dogs from the coast of São Paulo State, Brazil, *Pesqui. Vet. Bras.*, 2010; doi: 10.1590/s0100-736x2010000200011.
12. Dabritz HA, Conrad PA. Cats and toxoplasma: Implications for public health, *Zoonoses and Public Health*. 2010; doi: 10.1111/j.1863-2378.2009.01273.x.
13. De Almeida Aloise D et al. Seroprevalence And Risk Factors For Human Toxoplasmosis In Northeastern Brazil, *Rev. Patol. Trop.*, 2018; doi: 10.5216/rpt.v46i4.51013.
14. de Barros JLV et al. Is there any association between *Toxoplasma gondii* infection and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis, *J. Affect. Disord.*, 2017; doi: 10.1016/j.jad.2016.11.016.
15. de Cruz MA, Ullmann LS, Montaña PY, Hoffmann JL, Langoni H, Biondo AW. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection in cats from Curitiba, Paraná, Brazil, *Rev. Bras. Parasitol. Vet.*, 2011; doi: 10.1590/s1984-29612011000300016.
16. de Paula Dreer M et al. Toxoplasmosis, leptospirosis and brucellosis in stray dogs housed at the shelter in Umuarama municipality, Paraná, Brazil, *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.*, 2013; doi: 10.1186/1678-9199-19-23.
17. de Seabra NM, Pereira VF, Kuwassaki MV, Benassi JC, de S. Oliveira TMF. *Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum* and *Leishmania* spp. serology and *Leishmania* spp. PCR in dogs from Pirassununga, SP, *Rev. Bras. Parasitol. Veterinária*, 2015; doi: 10.1590/s1984-29612015046.
18. de Souza IB et al. Seroprevalence of *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii* in dogs from an urban area of north-eastern Brazil: A spatial approach, *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 2019; doi: 10.1590/0037-8682-0440-2018.
19. Dias RCF et al. Fatores associados à infecção por *Toxoplasma gondii* em gestantes atendidas nas Unidades Básicas de Saúde do Município de Rolândia, Paraná, Brasil, *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, 2011; doi: 10.1590/S0036-46652011000400002.
20. do A, Benitez N, et al. Spatial and simultaneous representative seroprevalence of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in owners and their domiciled dogs in a major city of southern Brazil, *PLoS One*, 2017; doi: 10.1371/journal.pone.0180906.
21. Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts, *Clinical Microbiology Reviews*. 1998, doi: 10.1128/cmr.11.2.267.
22. E. B. Ngoungou, D. Bhalla, A. Nzoghe, M. L. Dardé, and P. M. Preux, “Toxoplasmosis and Epilepsy — Systematic Review and Meta Analysis,” *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2015; doi: 10.1371/journal.pntd.0003525.
23. Earle WJ. DSM-5, *Philos. Forum*, 2014; doi: 10.1111/phil.12034.
24. Esch KJ, Petersen CA. Transmission and epidemiology of zoonotic protozoal diseases of companion animals. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2013; doi: 10.1128/CMR.00067-12.
25. Etheredge GD, Michael G, Muehlenbein MP, Frenkel JK. The roles of cats and dogs in the transmission of *Toxoplasma* infection in Kuna and Embera children in eastern Panama, *Rev. Panam. Salud Publica/Pan Am. J. Public Heal.*, 2004; doi: 10.1590/S1020-49892004000900004.
26. Filiano AJ et al. Unexpected role of interferon- γ 3 in regulating neuronal connectivity and social behaviour, *Nature*, 2016, doi: 10.1038/nature18626.
27. Flegr J Escudero DQ. Impaired health status and increased incidence of diseases in *Toxoplasma*-seropositive subjects - An explorative cross-sectional study, *Parasitology*, 2016; doi: 10.1017/S0031182016001785.
28. Flegr J, Hrdy I. “Influence of chronic toxoplasmosis on some human personality factors,” *Folia Parasitol. (Praha)*, 1994.
29. Flegr J, Kodym P, Tolarová V. Correlation of duration of latent *Toxoplasma gondii* infection with personality changes in women, *Biol. Psychol.*, 2000; doi: 10.1016/S0301-0511(00)00034-X.
30. Flegr J, Zitková Š, Kodym P, Frynta D. Induction of changes in human behaviour by the parasitic protozoan *Toxoplasma gondii*, *Parasitology*, 1996; doi: 10.1017/s0031182000066269.
31. Fond G et al. *Toxoplasma gondii*: a potential role in the genesis of psychiatric disorders, *Encephale*, 2013.
32. Francisco FDM, De Souza SLP, Gennari MS, Pinheiro SR, Muradian V, Soares RM. Seroprevalence of toxoplasmosis in a low-income community in the São Paulo municipality, SP, Brazil, *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, 2006, doi: 10.1590/S0036-46652006000300009.
33. Frenkel JF, Dubey JP, Beattie CP. Toxoplasmosis of Animals and Man,” *J. Parasitol.*, 1989; doi: 10.2307/3283074.
34. Frenkel JK, Lindsay DS, Parker BB, Dobesh M. Dogs as possible mechanical carriers of *Toxoplasma*, and their fur as a source of infection of young children [4], *International Journal of Infectious Diseases*. 2003; doi: 10.1016/S1201-9712(03)90112-3.

35. Frost RO, Patronek G, Arluke A, Steketee G. The hoarding of animals: An update, *Psychiatr. Times*, 2015.
36. Frost, RO, Steketee G, Williams L. Hoarding: A community health problem, *Heal. Soc. Care Community*, 2000; doi: 10.1046/j.1365-2524.2000.00245.x.
37. Fuglewicz AJ, Piotrowski P, Stodolak A. Relationship between toxoplasmosis and schizophrenia: A review, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2017, doi: 10.17219/acem/61435.
38. Hari Dass SA, Vyas A. *Toxoplasma gondii* infection reduces predator aversion in rats through epigenetic modulation in the host medial amygdala, *Mol. Ecol.*, 2014; doi: 10.1111/mec.12888.
39. Kar N, Misra B, *Toxoplasma* seropositivity and depression: A case report, *BMC Psychiatry*, 2004; doi: 10.1186/1471-244X-4-1.
40. Lindsay DS, Dubey JP, Butler JM, Blagburn BL. Mechanical transmission of *Toxoplasma gondii* oocysts by dogs, *Vet. Parasitol.*, 1997; doi: 10.1016/S0304-4017(97)00048-4.
41. Maia LP, Gómez-Hernández C, de Oliveira KR, Nomeline QSS, de M FL Aidar, and Ferreira GLS. Soroprevalencia De Toxoplasmose Na Região Do Pontal Do Triangulo Mineiro, Minas Gerais, Brasil,” *Rev. Patol. Trop.*, 2012; doi: 10.5216/rpt.v41i4.21707.
42. Mareze M et al. Socioeconomic vulnerability associated to *Toxoplasma gondii* exposure in southern Brazil, *PLoS One*, 2019; doi: 10.1371/journal.pone.0212375.
43. McAuley JB, Congenital toxoplasmosis, *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.*, 2014; doi: 10.1093/jpids/piu077.
44. Meireles LR, Galisteo AJ, Pompeu E, Andrade HF. *Toxoplasma gondii* spreading in an urban area evaluated by seroprevalence in free-living cats and dogs. *Trop. Med. Int. Heal.*, 2004; doi: 10.1111/j.1365-3156.2004.01280.x.
45. Miller NL, Frenkel JK, Dubey JP. Oral infections with *Toxoplasma* cysts and oocysts in felines, other mammals, and in birds., *J. Parasitol.*; 1972, doi: 10.2307/3286588.
46. Milne G et al. Infectious Causation of Abnormal Host Behavior: *Toxoplasma gondii* and Its Potential Association With Dopey Fox Syndrome, *Front. Psychiatry*, 2020; doi: 10.3389/fpsy.2020.513536.
47. Nathanson JN. Animal hoarding: Slipping into the darkness of comorbid animal and self-neglect, *J. Elder Abus. Negl.*, 2009; doi: 10.1080/08946560903004839.
48. Novotná M et al. Probable neuroimmunological link between *Toxoplasma* and cytomegalovirus infections and personality changes in the human host, *BMC Infect. Dis.*, 2005; doi: 10.1186/1471-2334-5-54.
49. Pappas G, Roussos N, Falagas ME. Toxoplasmosis snapshots: Global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis, *Int. J. Parasitol.*, 2009; doi: 10.1016/j.ijpara.2009.04.003.
50. Passos ADC et al. Prevalence and risk factors of toxoplasmosis among adults in a small Brazilian city, *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 2018; doi: 10.1590/0037-8682-0214-2017.
51. PatronekGJ. Hoarding of animals: An under-recognized public health problem in a difficult-to-study population, *Public Health Rep.*, 1999; doi: 10.1093/phr/114.1.81.
52. Pfohl JC, Dewey CW. Intracranial *Toxoplasma gondii* granuloma in a cat, *J. Feline Med. Surg.*, 2005;doi: 10.1016/j.jfms.2005.03.004.
53. Pinto-Ferreira F et al. Epidemiological relevance of dogs for the prevention of *Toxoplasma gondii*, *neospora caninum* and *leptospira* spp, *Rev. Bras. Parasitol. Vet.*, 2019; doi: 10.1590/s1984-29612019043.
54. Raimundo JM et al. *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* in dogs from the state of Tocantins: serology and associated factors, *Rev. Bras. Parasitol. Veterinária*, 2015; doi: 10.1590/s1984-29612015068.
55. Rodrigues JY, do A., de Almeida BPF, Boa Sorte E da C, Gasparetto ND, da Cruz FACS, Sousa VRF. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in dogs of riverside communities of Mato Grosso Pantanal, Brazil, *Rev. Bras. Parasitol. Veterinária*, 2016, doi: 10.1590/s1984-29612016067.
56. Santos TR et al. Prevalence of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in dairy cattle, dogs, and humans from the Jauru micro-region, Mato Grosso state, Brazil, *Vet. Parasitol.*, 2009; doi: 10.1016/j.vetpar.2009.01.017.
57. Severance EG et al. *Toxoplasma gondii*. A Gastrointestinal Pathogen Associated with Human Brain Diseases, in *International Review of Neurobiology*, 2016.
58. Shapiro K. Climate and coastal habitat change: A recipe for a dirtier ocean, *Marine Pollution Bulletin*. 2012; doi: 10.1016/j.marpolbul.2012.01.040.
59. Singh DK, Hari Dass SA, Abdulai-Saiku S, Vyas A. Testosterone Acts Within the Medial Amygdala of Rats to Reduce Innate Fear to Predator Odor Akin to the Effects of *Toxoplasma gondii* Infection, *Front. Psychiatry*, 2020; doi: 10.3389/fpsy.2020.00630.
60. Svanberg I, Arluke A. The Swedish swan lady: Reaction to an apparent animal hoarding case, *Society and Animals*. 2016; doi: 10.1163/15685306-12341388.
61. Tenter AM, Heckerroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: From animals to humans, *Int. J. Parasitol.*, 2000; doi: 10.1016/S0020-7519(00)00124-7.
62. Underwood E. Reality check: Can cat poop cause mental illness?, *Science (80-.)*, 2019; doi: 10.1126/science.aax0169.
63. Vaillant V et al., “Foodborne infections in France,” *Foodborne Pathog. Dis.*, 2005; doi: 10.1089/fpd.2005.2.221.
64. VanWormer E, Fritz H, Shapiro K, Mazet JAK, Conrad PA. Molecules to modeling: *Toxoplasma gondii* oocysts at the human-animal-environment interface, *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 2013; doi: 10.1016/j.cimid.2012.10.006.
65. Worth D, Beck AM, Multiple ownership of animals in New York City., *Trans. Stud. Coll. Physicians Phila.*, 1981.