

Toxoplasmosse Gondii

Introdução:

É um protozoário de distribuição geográfica mundial, com alta prevalência sorológica, podendo atingir mais de 60% da população em determinados países; no entanto, os casos de doença clínica são menos frequentes (Nicole Manceaux, 1909).

A forma mais grave é encontrada em crianças recém-nascidas, sendo caracterizada por encefalite, icterícia, urticária e hepatomegalia, geralmente associada com coriorrenite, hidrocefalia e microcefalia, com altas taxas de morbidade e mortalidade.

T.gondii vem apresentando quadro de evolução em indivíduos com o sistema imuni severamente comprometido, causando encefalite, renite ou doença disseminativa. Os grupos de risco são: receptores de órgãos, indivíduos em tratamento quimioterápico e aqueles infectados com HIV.

Classificação Taxonômica:

Reino: Protozoa, **Filo:** Apicomplexa, **Classe:** Sporozoea, **Família:** Sarcocystidae.

O que é?

É uma zoonose, e a infecção é muito frequente em várias espécies de animais: mamíferos (principalmente carneiros, cobra e porco) e aves. O gato e outros felídeos são os hospedeiros definitivos e o homem e os outros animais são os hospedeiros intermediários.

Morfologia e Hábitat

T.gondii pode ser encontrado em vários tecidos e células (exceto hemácias) e líquidos orgânicos (saliva, leite, esperma, líquido peritonial).

Os felídeos infectados encontram-se as formas do **ciclo sexuado** nas células do epitélio intestinal; e formas do **ciclo assexuado** em outros locais do hospedeiro e também formas de **resistência** no meio externo junto com as fezes desses animais, após completar a fase intestinal.

Sua morfologia é múltipla, dependendo do hábitat e estado evolutivo.

A forma infectante que o parasito apresenta durante o ciclo é:

(Só são visíveis pelo Microscópio Eletrônico).

1-Taquizoítos: Apresenta-se na fase aguda da infecção

2-Bradizoítos: É encontrada em vários tecidos, seria a fase crônica da doença.

3-Esporozoítos: Forma de resistência

1-Taquizoíto é a forma proliferativa, forma livre ou (trofozoíto). Sua forma grosseira de banana ou meia-lua, com uma das extremidades mais afilada e a outra arredondada .

É uma forma móvel, de multiplicação rápida (endodiogenia). Então pode encontra-se em várias células, como nos líquidos orgânicos, excreções, células hepáticas, pulmonares, nervosas, submucosas e musculares.

São pouco resistentes á ação do suco gástrico no qual são destruídos em pouco tempo.

2-Bradizoíto é encontrada em vários tecidos (musculares esqueléticos e cardíacos, nervoso, retina), geralmente durante a fase crônica da infecção, sendo também denominada cistozoíto. Ele se multiplica lentamente dentro do cisto, por endodiogenia. A parede do cisto é resistente e elástica, que isola os bradizoítos da ação dos mecanismos imunológicos do hospedeiro. Os bradizoítos são resistentes à pepsina do que taquizoítos e podem permanecer viáveis nos tecidos por vários anos.

3-Esporozoítos (oocistos) é a forma de resistência que possui uma parede dupla bastante resistente às condições do meio ambiente. São produzidos nas células intestinais de felídeos não imunes e eliminados imaturos junto com as fezes. Também são esféricos, e após esporulação no meio ambiente contêm dois esporocistos, com quatro esporozoítos cada.

A invasão dessas formas na célula hospedeira envolve a exocitose sucessiva das organelas, micronemas, roptrias e grânulos densos.

São três etapas:

1-Micronemas: Agiriam no reconhecimento e na adesão inicial do parasito aos receptores da superfície adequada da célula hospedeira.

2-Roptrias: Agiria na invasão propriamente dita que seria a internalização do zoíto dentro do vacúolo parasitóforo recém-formado.

3-Grânulos densos: Estariam envolvidos na remodelação do vacúolo parasitóforo como um compartimento metabolicamente ativo para o crescimento do parasito.

Ciclo Biológico

A Fase Assexuada: Encontra-se nos linfonodos e nos tecidos de vários hospedeiros (inclusive gatos e outros felídios). **Os processos da reprodução assexuada são:**

-Endodiogenia: Um taquizoíto presente em uma célula divide o seu núcleo e o seu citoplasma, dentro de sua membrana. Desta forma, a membrana citoplasmática envolve vários taquizoítos-filhos, produzindo por divisões sucessivas, resultando grupos de taquizoítos semelhantes.

-Endopoligenia: Representa o mesmo processo anteriormente descrito, mais rápido e com maior formação de taquizoítos. Seria uma endodiogenia múltipla.

A Fase Coccidiana: Apresenta-se nas células do epitélio intestinal de gatos jovens (e outros felídios) não imunes. **Durante o desenvolvimento desse ciclo ocorre uma fase assexuada (merogonia) e outra sexuada (gamogonia) do parasito.**

O *T.gondii* apresenta um **Ciclo Heteroxeno**, no qual os gatos são os hospedeiros definitivos por possuírem o ciclo coccidiano, apresentando uma fase sexuada dentro do vacúolo parasitóforo do citoplasma, isso nas células epiteliais do intestino, e um ciclo assexuado ocorrendo em outros tecidos.

O homem e outros animais (aves) são hospedeiros intermediários possuindo apenas o ciclo assexuado.

O tempo decorrido entre a infecção e o aparecimento de novos oocistos nas fezes dos felídeos (período pré-patente) dependerá da forma do parasito ingerido. Este período será de três dias, quando a infecção ocorrer por cisto, 19 dias ou mais, por taquizoítos e 20 ou mais dias, por oocistos.

Ciclo de vida resumido: no homem e no felídeo

O ciclo de vida do *Toxoplasma gondii* se passa em duas fases distintas: a fase assexuada (nos tecidos de vários hospedeiros, inclusive do gato), e a fase sexuada (no epitélio intestinal de gatos jovens e outros felídeos não imunes). Na fase assexuada, um hospedeiro suscetível (homem, por exemplo) ingeri oocistos ou entra em contato com taquizoítos eliminados na urina, leite, esperma, perdigotos, etc., ou, ainda bradizoítos ou taquizoítos encontrados na carne crua, poderá adquirir o parasito e desenvolver a fase assexuada. As formas que chegarem ao estômago serão destruídas, mas as que penetrarem na mucosa oral ou forem inaladas poderão evoluir, cada esporozoíto ou taquizoíto entrará numa célula e se reproduzirá intensamente (fase proliferativa); romperá a célula, liberando novos taquizoítos, que invadirão novas células. Essa disseminação do parasito no organismo se dá por taquizoítos livres na linfa, no sangue circulando ou, mesmo, por taquizoítos parasitando leucócitos.

Já o ciclo sexuado ocorre somente no epitélio intestinal de gatos ou outro felídeo jovem. São, por isso, considerados hospedeiros definitivos. Assim, um gato jovem e não imune, se infectando oralmente por oocistos, cistos ou taquizoítos, desenvolverá o ciclo sexuado em seu epitélio intestinal. O tempo decorrido dessa infecção até o aparecimento de novos oocistos em suas fezes (período pré-patente) dependerá da forma ingerida. Este período será de 3 a 5 dias, quando a infecção ocorrer por cistos; 5 a 10 por taquizoítos, e 20 a 24 dias para oocistos.

Os esporozoítos ou taquizoítos, ao penetrarem no epitélio intestinal do gato, por um processo de esquizogonia, darão origem a vários merozoítos que, por sua vez, se transformarão em gametas (gametogonia). O macrogameta permanecerá dentro de uma célula epitelial, enquanto que o microgameta sairá de sua célula e irá fecundar o macrogameta, formando o ovo ou zigoto. Esse evoluirá dentro do epitélio, dando origem ao oocisto; depois, a célula epitelial, em alguns dias, se rompe, liberando o oocisto imaturo. Essa forma, através das fezes, alcançará o meio externo e, após um período de cerca de quatro dias, ficará maduro, isto é, apresentará 2 esporocistos e cada um contendo 4 esporozoítos. O gato jovem é capaz de eliminar oocistos durante um mês, aproximadamente, não o fazendo mais depois disto.

Transmissão:

Ocorre através de várias formas do parasito: oocisto em fezes de gato jovens infectados, cistos presentes em carnes, taquizoítos encontrados no leite, saliva, esperma, lambadura ou perdigotos ou ainda, congenitamente.

A transmissão congênita é a mais grave e pode ser:

1-Transplacentária: Quando a gestante adquire a toxoplasmose durante a gravidez (entre o segundo mês e o fim da gestação) e, apresentando a fase aguda da doença, poderão transmitir *T.gondii* ao feto, tendo provavelmente os taquizoítos como formas responsáveis.

2-Rompimento de cisto no endométrio: Apesar do agente apresentar a doença na fase crônica, alguns cistos localizados no endométrio poderiam se romper (distensão mecânica ou ação lítica das vilosidades coriônicas da placenta), liberando os bradizoítos que penetrariam no feto.

3-Taquizoítos livres no líquido amniótico: Os taquizoítos presentes no líquido amniótico atingiriam o feto.

Sintomatologia no homem: fase aguda e fase crônica

Em muitos casos, os sintomas da toxoplasmose podem não se manifestar ou serem confundidos com os de uma gripe e a pessoa nem fica sabendo que se infectou. Em outros, os sintomas incluem febre diária, gânglios intumescidos e espalhados pelo corpo, mas a doença regride em algumas semanas, embora possa voltar se houver queda de resistência porque o *Toxoplasma gondii* não é eliminado do organismo. No entanto, se a imunidade estiver realmente comprometida, como ocorre nos pacientes com AIDS, por exemplo, há um tipo grave de toxoplasmose, a neurotoxoplasmose, que pode ser fatal se não for diagnosticada e tratada adequada e precocemente.

A toxoplasmose crônica provoca retinocoroidite severa; fraqueza muscular, perda de peso, cefaléia e diarreia podem estar presentes. Os sintomas são vagos e indefinidos, e o diagnóstico é difícil.

Imunidade:

Quando um hospedeiro se infecta com o parasito, ocorre a multiplicação na porta de entrada e logo em seguida ocorre a sua disseminação por todo o organismo através das vias sanguínea e linfática. Durante este período, inicia-se a formação de anticorpos específicos e o desenvolvimento de mecanismos imunes celulares que são responsáveis pela destruição dos toquizoítos extracelulares. Como consequência, durante a fase crônica da toxoplasmose, somente os bradizoítos ou taquizoíto intracelulares persistem e são responsáveis pela manutenção de títulos sorológicos que podem durar toda a vida do hospedeiro.

Imunidade Humoral

A pesquisa de **Igm** e **IGA** em recém-nascidos são utilizadas para o diagnóstico de toxoplasmose congênita, pois não atravessam a placenta e quando presentes no soro indicam a produção pelo próprio feto, em resposta a uma infecção pelo *T.gondii*.

Imunidade Celular

No início a infecção de *T.gondii*, os macrófagos englobam os taquizoítos nos fagossomos, onde os parasitos devem se multiplicar. A multiplicação é inibida quando ocorre à fusão entre fagossomos e lisossomos e estes devem ser estimulados pelo **IFN-γ**. Uma vez ativados, os macrófagos inibem ou matam *T.gondii* através da ruptura oxidativa ou por um mecanismo por **L-arginina**. Há, também, alguma evidência surgindo que o fator de necrose tumoral **alfa (TNF-alfa)** deve agir em sinergismo com **IFN-γ** para aperfeiçoar a ativação dos macrófagos.

Os macrófagos e **IFN-γ** são, sem dúvida, importantes na imunidade contra *T.gondii*.

Patogenia:

1) Congênita

Para que se instale uma toxoplasmose congênita é necessário que a mãe esteja na fase aguda da doença ou tenha havido uma reagudização da mesma durante a gravidez. As conseqüências da toxoplasmose materna para o feto dependerão do grau de exposição do feto a toxoplasmas, da virulência da cepa e do período da gestação.

Sabe-se que 40% a 50% dos fetos infectados acabam morrendo.

Períodos de gestação:

Primeiro trimestre – Aborto (dados estatísticos indicam que a frequência de aborto é 10 vezes maior em gestantes com soro positivo do que normais).

Segundo trimestre – Aborto ou nascimento prematuro, podendo a criança apresentar-se normal ou já com anomalias graves, típicas.

Terceiro trimestre – A criança pode nascer normal e apresentar evidência da doença alguns dias, semanas ou meses após o parto. Neste caso, mas em geral há um comprometimento ganglionar generalizado, hepatoesplenomegalia, edema, miocardite, anemia, trombocitopenia e lesão oculares, as quais são patognomônicas.

Outras alterações oculares que podem ocorrer são:

Microftalmia

Nistagmo

Estrabismo

Catarata

Irite

Síndromes causadas pela doença nesse período:

Corirrite (90% dos casos)

Calcificações cerebrais (69%)

Perturbações neurológicas – Retardamento psicomotor (60%)

Alterações do volume craniano-micro ou macrocefalia (50%)

2) Pós – Natal

Dependendo da virulência da cepa, do estado de imunidade da pessoa, a toxoplasmose pós-natal pode apresentar desde casos benignos ou assintomáticos (a grande maioria) até casos de morte. Então, esses dois extremos, há uma variada gama de situações, dependendo da localização do parasito.

2.1-Ganglionar ou Febril Aguda

É mais freqüente, sendo encontrada tanto em crianças como em adultos. Há um comprometimento ganglionar, generalizado ou não, com febre alta. Geralmente é de curso crônico e benigno, podendo às vezes levar a complicações de outros órgãos, inclusive a ocular (uveíte, coriorretinite).

2.2-Ocular

A retinocoroidite está associada à toxoplasmose. Pode ter conseqüência de uma infecção aguda com a presença de taquizoítos ou crônica com a presença de cistos contendo bradizoítos localizados na retina.

A toxoplasmose ocular ativa consiste em um foco coagulativo e necrótico bem definido da retina. Também, pacientes com AIDS podem desenvolver lesões quando infectados pelo parasito e evoluir para uma cegueira parcial ou total ou se curar por cicatrização.

Parece que *T.gondii* alcança a retina através da corrente sanguínea na forma de taquizoíto livres ou taquizoíto residindo dentro de macrófagos circulante, temporariamente seqüestrados para dentro dos capilares da retina.

2.3-Cutânea ou Exantemática

Forma lesões generalizadas na pele. Raramente encontradas e os casos conhecidos foram de evolução rápida e fatal.

2.4-Cerebroespinhal ou Meningoencefálica

É freqüente em pacientes com AIDS, em decorrência da reativação de formas císticas encontradas em indivíduos com infecção latentes. Também, como conseqüência provocarão cefaléia, febre, anomalias focais manifestando paralisia leve até perda da capacidade de coordenação muscular, confusão mental, convulsões, letargias.

2.5-Generalizada

É rara, mas de evolução mortal em indivíduos com resposta imune normal. Em imunodeficientes, têm sido registrados alguns casos de toxoplasmose sistêmica, com comprometimento meningoencefálico, miocárdico, pulmonar, ocular, digestivo e até testicular.

Diagnóstico

Testes Sorológicos ou Imunológicos.

1- Teste do corante ou reação de Sabin Feldman (FSF):

Usado para diagnóstico individual na fase aguda ou crônica da doença.

2- Reação de fixação de complemento (RFC):

É uma reação que apresenta maior sensibilidade na fase aguda da doença.

3- Reações de imunofluorescência indireta (RIF):

É um dos melhores métodos, sensível e seguro, e pode ser usado na fase aguda. Como crônica da doença.

4-Hemaglutinação indireta (HA):

É simples e bastante sensível método de diagnóstico. Porém, inadequado para o diagnóstico precoce, pois não detecta toxoplasmose congênita em recém-nascido.

5-Imunoensaio enzimático ou teste ELISA:

É um dos mais usados para **screening** inicial de toxoplasmose em seres humanos.

6-Imunoblot:

É realizada a eletroforese dos antígenos em gel de poliacrilamida, para a separação dos componentes protéicos os quais são transmitidos para um papel de nitrocelulose e posteriormente processados contra o soro a ser testado e visualizado através de uma reação específica. (Não é um teste usado rotineiramente).

Os métodos mais usados atualmente é RIF e ELISA.

Epidemiologia

No Brasil, na região Amazônica, ocorre um índice alto de 71% em Manaus (1980) e 67% no Amapá (1963); entre os índios, o índice foi de 52% no Alto Xingu (1966) e 65% em Roraima (1980); no Baixo e Médio São Francisco foi de 37% (1980).

Praticamente todos os mamíferos e aves são suscetíveis, tendo sido assinalados, em nosso meio os seguintes índices de infecção: 23% em suínos, 32% em bovinos, 20% em eqüinos, 38% em muares e 56% em caprinos.

Os gatos têm importância fundamental na toxoplasmose. Quando a doença ocorre em gatos jovens não imunes (primeira infecção), há produção de milhares de oocistos, eliminados nas fezes.

Não se conhece nenhum artrópode transmissor, mas moscas e baratas podem, eventualmente, veicular alguns oocistos nas patas.

Animais silvestres também têm apresentado soro positividade para toxoplasmose: 75% em felídeos, 64% em marsupiais, 63% em primatas, 61% em roedores (Manaus, AM, 1980); 5% em marsupiais (Botucatu, SP).

Profilaxia

- Não se alimentar de leites crus ou carne mal cozida de qualquer animal
- Controlar a população de gatos vadios
- Os criadores de gatos devem mantê-los dentro de casa e alimentá-los com carne cozida ou seca, ou com ração de boa qualidade.
- Incinerar todas as fezes dos gatos
- Proteger as caixas de areia para evitar que os gatos defiquem nesse local
- Exame pré-natal e acompanhamento ganglionar ou com histórico de aborto
- Tratamento com espiramicina das grávidas em fase aguda (Igm ou IGA positivo)

Tratamento

As drogas utilizadas atuam contra as formas proliferativas, mas não contra os cistos. Recomenda-se o tratamento apenas dos casos agudos, da toxoplasmose ocular e dos indivíduos imunodeficientes pelo fato das drogas serem tóxicas em uso prolongado.

Medicamentos:

Daraprim + Fansidar

Cloridrato de clindamicina, sulfato e meticortem

Pirimetamina (Doraprin), sulfadiazina e meticortem (não é usado durante a gravidez).

Azitromicina - apresenta um bom resultado sem causar efeitos colaterais, uma alternativa para aqueles que não toleram terapêutica convencional.

Na toxoplasmose ocular: **meticortem (antiinflamatório) + antiparasitários.**

Tratamento Ocular:

Clindamicina + Sulfadiazina e Meticortem (93%)

Pirimetamina + Sulfadiazina e Meticortem (85%)

Espiramicina + sulfadiazina e Meticortem (65%)

Encefalite em pacientes com AIDS:

Pirimetamina e Sulfadiazina

Pirimetamina e Clindamicina