

MÁRIO MASA HAR SUZUKI

TOXOPLASMOSE NA GESTAÇÃO

PONTAL DO PARANÁ
2005

MÁRIO MASA HAR SUZUKI

TOXOPLASMOSE NA GESTAÇÃO

Monografia apresentada como requisito para o curso de pós graduação em inclusão da Universidade Federal do Paraná – Realizado no Município de Pontal do Paraná

Orientadora: Prof^{fa}: Ma. JOSETH TÂNIA OLIVEIRA JARDIM MARTINS

PONTAL DO PARANÁ
2005

AGRADECIMENTOS

Agradeço de forma especial a minha esposa, que sendo sempre companheira, mais uma vez estendeu sua mão e comigo trilhou mais este caminho, dando apoio nas horas de maior necessidade.

Aos meus familiares e amigos que sempre estiveram presentes e me deram apoio e incentivo nos momentos de dúvidas e dificuldades.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	II
RESUMO	IV
ABSTRACT	V
INTRODUÇÃO	01
ETIOLOGIA	05
CICLO BIOLÓGICO	07
TRANSMISSÃO	10
EPIDEMIOLOGIA	13
IMUNOLOGIA E PATOGÊNESE	15
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	16
DIAGNÓSTICO	20
PROGNÓSTICO	34
PROFILAXIA	36
CONCLUSÃO	37
REFERENCIAS	40

RESUMO

O momento sublime da gestação por sua questão biológica pode ser afetado de forma drástica pela toxoplasmose, doença parasitária que tem como agente causador o *toxoplasma gondii*, um protozoário intracelular, cuja transmissão é feita através das fezes do gato doméstico, em especial, podendo apresentar como hospedeiros intermediários, vários outros animais domésticos como o boi, ovelha, porco, etc., dado o tipo de contágio e os agentes transmissores a Toxoplasmose encontra-se bastante difundida no Brasil. Quando tratamos da toxoplasmose transmitida de mãe para filho durante a gravidez podemos esperar conseqüências graves como: retinocorioidite, calcificações cerebrais, perturbações neurológicas, hidrocéfalo interno, ou microcefalia, com as mais variadas seqüelas que serão responsáveis pela exclusão dos indivíduos do meio social, quando o mesmo sobreviver. Uma vez ocorrida a infecção fetal o prognóstico poderá ser de mortalidade de 3 % (três por cento) a 12 % (doze por cento), independente das manifestações clínicas, não sendo porém a morte o único resultado final da toxoplasmose. A infecção materna durante o primeiro trimestre determina menor comprometimento fetal (15%), porém com mais graves seqüelas (2/3) e maior índice de aborto. A infecção materna após a 24^a semana determina maior comprometimento fetal (30-60%), porém geralmente é sub-clínica no RN - aparecimento de seqüelas do 1o ano até a adolescência podem ocorrer graves seqüelas neurológicas nos sobreviventes, como é o caso do retardamento mental que ocorre em cerca de 85% (oitenta e cinco por cento) dos indivíduos que manifestaram a doença e que foram acompanhados por 04 (quatro) anos ou mais.

ABSTRACT

The sublime moment of the gestation for its biological question can be affected of drastic form for toxoplasmosis, parasitic illness that has as causing agent *Toxoplasma gondii*, an intracellular protozoário, cuja transmission is made through excrements of the domestic cat, in special, being able to present as intermediate hosts, several other domestic animals as the ox, sheep, pig, etc., given the type of contágio and transmitting agents the Toxoplasmosis meets spread out sufficiently in Brazil. When we deal with toxoplasmosis transmitted of mother for son during the pregnancy we can wait serious consequences as: cerebral retinocoroidite, calcificações, neurological disturbances, hidrocefalo internal, or microcefalia, with the most varied sequels that will be responsible for the exclusion of de individuals of the social environment, when the same to survive. An occurred time the fetal infection the prognostic could be of mortality of 3% (three percent) 12% (twelve percent), independent of the clinicas manifestations, not being however the death the only final result of toxoplasmosis the infection maternal during the first trimester determines minor fetal comprometimento (15%), however with more serious sequels (2/3) and greater abortion index. The infection maternal after 24^a week determines greater fetal comprometimento (30%-60%), however generally is sub-clinic in the RN – appearance can occur serous neurological sequels in the survivors, as it is the case of the mental retardation that occurs in about 85% (eighty and five percent) of the individuals that had revealed the illness and they had been folloied per 04 (four) years or more.

1 INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma zoonose causada pelo parasita *Toxoplasma gondii* em indivíduo imunocompetente é geralmente assintomática ou um quadro leve (mononucleose-like). A infecção fetal e em imunodeprimidos pode ter conseqüências graves, tais como: retinocorioidite, calcificações cerebrais, perturbações neurológicas, hidrocéfalo interno, ou microcefalia. Quando atinge os humanos sob a forma de infecção crônica é assintomática. Trata-se de uma zoonose que atinge de forma especial o gato doméstico porém pode atingir vários outros animais do convívio doméstico e portanto pode atingir o homem com grande facilidade, tem como agente causador como já mencionado, uma única espécie de protozoário o *Toxoplasma gondii* e como hospedeiros intermediários, vários animais vertebrados de convivência doméstica ou não.

Na população humana o mais comum é a toxoplasmose apresentar-se sob a forma de infecção crônica e portanto assintomática, porém a sintomatologia já descrita diz que em determinados casos, quando em indivíduos adultos estes poderão apresentar um quadro agudo febril com linfadenopatias, de curta duração e que regredirá mesmo sem tratamento específico, em se tratando de crianças pode apresentar-se sob a forma subaguda de encefalomielite e coriorretinite.

A infecção materna, que é o principal objetivo de estudo do presente trabalho poderá acarretar as seguintes conseqüências: durante o primeiro trimestre determina menor comprometimento fetal (15%), porém com mais graves seqüelas (2/3) e maior índice de aborto. A infecção materna após a 24ª semana determina maior comprometimento fetal (30-60%), porém geralmente é sub-clínica no Recém Nascido - aparecimento de seqüelas do 1º ano até a adolescência.

No Recém Nascido a infecção é sintomática em 10% dos casos e sub-clínica em 75-90%, e as seqüelas podem ser: aborto, coriorretinite, hidrocefalia, convulsões, retardo mental, calcificações intracranianas, hepatoesplenomegalia, catarata, cegueira, etc.

A Soropositividade da população é variável: França - 70%, EUA - 30%, Erechim/RS - 69%, HNSConceição - Porto Alegre - 59%, em gestantes, e a infecção congênita varia conforme sua prevalência.

Devemos lembrar ainda que forma congênita como é o caso ora em estudo é particularmente grave e em grande parte das vezes pode ser fatal, ou seja, durante a gestação sendo a genitora infectada fatalmente acarretará a morte do feto.

Ao tratarmos da toxoplasmose, em um trabalho de inclusão, podemos justificar tal necessidade, tendo em vista que esta doença parasitária, de grande incidência no Brasil, causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, da família sarcocystidae, uma doença cosmopolita, e de fácil transmissão, pois tem como agentes transmissores, ou que servem como hospedeiros intermediários, animais domésticos que mantêm com o ser humano estreita relação, o que justificaria a incidência da doença em questão na escala em que encontramos hoje, os primeiros casos diagnosticados no ser humano datam de 1923, quando na então Tchecoslováquia, foi diagnosticado por Janku; no Brasil os primeiros diagnósticos datam de 1927, através de Margarinos Torres, que classificou o parasita como encephalitozoon. Segundo pesquisa realizada nos Estados Unidos, 15% a 68% da população adulta norte americana, dependendo das áreas de distribuição geográfica apresentaram sorologia positiva, para anticorpos de *Toxoplasma gondii*, o que é sem sombras de dúvidas um dado preocupante, especialmente se traduzirmos estes dados para ocorrências numéricas, o que representaria a ocorrência em fetos e recém nascidos de aproximadamente 3.000 (três mil) casos por ano só nos Estados Unidos. No Brasil a região com maior incidência é a região sul do país, onde especificamente a toxoplasmose congênita, tem uma incidência estimada na ordem de 2,1%, segundo pesquisa realizada na Cidade de Erechim no Rio Grande do Sul.

Devemos ainda destacar que a expansão da toxoplasmose esta sendo determinada recentemente pelo avanço de doenças que abaixam o sistema imunológico das pessoas, como é o caso da AIDS, assim como o uso indiscriminado de medicamentos imunodepressores, ambos servindo como potencializadores da expansão da doença por todo globo.

No caso de mães atingidas por toxoplasmose crônica, não contaminam seus filhos, durante o desenvolvimento intra uterino, nem existem provas que a toxoplasmose crônica possa causar abortamento, no entanto as mulheres que contraem toxoplasmose durante o período gestacional estão sujeitas a riscos de alta gravidade, dependendo do período gestacional em que mãe foi contaminada com o toxoplasma, assim será o quadro clínico apresentado, se a contaminação se der até o sexto mês de gravidez, costuma haver um quadro agudo ou sub agudo e se a contaminação se der no último trimestre da gravidez, a doença tende a ser menos intensa ou até mesmo assintomática. No caso da toxoplasmose congênita, geralmente apresenta-se com um decurso sub agudo ou crônico, invadindo o parasita todos os órgãos, porém prevalecendo as lesões do sistema nervoso e da retina.

Não obstante os dados mencionados a literatura médica também registra a ocorrência de contaminação da gestante de seis a oito semanas antes da concepção com a reativação do quadro, especialmente quando trata-se de imunodeprimidas.

Porém sabemos que os casos mais comuns de contaminação ocorrem no terceiro trimestre da gestação e que porém os casos mais graves são os que ocorrem no primeiro trimestre da gestação.

Ficando assim a pergunta: se sabemos as formas de contaminação, se sabemos as conseqüências dessa contaminação, como podemos prevenir o surgimento de novos casos de toxoplasmose congênita e conseqüentemente diminuirmos os casos de retardamento no desenvolvimento físico e mental de nossos conceptos, que serão as crianças que a sociedade deverá dar condições de inclusão? E nos casos de concepção de indivíduos com esse tipo de retardamento quer seja ele físico ou mental, como poderemos minimizar as deficiências dos indivíduos acometidos por tal enfermidade, dado aos mesmo uma melhor condição de vida no meio social?

Segundo pesquisas recentes, as seqüelas deixadas pela toxoplasmose, no que diz respeito ao retardamento mental, é de cerca de 85% (oitenta e cinco por

cento) dos indivíduos que manifestaram a doença, e tiveram um acompanhamento durante 04 (quatro) anos ou mais.

2. ETIOLOGIA

A toxoplasmose, infecção universalmente distribuída, assinala-se cada vez mais com maior frequência no Brasil. O agente etiológico, *Toxoplasma gondii*, é um protozoário do filo *Apicomplexa*, pertencente à família *Sarcocystidae*, da classe *Sporozoa*, subclasse *Coccidia*, subordem *Eimerina*, parasita obrigatoriamente intracelular, pode viver em qualquer célula, exceto as hemácias não nucleadas. Pode ser encontrado nos tecidos sob duas formas: 1) trofozoítos livres, patogênicos e proliferativos e 2) pseudocistos, inativos, mas que possivelmente permanecem viáveis anos e anos. possuindo três formas evolutivas, principais, ao longo de seu ciclo evolutivo: Taquizoítos, Bradizoítos e Esporozoítos.

Taquizoítos, são encontrados durante a fase aguda, da infecção, no interior de vacúolos parasitóforos de várias células do hospedeiro (hepatócitos, células do sistema mononuclear fagocitária, células musculares, pulmonares do sistema nervoso, entre outras). Possuem forma de arco (daí o nome de protozoário *toxon* = arco) e tamanho aproximado, de 4 a 9 micrômetros de comprimento por 2 a 4 micrômetros de largura, grande mobilidade e multiplicação rápida (*tachys* = rápido) por endodiogenia.

Bradizoítos, são as formas encontradas durante a fase crônica da infecção, tendo como principal característica a multiplicação lenta (*bradys* = lento), também por endodiogenia. Localizam-se no interior do vacúolo parasitóforo de vários tipos celulares (células musculares, nervosas, da retina, entre outras), tornando-se a membrana desta organela a cápsula ou cisto tecidual (o núcleo celular fica exterior ao cisto). Seu tamanho médio é de 2 x 7 micrômetros, com morfologia similar a dos Taquizoítos. Podem formar cistos de até 300 (trezentos) micrômetros de diâmetro, permanecendo viáveis nos tecidos por anos. Eventualmente, algumas cepas de Bradizoítos são encontrados na infecção crônica.

Esporozoítos, localizam-se nos oocistos, os quais são considerados formas de resistência do parasita. Cada oocisto contém dois esporocistos, enquanto estes possuem 4 esporozoítos cada. Os esporozoítos medem cerca de 2 x 8 micrômetros (os esporocistos 6 x 8 micrômetros, e os oocistos 11 x 13 micrômetros), sendo as

forma infectantes para mamíferos e aves. Os oocistos desenvolvem-se a partir da fusão de gametócitos “masculinos” e “femininos” encontrados no intestino dos felídeos, em um processo de reprodução sexuada.

A doença pode ser congênita ou adquirida. Na forma congênita o parasita passa através da placenta. Como essa passagem só se realiza durante a fase inicial, parasitêmica, da infecção primária da mãe, e a infecção não recidiva (porque produz imunidade), o período de transmissibilidade não se estende a mais de uma gestação. Quase sempre a infecção na gestante permanece sub-clínica não se conhece precisamente o modo de transmissão da forma adquirida. Mas é quase certo o papel da ingestão de carne crua ou mal cozida de animais doentes (carneiro, porco, vaca, galinha) e da estreita convivência com gatos infectados.

3. CICLO BIOLÓGICO E REPRODUÇÃO

Espécies dos gêneros *Felis* e *Lynx* – mas particularmente os gatos – são os únicos hospedeiros nos quais o *Toxoplasma gondii* pode realizar todo seu complicado ciclo vital. Os demais animais (mamíferos ou aves) não podem manter senão as fases axessuadas do ciclo e, portanto, desempenham o papel de hospedeiros intermediários, transmitindo a infecção apenas quando sua carne serve para alimentação de outros animais (ou do homem), ou quando o fazem por via congênita.

No tubo digestivo dos gatos. Quando um gato jovem come camundongos, que apresentam toxoplasmose aguda ou crônica, começam aparecer em suas fezes oocistos imaturos do *Toxoplasma*, alguns dias depois. O mesmo sucede se lhe administrarmos, por via oral, cistos obtidos pela trituração de tecidos de algum animal infectado. A eliminação de oocistos pode durar um mês e, depois, desaparece, mas o isolamento de toxoplasmas do intestino de gatos infectados pode ser positivo mesmo um ano depois da infecção.

A necropsia de gatinhos sacrificados durante o período de eliminação fecal dos parasitos revela a presença de toxoplasmas na célula epiteliais do intestino. Inicialmente, os parasitos que aí penetraram arredondam-se e começam a multiplicar-se axessuadamente (reprodução esquizogônica), podendo repetir este ciclo muitas vezes.

Mas, logo, alguns esquizontes diferenciam-se em gamontes, produzindo macro e microgametas, que vão copular formar um zigoto e realizar seu ciclo sexuado (gametogônico). Os oocistos formados abandonam as células epiteliais, antes de completarem seu desenvolvimento, e saem para o exterior com as fezes.

Esses oocistos, que medem em torno de 12,5 por 11 μm , amadurecem em meio externo em poucos dias (2 a 5 dias, segundo alguns autores), para o que requerem oxigênio, e produzem no seu interior 2 esporocistos (com 8,5 por 6,0 μm). Cada um destes forma 4 esporozoítas (medindo 8 por 2 μm) e uma massa de citoplasma residual.

Desde que maduros, eles passam a ser infectantes, se ingeridos por gatos ou quaisquer outros animais suscetíveis (aves, mamíferos e o próprio homem).

Nos tecidos dos hospedeiros. Dos tecidos de gatinhos infectados (lâmina própria do intestino, linfonodos mesentéricos pulmões, tecidos muscular e nevoso etc.), podem-se isolar toxoplasmas, desde o sétimo dia, mediante inoculação intraperitoneal de triturados desses órgãos em camundongos jovens. As reações sorológicas tornam-se positivas em uma semana e alcançam título altos depois da segunda semana.

A evolução dos toxoplasmas nos tecidos (fora do ciclo gametogônico) compreende a invasão das células do hospedeiro e multiplicação do parasito por processo assexuado.

Demonstrou-se que o mecanismo envolvido é semelhante a um brotamento interno, formando-se primeiro, na proximidades do pólo anterior do núcleo, duas estruturas membranosas que se desenvolvem para constituir dois conóides filhos. Em seguida, o núcleo adota a forma de uma ferradura, com as pontas crescendo em direção aos conóides na medida em que se vão formando dois núcleos filhos independentes, as estruturas membranosas crescem para trás, envolvendo cada um dos núcleos e englobando outras organelas celulares.

Os restos da célula mãe degeneram e deixam livres os dois toxoplasmas filhos que, por algum tempo, ainda se mantêm unidos pela extremidade posterior. A esse processo de reprodução assexuada, deu-se o nome de **endodiogenia**, ou **endogenia**.

Em hospedeiros não imunes com infecção aguda, a multiplicação dos toxoplasmas, faz-se dentro das células parasitadas, em um espaço limitado por membrana: o **vacúolo parasitórofo**. Ela conduz a formação de **pseudocistos** que, ao atingirem certas dimensões, rompem-se e deixam os parasitos em liberdade para invasão de outras células. Como esse processo é relativamente rápido, e novos pseudocistos podem desenvolver-se em seguida, os parasitos aí formados foram chamados **taquizoítas** (do grego *tachys*, rápido).

Nas formas crônicas da infecção quando os hospedeiros desenvolvem imunidade, os toxoplasmas seguem-se reproduzindo, por endodiogenia, porém muito lentamente e formam grandes aglomerados parasitários que segregam envoltórios císticos. Estes cistos são muito resistentes às condições ambientes e aos medicamentos, podendo durar anos ou toda a vida do paciente, principalmente no sistema nervoso central.

Os **cistos** de toxoplasma medem entre 20 e 200 μm , podendo ser arredondados ou alongados. Os parasitos que se encontram dentro desses cistos contam-se por centenas ou milhares e foram denominados **bradizoítas** (do grego bradys, lento).

Quantos gatos são infectados, por via oral, a partir de cistos ou pseudocistos o período pré patente da infecção dura de 07 a 09 dias, porém, quando se lhes administram oocistos por via digestiva, eles só começam a eliminar uma nova geração de oocistos em suas fezes, decorridas 03 a 07 semanas.

4. TRANSMISSÃO

A transmissão materno fetal é de extrema importância em decorrência das seqüelas causadas pela infecção aos conceptos. A infecção congênita se dá, na maioria das vezes, quando a gestante apresenta o quadro de infecção aguda durante a gravidez no caso de mulheres imunocompetentes, podendo ocorrer reativação em imunodeprimidos e risco de transmissão ao feto. Entretanto, há relatos de infecção congênita, tendo a paciente apresentado a infecção antes da gestação.

Além das formas citadas de infecção, descreve-se também – ainda que sem importância epidemiológica – a transmissão acidental por auto inoculação em laboratórios ou a transfusional, por sangue total ou leucócitos, ou ainda através de transplante de órgãos, com um doador soro positivo doando para um soro negativo ou pela reativação de infecção em decorrência da imunodepressão. A toxoplasmose não é transmitida pessoa a pessoa.

A infecção depende da existência de suscetíveis; em relação a infecção congênita, o risco é diretamente proporcional a quantidade de suscetíveis na faixa etária reprodutiva.

Como fontes de infecção desta parasitose, temos as mais variadas e disseminadas possíveis, pois o *Toxoplasma gondii* tem sido encontrado em grande número de animais doméstico e silvestres dentre os quais podemos citar o cão, o gato, o coelho, o porco, o carneiro, o boi, além de ratos, pombos e outras aves domésticas, o número de animais silvestres que se encontram infectados aumenta continuamente com as pesquisas.

O parasito mostra-se ubiqüitário, entre os animais homeotermos, e a incidência chega a ser elevada, segundo os resultados de inquérito imunológicos, atingindo 40% a 75% dos gatos, 16% a 32% dos cães, 8% a 53% dos porcos, 12% a 64% dos carneiros, 0% a 21% dos bovinos, 23% dos ratos, 10% dos coelhos etc..Conseguiram-se isolar toxoplasmas da retina em 24,3% de trezentos bovinos examinados, bem como de olhos de porcos, carneiros, cavalos e gatos.

Mas enquanto os animais que se comportam hospedeiros intermediários de *Toxoplasma gondii*, ao serem caçados ou consumidos pelos carnívoros, só contamina a um ou poucos predadores, os hospedeiros definitivos, conseguem, através da contaminação fecal do solo, multiplicar enormemente as fontes de infecção.

O número de oocistos eliminados, em uma só evacuação de um gato infectado é da ordem de dois a vinte milhões, isto em vinte gramas de fezes, que misturados com o solo, podem assegurar uma concentração de dez a cem mil oocistos por grama, acrescente-se o fato de permanecerem os gatos infectados por um ano ou mais.

A dispersão desse material pela chuva, pelo vento ou pela fauna coprófila, pode representar auto potencial de disseminação da toxoplasmose.

Para que ocorra a transmissão da toxoplasmose, algumas condições do meio são necessárias ou facilitadoras.

Enquanto que taquezoítas de *Toxoplasma gondii*, são pouco resistentes às condições do meio externo, os oocistos eliminados pelos felinos embrionam no solo em poucos dias e mantêm-se viáveis até um ano ou 1,5 anos, no solo úmido e sombreado.

Dessa forma, os gatos asseguram a poluição do domicílio e do peridomicílio, onde devem infectar-se os animais domésticos e, eventualmente, crianças e adultos.

O gato deve contaminar-se através das pastagens e do feno poluídos pelos felinos particularmente pelos gatos errantes que acusam maiores taxas de prevalência de toxoplasmose que os domésticos. Não há informações sobre a possível participação das aves na cadeia de transmissão.

Os dados epidemiológicos indicam que os gatos se infectam principalmente caçando pequenos roedores parasitados, tal como deve suceder também com

outros carnívoros, ou com os restos de animais abatidos para o fornecimento de carne para a população humana. Mas pode infectar-se igualmente ao revolver a terra dos lugares onde costumam defecar e ao lamberem as patas ou os pelos contaminados com oocistos de origem fecal.

Inquéritos feitos em algumas ilhas do pacífico, mostraram que a toxoplasmose humana e a toxoplasmose animal estavam ausentes daquelas ilhas em que não havia gatos.

Ao que parece, basta um só gato infectado para que se tenha uma fonte adequada de contaminação do meio, para uma infecção geral dos herbívoros de uma região (ovelhas, por exemplo). A eliminação de oocistos dura de 03 (três) ou 4 (quatro) semanas. Os gatos podem reinfectar-se e voltar a eliminar oocistos (ao menos em condições experimentais).

Ainda que os oocistos sejam infectantes, também para o homem e que as crianças possam contaminar-se ao brincar em caixas de areia dos parques infantis (provavelmente freqüentadas pelo gatos) ou em função da intimidade com esses animais a origem da toxoplasmose humana deve-se principalmente as mencionadas acima.

5. EPIDEMIOLOGIA

Os gatos infectam-se principalmente pela ingestão dos microrganismos encistados presentes nos tecidos dos hospedeiros intermediários, tais como os roedores, entre outros. A parede dos cistos é digerida, liberando organismos infectantes na luz intestinal, que penetram pela parede intestinal e rapidamente multiplicam-se, formando taquizoítos que espalham-se por todos os órgãos do animal. Simultaneamente o parasito reproduz-se nas células da parede intestinal, denominando-se ciclo entero-epitelial, culminando na formação de oocistos, que são excretados com as fezes. Na medida que se produz a resposta imune no gato, a eliminação de oocistos é detida e os taquizoítos reproduzem-se cada vez mais lentamente, modulando-se em bradizoítos que se organizam em cistos teciduais, localizados nos mais diversos tecidos do corpo dos animais. Os gatos que não se expuseram previamente começam a eliminar oocistos entre três e dez dias após a ingestão de bradizoítos e continuam a eliminação por até dez a 14 dias, produzindo vários milhões de oocistos. Após o estabelecimento da resposta imune, a reexcreção de oocistos é extremamente rara, podendo ocorrer com a utilização de imunossuppressores, como os glicocorticóides em altas doses, por períodos prolongados.

Os felídeos são o ponto-chave da epidemiologia da toxoplasmose, sendo os únicos hospedeiros da forma sexuada do parasita e, por eliminarem oocistos nas fezes, são a única fonte de infecção dos animais herbívoros. Nestes animais como suínos, caprinos, ovinos, roedores e outros mais, ocorre apenas o ciclo extraintestinal, com proliferação de taquizoítos nos órgãos e, com a resposta imune, desenvolvem-se os cistos teciduais. Estes permanecem viáveis e são infectantes para os gatos e para os outros hospedeiros intermediários como o homem e o cão. Nestes últimos, a infecção geralmente pode acontecer pela ingestão de oocistos, presentes no solo ou alimentos de origem vegetal, ou de carne com cistos tissulares.

A transmissão congênita do *Toxoplasma gondii* pode ocorrer quando a infecção aguda coincide com a prenhez, com conseqüências mais sérias aos fetos, no primeiro terço ou metade da gestação, embora quanto mais adiantada a gestação, maior é a probabilidade da infecção fetal, porém com menos riscos de

fetopatias graves. O *Toxoplasma gondii* multiplica-se na placenta e, então difunde-se para os tecidos fetais. Embora a infecção possa se desenvolver durante qualquer estágio da gestação, o feto é afetado mais severamente quando a fêmea gestante se infecta durante a primeira metade da gestação.

6. IMUNOLOGIA E PATOGÊNESE

O *Toxoplasma gondii* infecta diversos tipos de células, com a invasão celular ocorrendo por um processo ativo. O parasito penetra no macrófago através de uma via não fagocítica, evitando assim o desencadeamento da explosão oxidativa. Além disso, o *Toxoplasma gondii* inibe por mecanismos ainda não completamente esclarecidos a fusão dos lisossomos com o vacúolo parasitóforo. Deste modo a formação do vacúolo parasitóforo acaba sendo utilizado como forma de proteção contra a digestão pela célula hospedeira. Por outro lado, a patogênese da infecção aguda parece ser devida a excessiva produção de mediadores de inflamação aguda, sugerindo que a infecção é causada parcialmente pela ativação do sistema imunológico do hospedeiro.

A resposta imune ao *Toxoplasma gondii* se dá por ação celular e humoral. É observada a ação de linfócitos, macrófagos e células *Natural killer* (NK), na interação com o parasito para o efetivo controle da infecção, além disso, também é de relevância a ação de citocinas atuantes contra o protozoário como gama – interferon, as interleucinas e o fator de necrose tumoral. Recentes estudos têm demonstrado a associação entre hidrocefalia na infecção toxoplasmica congênita e ocorrência de fenótipo HLA-DQ3 nos pacientes. A produção de anticorpos também é importante para o controle da infecção com lise de taquizoítos por anticorpos específicos em combinação com sistema complemento.

As lesões neurológicas se dão em imunocomprometidos por reativação de cistos latentes com ruptura dos mesmos. Pode, quando a reativação é fora do sistema nervoso central, haver disseminação hematogênica com desenvolvimento de lesões em sistema nervoso central concomitantemente a outros sítios como pulmão já a coreoretinite se dá por reativação de lesão congênita.

7. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A toxoplasmose pode ser classificada em adquirida e congênita. Denomina-se adquirida a toxoplasmose que se observa em doentes infectados após o nascimento, nos primeiros anos de vida, na adolescência ou na idade adulta.

O período de incubação nem sempre é conhecido, porque poucas vezes é possível precisar o momento em que se adquire a infecção. Em casos de microepidemia, esse período é curto, variando de 11 a 20 dias. Por outro lado, em 37 casos de infecção por acidente de laboratório o período de incubação foi de três a nove dias. No entanto, deve-se considerar que nesses casos a infecção apresenta elevado número de trofozoítas, de cepas muito virulentas.

Toxoplasmose congênita

A toxoplasmose pode influir na gestação e no parto. Abortamento, prematuridade e óbito intra-uterino constituem influência eventual da toxoplasmose sobre a gestação. Deve-se dar destaque à prematuridade, pela elevada frequência com que aparece e, a seguir-, ao óbito intra-uterino. Embora possa causar abortamento, a toxoplasmose não tem papel importante na etiologia do aborto habitual. Com relação ao parto, sua mecânica poucas vezes é perturbada, pois os recém-nascidos são, em grande parte, prematuros e microcefálicos. No entanto há casos em que a hidrocefalia pode causar distocia por desproporção cefalopélvica.

A toxoplasmose congênita ocorre apenas quando a infecção materna é adquirida durante a gestação. No entanto, a frequência com que o parasita é transmitido ao feto aumenta à medida que a gestação evolui. Por outro lado, a gravidade do comprometimento fetal, que se pode medir pelo índice de óbitos, é maior quando a participação fetal é mais precoce. Portanto, a frequência e a gravidade da toxoplasmose congênita apresentam comportamento inverso em relação à idade gestacional.

Deve-se destacar, também, que nem toda grávida que se infecta pelo *Toxoplasma gondii* transmitirá o parasita seu concepto. Essa infecção pode ser detectada pela presença de manifestações clínicas, soroconversão ou elevação significativa dos níveis de anticorpos séricos antitoxoplasma.

Outro aspecto que chama a atenção é a correlação entre infecção congênita e identificação de toxoplasmas na placenta. Raros são os casos de infecção congênita que não se acompanham de placentas parasitadas. No entanto, a infecção congênita não ocorre necessariamente em todos os casos em que a placenta revela toxoplasmas.

O quadro clínico do recém-nascido é bastante polimorfo e depende da quantidade de inóculo, da capacidade defensiva do feto e do período da gravidez em que se deu a passagem do toxoplasma da mãe para o feto.

A toxoplasmose congênita pode apresentar-se como infecção subclínica ou como doença neonatal; como doença que ocorre nos primeiros meses de vida ou como seqüela. Quando se revela no período neonatal em geral é grave e pode apresentar-se como doença disseminada ou como quadro neurológico. No primeiro caso observam-se esplenomegalias, hepatomegalia, linfadenopatia, icterícia, febre, vômitos, diarréias e lesões purpúricas. Em alguns doentes predominam as manifestações de comprometimento cardíaco e pulmonar. Neles a participação do sistema nervoso central é freqüente. Outros doentes apresentam manifestações clínicas sugestivas de comprometimento central. Convulsões, abaulamento de fontanelas, nistagmo e hidrocefalia são, nesses casos, os achados que permitem a suspeita diagnóstica.

A doença que só se manifesta após o período neonatal, nas primeiras semanas ou meses de vida, pode ser grave. Ocorre com freqüência em prematuros nos quais o comprometimento do sistema nervoso central e as lesões de coriorretinite se manifestam durante os primeiros três meses de vida. Em crianças nascidas a termo a doença se manifesta com maior freqüência durante os dois primeiros meses de vida e, em geral, é leve. As manifestações clínicas podem ser de doença disseminada ou de comprometimento do sistema nervoso central, ou mesmo

de lesões oculares, observadas em crianças submetidas à avaliação de fundo do olho durante vários meses.

Os casos que se apresentam como seqüelas podem revelar a clássica tríade de Sabin, constituída de hidrocefalia, coriorretinite e calcificações cerebrais. No entanto, a tríade nem sempre se apresenta completa, sendo mais freqüente a presença de coriorretinite, que muitas vezes é diagnosticada durante a adolescência ou na idade adulta. Por outro lado, é bastante comum o relato de casos em que nenhuma das manifestações da tríade de Sabin é observada, nos quais os doentes apresentam atraso do desenvolvimento psicomotor ou síndrome convulsiva.

No entanto, é muito elevado o número de crianças com toxoplasmose subclínica, também chamada inaparente. Nesses casos, meses ou anos depois podem ser observadas manifestações clínicas compatíveis com lesões neurológicas ou oftalmológicas. Esses doentes com freqüência apresentam seqüelas neurológicas graves.

Como a lesão ocular é a manifestação clínica mais freqüente da toxoplasmose congênita, algumas considerações sobre ela devem ser feitas. O parasita produz lesão necrosante da retina, com reação inflamatória secundária da coróide. A arquitetura retiniana fica totalmente comprometida. As lesões agudas são suaves, branco-amareladas ou se assemelham a algodão, com limites imprecisos. Os focos inflamatórios maculares agudos se acompanham de edema em quase todos os casos. Esse edema é, em geral, a causa da visão embaçada que os doentes apresentam. O edema de retina, observado em especial nas áreas maculares e peripapilar, é comum na fase subaguda da inflamação. Após a fase aguda aparece uma cicatriz atrófica, rodeada de pigmentos. A lesão apresenta limites precisos, de modo que se pode observar uma brusca transição entre a área totalmente necrosada e a não-comprometida. A lesão em roseta, descrita por François, é a mais típica de toxoplasmose e já foi considerada patognomônica.

A atrofia segmentar do nervo óptico, caracterizada por palidez e perda de substância, muitas vezes ocorre na esteira da lesão macular e determina mau prognóstico para a recuperação da visão.

A uveíte anterior não tem sido observada no homem.

Finalmente, avaliando o quadro clínico de recém-nascidos em função do período da gestação em que teria ocorrido o comprometimento fetal, alguns autores sugerem que a doença disseminada seria observada quando a infecção fetal ocorresse no final da gravidez, as manifestações exclusivamente neurológicas estariam relacionadas a uma infecção um pouco anterior e as seqüelas corresponderiam a infecções ocorridas no início do período fetal, de tal modo que as etapas de doença disseminada e de encefalite teriam ocorrido durante a vida intra-uterina. Deve-se considerar, no entanto, que o inóculo e a capacidade defensiva do feto também contribuem para a caracterização do quadro clínico.

8. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da toxoplasmose pode ser feito pelo isolamento do agente etiológico, pelo exame anatomopatológico (em geral de linfonodos) e por reações sorológicas.

O isolamento do agente por inoculação de tecidos macerados no peritônio de rato é de difícil realização e somente longo tempo depois a pesquisa oferece resultados.

O exame anatomopatológico de linfonodos permite o diagnóstico em 44% a 85% dos casos. No entanto, em muitos casos esse exame revela apenas alterações inespecíficas. Deve-se destacar, porém, que alguns linfonodos apresentam alterações sugestivas de Hodgkin, o que pode induzir diagnóstico incorreto.

Por outro lado, o diagnóstico pode ser estabelecido por meio de testes sorológicos, uma vez que a produção de anticorpos pelo organismo infectado é intensa e precoce e se dispõe de reações com grande sensibilidade e especificidade.

Como a frequência de infecção é muito elevada e os anticorpos persistem durante toda a vida, impõe-se fazer a distinção entre infecção recente e antiga, isto é, entre toxoplasmose atual e cicatriz sorológica. A avaliação das diferentes classes de imunoglobulinas séricas antitoxoplasma permite resolver esse problema. Os testes utilizados com maior frequência na rotina clínica são os de imunofluorescência (IF) e fixação do complemento (FC), para pesquisa de anticorpos IgM e IgG antiparede, e o de hemaglutinação (HA), para pesquisa de anticorpos anticitoplasma das classes IgM e IgG.

Os primeiros anticorpos produzidos são os antiparedes da classe IgM e, a seguir, os da classe IgG, que os ultrapassam em título. Assim, analisando os testes de imunofluorescência, enquanto a IF-IgM atinge valores máximos em poucos dias ou semanas, os títulos de IF-IgG continuam se elevando por várias semanas ou até meses.

A reação de fixação do complemento, que mede a soma dos níveis de anticorpos antitoxoplasma das classes IgM e IgG, também se positiva rapidamente e atinge níveis máximos já no primeiro mês de doença.

A pesquisa de anticorpos anticitoplasma permanece negativa durante certo tempo, pelo que a reação de hemaglutinação se positiva um pouco mais tarde e revela títulos baixos por várias semanas. A reação de hemaglutinação mede os níveis de anticorpos das classes IgM e IgG, juntos. Para identificar cada uma dessas imunoglobulinas deve-se repetir a reação com outra amostra do mesmo soro, agora na presença de 2-mercaptoetanol (2-M E), que destrói as imunoglobulinas da classe IgM. Assim, um título bastante diminuído no soro que recebeu 2-ME é indicativo da presença de IgM.

Dessa forma, o perfil sorológico de infecção recente se caracteriza por IF-IgM positiva, IF-IgG em geral acima de 1:4.000, reação de fixação do complemento positiva e título maior que 1:80 e reação de hemaglutinação positiva e com frequência com título inferior a 1:4.000.

Cabe salientar a possibilidade de se obter reações falso-positivas na pesquisa de IgM por imunofluorescência. A presença de fator reumatóide é a causa mais comum desses achados. Felizmente, técnicas simples permitem evitar essa causa de erro.

Nos casos em que são muito elevados os níveis de IgG e a pesquisa de IgM antitoxoplasma se revela negativa, deve-se repetir a pesquisa dessa imunoglobulina em outra amostra do mesmo soro que, no entanto, deve passar por uma coluna com proteína A do estafilococo, que retém a imunoglobulina G, mas deixa filtrar a imunoglobulina M.

Quando se dispõe apenas da pesquisa de anticorpos da classe IgG, devem-se fazer duas dosagens, com intervalo de cerca de 15 dias entre elas. Elevação de título em pelo menos duas diluições sugere infecção recente.

Deve-se destacar que, em trabalho recente, foi proposto um novo método de hemaglutinação para o diagnóstico de toxoplasmose, que se mostrou sensível, específico, pouco dispendioso e de fácil execução. Por outro lado, há autores que sugerem a substituição do método de imunofluorescência pelo imunoenzimático, na pesquisa de anticorpos antitoxoplasma das classes IgG e IgM.

As reações sorológicas apresentam tendências evolutivas de negatização do teste IF-IgM, equiparação dos títulos de HA com os de IFIgG, diminuição dos títulos de IF-IgG para 1:4.000 ou menos e diminuição dos títulos de FC para 1:80 ou menos. As duas primeiras alterações ocorrem de forma relativamente independente e com maior frequência em períodos que variam de dois a oito meses após o início da infecção. Elas se constituem em marcos importantes para delimitar o perfil da toxoplasmose aguda. As duas últimas ocorrem muito tempo depois, não sendo raro detectar títulos elevados de IF-IgG e FC meses e até anos após a regressão total dos sintomas. Esse achado, como dado sorológico isolado, tem sido causa freqüente de equívocos de diagnóstico e de medicação desnecessária.

Nos casos em que ocorre comprometimento ocular exclusivo, a pesquisa de anticorpos séricos antitoxoplasma em geral revela níveis baixos de IgG e ausência de IgM. Se a lesão retiniana é característica de toxoplasmose, mesmo a presença de baixos níveis dá IgG permite um diagnóstico confiável. Se a lesão não for típica, essa sorologia define apenas um diagnóstico presuntivo, tendo em vista a elevada prevalência de anticorpos séricos na população em geral. Por outro lado, a ausência de anticorpos séricos antitoxoplasma permite excluir com bastante segurança a hipótese de toxoplasmose como causa das lesões oculares. Finalmente, títulos elevados de anticorpos no humor aquoso sugerem produção local e têm demonstrado valor diagnóstico.

Na toxoplasmose congênita têm valor diagnóstico os títulos de HA ou IF-IgG pelo menos duas diluições mais elevadas no recém-nascido que na mãe. Como as imunoglobulinas da classe M normalmente não atravessam a barreira placentária, sua presença no recém-nascido indica infecção congênita. A possibilidade de passagem de IgM para o recém-nascido através da placenta lesada pode ser

avaliada pela repetição da dosagem de IF-IgM cerca de uma semana após a primeira, pois a vida média dessa imunoglobulina é de cinco dias. '

No entanto, em muitos recém-nascidos com toxoplasmose congênita não são detectados anticorpos específicos da classe IgM. A positivação da IF-IgM ocorre em períodos variáveis após o nascimento. Entre as diversas explicações para esse achado cita-se, por exemplo, a infecção fetal imediatamente antes do parto. Nos casos em que não se demonstrou o parasita e a pesquisa de anticorpos séricos antitoxoplasma da classe IgM é negativa, a realização de exames sorológicos seriados é a única forma de estabelecer o diagnóstico.

Também deve ser salientado que, em casos de reativação ou de reinfeção, é raro o aparecimento de imunoglobulina M. Nestas circunstâncias observa-se elevação dos títulos de IgG.

No doente imunodeficiente raramente se detecta IgM ou se observa a ascensão de duas diluições do título de imunoglobulina G. Nesses casos, o diagnóstico de toxoplasmose passa a ser um problema de difícil solução, em especial nos pacientes com Sida, que apresentam frequência de encefalite toxoplásmica muito maior que a observada em pacientes com outras causas de imunossupressão.

A demonstração de toxoplasmas no líquido cefalorraquidiano pode ser tentada. Para tanto, deve-se fazer a centrifugação (de preferência a citocentrifugação) do liquor e corar pelo Giemsa o material precipitado.

Os toxoplasmas também podem ser pesquisados em exame histopatológico de biópsia de lesão encefálica. Esse procedimento só deve ocorrer quando a lesão for acessível e as condições do paciente permitirem. A utilização da técnica da imunoperoxidase aumenta bastante a sensibilidade do método.

A tomografia axial computadorizada é o método radiológico mais útil para o diagnóstico de neurotoxoplasmose. As lesões podem ser únicas ou múltiplas, hipodensas, arredondadas e com reforço pelo contraste. Embora sugestivos, esses

achados não são patognomônicos de toxoplasmose. Por outro lado, nos estágios iniciais a tomografia computadorizada pode ser normal.

A ressonância magnética poderá trazer alguma contribuição ao diagnóstico da encefalite toxoplásmica, uma vez que já existem trabalhos que revelam sua maior resolução e sensibilidade na demonstração de lesões do sistema nervoso central causadas pelo próprio vírus da imunodeficiência humana.

Finalmente, parece bastante promissora a detecção de antígenos de toxoplasma pela técnica de ensaio imunoenzimático, no soro e em outros líquidos corporais.

No trabalho de pesquisa realizado por "Couto, Júlio César de Faria and Leite, Juliana Moysés **Sinais ultra-sonográficos em fetos portadores de toxoplasmose congênita.** *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, Jun 2004, vol.26, no.5, p.377-382. ISSN 0100-7203", foram feitos testes de amostragens, onde foram incluídas inicialmente 150 gestantes encaminhadas ao Ambulatório de Toxoplasmose e Gestação da Santa Casa de Belo Horizonte no período de junho de 1997 a maio de 2003 com suspeita de toxoplasmose aguda na gestação após rastreamento sorológico de rotina.

Os critérios utilizados para confirmação de infecção aguda foram: soroconversão (detecção de anticorpos específicos IgM ou IgG em pacientes suscetíveis cuja última amostra obtida na gestação era negativa), variação na concentração dos anticorpos IgM e/ou IgG entre dois exames realizados com intervalo de três semanas e presença de anticorpos IgM associados a anticorpos IgA. Todos os exames foram realizados pela técnica ELFA (enzyme linked fluorescent assay), método imunoensaio enzimático do tipo sanduíche com detecção final em fluorescência (Kit Vidas Toxo IgG II, IgM e IgA, BioMérieux, Lyon, França).

Para o diagnóstico da infecção fetal utilizou-se a reação em cadeia da polimerase (PCR) em amostras de líquido amniótico colhidas por amniocentese após a 18ª semana de gestação, realizada com intervalo mínimo de quatro semanas após a infecção materna. Foi realizada a amplificação de uma mesma seqüência alvo de repetição do gen B1 do *T. gondii*. Em todas as reações, a sensibilidade da PCR foi

monitorada utilizando DNA controle. Os exames foram realizados no Núcleo de Apoio e Desenvolvimento à Pesquisa (NUPAD) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Todas as pacientes receberam espiramicina (3 g/dia), pirimetamina (50 mg/dia), sulfadiazina (3 g/dia) e ácido fólico (30 mg/semana), conforme o resultado da PCR.

O acompanhamento ultra-sonográfico foi realizado por um único observador com intervalo quinzenal. Foram utilizados os aparelhos Aloka modelo SSD 650 (3,5 MHz) (Aloka Ltd., Tóquio, Japão) e Siemens Sonoline Versa Plus (3,5 MHz) (Siemens Medical Systems, Inc., Alemanha). Os marcadores ultra-sonográficos utilizados neste estudo foram: dilatação ventricular (medida do átrio do ventrículo lateral maior ou igual a 10 mm), calcificações intracranianas (imagens hiperecogênicas, nodulares, grosseiras e sem sombra acústica posterior, únicas ou múltiplas, de localização periventricular ou intraparenquimatosa), espessamento placentário (medida da maior espessura placentária maior ou igual ao percentil 90 para a idade gestacional)⁹, hepato-esplenomegalia (comprimento do fígado e baço maior ou igual ao percentil 90 para a idade gestacional), derrame pericárdico (presença de líquido na cavidade pericárdica contíguo a mais de uma câmara cardíaca), crescimento intra-uterino restrito (CIUR), peso fetal estimado menor que o percentil 10 para a idade gestacional segundo a curva de Hadlock et. al⁹, polidrâmnio (índice de líquido amniótico (ILA) maior que o percentil 90 para a idade gestacional) e calcificação hepática (imagem hiperecogênica, nodular, sem sombra acústica posterior e normalmente única).

Todos os recém-nascidos foram submetidos a exame clínico e propedêutica específica: radiografia de crânio, fundo de olho, dosagem de anticorpos IgM e IgG, punção lombar e eventualmente ultra-sonografia transfontanela. Todas as crianças foram encaminhadas ao Centro de Tratamento e Referência para Doenças Infecto-Parasitárias (CTR-DIP) do Hospital das Clínicas da UFMG e ao ambulatório de pediatria da Santa Casa de Belo Horizonte para acompanhamento.

O diagnóstico definitivo da infecção foi realizado no período pós-natal por meio de acompanhamento clínico e sorológico. A infecção congênita foi confirmada

pela persistência dos anticorpos IgG nos primeiros 12 meses de vida, pela detecção de anticorpos IgM específicos ou pelo aparecimento de sinais e sintomas clínicos relacionados à toxoplasmose. Os recém-nascidos foram considerados não infectados quando houve diminuição progressiva dos anticorpos IgG até a sua negatificação.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Santa Casa de Belo Horizonte.

Resultados

A infecção aguda foi confirmada em 72 gestantes (48%) e a toxoplasmose congênita foi diagnosticada em 12/72 (16%) fetos. Em cinco casos a infecção ocorreu no primeiro trimestre, três gestantes foram contaminadas no segundo trimestre e em quatro casos não foi possível determinar a idade gestacional na qual ocorreu a infecção materna

Entre os 12 fetos portadores de toxoplasmose congênita, oito apresentaram alterações à ultra-sonografia.

As lesões cerebrais foram as alterações mais frequentes. Dilatação ventricular bilateral, simétrica e de evolução progressiva foi encontrada em todos os fetos. Calcificações intracranianas foram observadas em cinco fetos. Em todos os casos as calcificações estavam associadas à dilatação ventricular e apresentavam aspecto grosseiro e localização periventricular.

Três fetos apresentaram espessamento placentário como evidência de placentite. Não foi observada alteração da ecogenicidade da placenta em nenhum caso. As lesões hepáticas encontradas à ultra-sonografia consistiram em calcificação hepática (1 caso) e hepatomegalia (2 casos). Outros sinais observados foram poliidrânio (2 casos), CIUR (1 caso), esplenomegalia (1 caso) e derrame pericárdico (1 caso).

Apesar de a maioria das pacientes não ter utilizado a medicação ou tê-la feita de forma irregular, a avaliação ultra-sonográfica realizada 15 dias após o início da terapia revelou regressão da hepatomegalia, do derrame pericárdico e do espessamento placentário, além de normalização do líquido amniótico (casos 1 e 7). O mesmo não ocorreu com a dilatação ventricular, cujos controles ultra-sonográficos revelaram aumento progressivo da mesma em todos os casos.

A gestação evoluiu até o termo em quatro pacientes (casos 1, 3, 4, 7) e quatro apresentaram parto pré-termo (casos 2, 5, 6, 8). Quatro recém-nascidos foram neomortos (casos 4, 5, 6, 8) por sepse neonatal precoce, toxoplasmose congênita grave e prematuridade extrema. Entre os quatro fetos restantes, o exame neonatal confirmou os achados ultra-sonográficos. À idade de um ano, três crianças apresentavam seqüelas: coriorretinite (2 casos) e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (2 casos). Apenas uma criança apresentou desenvolvimento normal.

Os quatro fetos que apresentavam ultra-sonografia normal evoluíram até o termo apresentando exame neonatal e evolução clínica e neurológica normais à idade de um ano.

8.1. Diagnóstico clínico:

É praticamente impossível na toxoplasmose do adulto, assintomática ou com sintomas indefinidos podendo um exame clínico apenas sugerir a eventualidade dessa etiologia. As suspeitas são grandes nos caso de retinocoroidite. O quadro da toxoplasmose congênita ou neo natal, com sua síndrome sintomática, é mais característica, porém não basta para afirmar o diagnóstico, que dependerá sempre da confirmação laboratorial.

Nos aidéticos com incefalite tem-se generalizado, a prática do diagnóstico terapêutico, devendo-se pensar em outras etiologias, quando não houver resposta favorável ao tratamento contra a toxoplasmose.

8.2. Diagnóstico parasitológico:

Demonstrar a presença de toxoplasmas, no organismo do paciente, ou isolar os parasitos mediante inoculação do material suspeito em animais de laboratório, constituem as principais técnicas parasitológicas de diagnósticos.

8.2.1. Busca de toxoplasma. Geralmente é feita durante os exames anatomopatológicos dos casos fatais ou nas biópsias.

A parasitemia é muito fugaz e só se observa na fase aguda da doença. Mas, em exsudatos e no líquido, os parasitos podem ser pesquisados no sedimento, após centrifugação.

Os toxoplasmas podem ser vistos em cortes de tecidos fixados e corados pela hematoxilina – eozina, ou em impressões de órgãos fixadas, preferivelmente por técnicas de fixação úmida (sublimado, Zenker, Bouin, ácido ósmico), quando se quiser preservar melhor a morfologia dos parasitos, corando-os depois pelo Giemsa.

Nas infecções congênitas, os parasitos podem ser vistos em cortes de placenta ou isolados mediante inoculação em camundongo de um triturado deste órgão. Observações desse gênero podem orientar o tratamento e prevenção de seqüelas tardias da toxoplasmose.

Na caracterização morfológica é preciso ter presente a semelhança do toxoplasma com fungos (*Histoplasma*, *Cryptococcus*), com *Leishmania* e *trypanosoma* (formas amastigotas) e com outros protozoários (*Sarcocystis*, *Encephalitozoon*).

8.2.2. Isolamento de toxoplasma. Faz-se habitualmente pela inoculação do material suspeito em animais de laboratório, como camundongo jovem, bastante suscetível a infecção.

O camundongo albino é o animal de escolha não só pela sensibilidade como por não apresentar infecção natural (caso freqüente em coelhos, cobaias etc.).

A via usual é a intraperitoneal, mas pode-se usar também em outro lote de animais, a via intracerebral devem-se empregar de 04 (quatro) a 06 (seis) animais. Examinar o Exudato peritoneal, depois de 06 (seis) a 10 (dez) dias e, caso este seja negativo, inoculá-lo em outros camundongos.

Quando se utilizar a via nervosa, fazer repiques em outros camundongos limpos, injetando triturado de cérebro dos primeiros animais caso esses permaneçam negativos ou venham a falecer, o melhor é fazer um *pool* com o tecido nervoso triturado e vários animais sacrificados e injetá-los em outro lote de camundongos.

Se a cepa for pouco virulenta para o camundongo, o isolamento pode ser difícil exigindo várias “passagens cegas”, de animal a animal, até que, exaltada a virulência para este hospedeiro, possam ser encontrados os toxoplasmas no exudato peritoneal.

Se os animais resistirem vivos seis semanas e os parasitos não forem encontrados após oito a dez passagens, o resultado pode ser considerado negativo.

A semeadura em cultura de tecidos tem sido objeto de estudos recentes, para contornar as dificuldades diagnósticas, nos casos de toxoplasmose dos pacientes imunodeprimidos. A semeadura do material infeccioso (creme leucocitário, líquido céfalo-raquidiano, etc.) em meio com fibroblastos humanos (ou outras células de cultura), Em camada única e semiconfluente, provoca a formação de placas depois de quatro dias bastando para isso a presença de uns poucos trofozoítas. Essas placas, coradas pelo método de Wright – Giemsa e examinadas ao microscópio, mostram o acúmulo de células necróticas e pesadamente infectadas por toxoplasmas, além de parasitos livres no meio. Evidenciação mais precoce (cerca de uma semana) pode ser obtida mediante fluorescência.

8.3. Diagnóstico Imunológico

Devido às limitações e dificuldades inerentes às técnicas parasitológicas, os métodos sorológicos são os mais comumente usados para o diagnóstico da

toxoplasmose. No entanto, essa prática sofre das complicações que resultam da alta prevalência de anticorpos específicos na população geral. Diferentes marcadores sorológicos têm sido descritos para distinguir entre infecção latente e infecção recente ou toxoplasmose-doença. Outras necessidades são: datar na gestante seu contágio pelo toxoplasma ou, no imunocomprometido, assinalar a reagudização de uma toxoplasmose latente.

Os testes para pesquisa de anticorpos específicos podem ser reunidos em dois grupos: aqueles que usam organismos intactos (o teste do corante, o da aglutinação direta e o do anticorpo fluorescente) e os que usam parasitos rotos como fontes de antígenos (ELISA, fixação do complemento, aglutinação do látex, hemaglutinação indireta).

Os antígenos utilizados provêm seja do citoplasma, seja da membrana celular do toxoplasma. Na fase inicial da infecção a resposta imune do hospedeiro é dirigida principalmente contra os antígenos da membrana, enquanto os antígenos citoplásmicos vão se tornando mais importantes nas infecções crônicas. Ensaaios que utilizam toxoplasmas inteiros como fontes de antígenos são mais reativos na fase aguda da infecção, enquanto os que dependem da destruição dos toxoplasmas dão títulos inicialmente baixos mas que vão aumentar e durar por muito mais tempo.

A gravidade da infecção não guarda relação com a intensidade destes testes.

Atualmente, o diagnóstico é feito sobre tudo pelo método de ELISA (IgG ou IgM) ou pela imunofluorescência indireta. Outras técnicas são:

- reação de Sabin Feldeman, ou teste do corante (IgG e IgM);
- reação de imunofluorescência direta;
- reação de hemaglutinação;
- reação de aglutinação do látex (IgG e IgM);
- reação de fixação do complemento.

Anticorpos IgM Específicos. São detectados mediante o teste de imunoenzimático (ELISA), a imunofluorescência indireta ou outros métodos. Aparecem na primeira semana de infecção e apresentam seu pico, geralmente, dentro de um mês. Estima-se que o teste de ELISA por anticorpos específicos IgM tem uma sensibilidade de 97% (noventa e sete por cento) e uma especificidade de 100% (cem por cento).

Na maioria dos pacientes, os soros tornam-se não-reagentes (isto é, com títulos menores que 1:16) depois de alguns meses. Nos casos mais favoráveis, os anticorpos IgM específicos tendem a não ser mais detectados entre o terceiro e o quinto mês pós infecção.

De acordo com os conhecimentos atuais, um título IgM negativo, exclui o diagnóstico de toxoplasmose aguda com menos de três semanas de duração, mas não exclui a possibilidade de infecções mais antigas.

Raramente um título baixo pode permanecer por um ano ou mais. Portanto, um só exame com título alto de IgM, ou uma série de dois ou mais testes com elevação do título (realizar concomitantemente os testes com as várias amostras), permitem diagnosticar infecção recente ou reativação de infecção anterior.

Anticorpos IgG Específicos. Podem ser detectados e dosados pelo teste de imunodeficiência indireta (o mais usado atualmente), pela reação de Sabin Feldeman, pelo teste de hemaglutinação indireta e pela reação de fixação do complemento.

Sempre que a comparação de duas amostras de soro do paciente, tomadas com intervalos de 03 (três) semanas, (mas processadas simultaneamente), acusar uma elevação do título com qualquer destes métodos, podemos falar de infecção aguda.

Em geral, essa elevação do título vai a 1:1000 ou mais, na fluorescência e no teste do corante. Mas como o pico de anticorpos IgG é alcançado ao fim de um ou dois meses, o teste deve ser aplicado logo, se pretender-se surpreender uma

elevação da titulação. Um teste isolado para IgG, mesmo quando o título seja elevado, tem pouco valor diagnóstico, visto que pode ocorrer no decurso de infecções crônicas.

Em pacientes que já apresentem título altos no primeiro exame, parece mais conveniente, utilizar a reação de fixação do complemento ou a de hemaglutinação, que tem seus picos mais tardiamente, para efeito de comparação e diagnóstico.

Sorologia em Mulheres Grávidas. O teste mais usado é o da imunofluorescência indireta para IgM. Mas recentemente tem sido empregado o teste imunoenzimático reverso, para captura de anticorpos IgM específicos.

Caso não se disponha destes métodos, repetir o teste de imunofluorescência indireta para IgG ou o teste do corante, em duas amostras de soro com intervalo de uma a três semanas, para verificar se o título está em elevação.

Se o título de imunofluorescência para IgG for menor que 1:1000 e for negativo na imunofluorescência com anti-IgM, não será necessário prosseguir na avaliação.

Um resultado negativo pela imunofluorescência indireta com anti-IgM, dentro das três primeiras semanas de gestação, significa que a toxoplasmose não foi adquirida durante essas três semanas, quais quer que sejam os títulos na imunofluorescência indireta para IgG ou no teste do corante. Por outro lado, depois de três semanas, um teste negativo para IgM não exclui a possibilidade de que a infecção começou durante ou após a concepção.

Sorologia em pacientes imunodeprimidos. No caso de pacientes com AIDS, a determinação de IgG, IgM, IgA ou IgE não é satisfatória, devendo se procurar toxoplasmas no liquor, em lavado broncopulmonar ou no humor aquoso; ou pesquisar a presença de antígenos parasitários.

Ensaio com a técnica de polimerase no sangue (PCR), em casos de encefalite toxoplasmica, deram 50% (cinquenta por cento) de resultados positivos,

contra 7,4% nas cultura de tecido *in vitro*), mas como foram encontrados falsos positivos dos grupos testemunhas, o método requer novos estudos.

Tem-se procurado desenvolver antígenos recombinantes, para os testes sorológicos. O antígeno SAG1 é o principal da membrana de taquizoítas (ausente nos bradizoítas), sendo muito específicos para a fase aguda. Ele se presta para o diagnóstico da toxoplasmose (em *immunoblotting*), sendo reconhecido pelas IgG e IgM em pessoas imunocompetentes. Mas está ainda em estudo seu valor em pacientes com imunodeficiência.

Um antígeno citoplásmico, proteína de 30KDA codificada pelo gene BAG1, é expressa apenas em bradizoítas, enquanto P18 é outro antígeno específico desta fase crônica da doença, situado na membrana.

Além desses antígenos, os existentes nas organelas secretoras, como GRA5 e GRA6, são também importantes na patologia da toxoplasmose.

9. PROGNÓSTICO

O prognóstico é sombrio na toxoplasmose congênita adquirida durante o primeiro trimestre. As crianças acometidas morrem cedo ou sofrem lesões crônicas destrutivas no SNC. Infecções adquiridas no terceiro trimestre geralmente são assintomáticas. O prognóstico na toxoplasmose adquirida após o nascimento é bom. O grande número de pessoas com toxoplasmose latente ou curada, e o fato de a doença raramente ser fatal em adultos, indica que, em geral, a infecção adquirida depois do nascimento é leve. A reativação da toxoplasmose em pacientes imunossuprimidos geralmente termina em óbito. O tratamento é medicamentoso e depende da forma da doença.

No mesmo sentido os números que nos trás a literatura são condizentes com esta informação, ou seja, que a mortalidade pode variar entre 3% (três por cento) a 12% (doze por cento), independentemente do quadro clínico que esteja sendo observado. Também fica claro que a morte não é o único resultado que poderemos esperar da toxoplasmose; graves seqüelas neurológicas têm sido observadas em uma alta proporção daqueles indivíduos sobreviventes. O retardamento mental, objeto de estudo do presente trabalho pode ser observado em cerca de 85% (oitenta e cinco por cento) daqueles que manifestaram o quadro clínico da toxoplasmose e que foram acompanhados por quatro anos ou mais. Também puderam ser observados quadro de convulsões que ocorreram em aproximadamente 80% (oitenta por cento) dos casos analisado e acompanhados, espasticidade e paralisias puderam ser verificadas entre 58% (cinquenta e oito por cento) a 75% (setenta e cinco por cento), problemas que afetam a visão foram da ordem de 42% (quarenta e dois por cento) a 68% (sessenta e oito por cento), e seqüelas como hidrocefalia ou microcefalia foram observadas em 44% (quarenta e quatro por cento) dos que tinham manifestações neurológicas, mas somente 6% (seis por cento) daqueles com doença generalizada. Surdez ocorreu numa pequena proporção. Somente 8% (oito por cento) e 16% (dezesesseis por cento), dos pacientes estavam normais após um período de acompanhamento de 4 (quatro) anos (Eichenwald, 1957). Independentemente de quais as manifestações iniciais o resultado final pode trazer graves e irreversíveis lesões do sistema nervoso central.

De acordo com Alford e cols. (1975), uma toxoplasmose subclínica em recém nascidos também pode resultar em anormalidades neurológicas progressivas.

Se analisarmos o histórico clínico de mães que já transmitiram Toxoplasmose aos filhos, poderemos ter um *bom prognóstico* para futuras gestações, pois inúmeros são os casos de mães nestas condições, ou seja, que já tinham dado a luz a filhos com toxoplasmose congênita, comprovada, tiveram muitas novas gestações subsequente e nenhuma dessas crianças contraiu toxoplasmose.

10. PROFILAXIA

As medidas profiláticas da toxoplasmose incluem cuidados gerais de promoção da saúde, cocção adequada dos alimentos, limpeza rigorosa dos alimentos que vão ser ingeridos crus e as seguintes recomendações às gestantes que têm gatos em casa:

- lave as mãos após contato com o animal, especialmente antes das refeições;
- 2. encarregue outra pessoa da limpeza diária do local onde dorme o gato;
- 3. não permita que o gato doméstico vague pelo exterior da residência;
- 4. não permita que gatos da rua entrem na residência;
- 5. não dê ao animal alimentos crus.

Por outro lado, é fundamental que se façam o diagnóstico e o tratamento da toxoplasmose adquirida durante a gravidez. Como grande parte dos casos de toxoplasmose aguda são assintomáticos, impõe-se a realização de exames sorológicos seriados durante a gravidez.

11. CONCLUSÃO

A toxoplasmose na gestante é sim motivo de preocupação e deve merecer todo nosso cuidado, pois restou comprovado que a mulher acometida do *Toxoplasma gondii* durante o período gestacional poderá ter inúmeros dissabores na sua gravidez e posteriormente, com as possíveis seqüelas que a parasitose poderá acarretar ao seu filho, isto quando não levar a morte do feto; dentre essas seqüelas poderíamos salientar o retardo no desenvolvimento físico e mental, e as mais diversas e graves seqüelas neurológicas que acometem as vítimas que sobreviveram a uma gestação acometida pela toxoplasmose. O percentual de indivíduos que apresentam as referidas seqüelas é no mínimo alarmante, senão vejamos: o retardamento mental, pode ser observado em cerca de 85% (oitenta e cinco por cento) dos indivíduos que manifestaram os sintomas da toxoplasmose durante a gravidez da mãe.

De posse dessas informações estatísticas aqui apresentadas e uma vez que estamos imbuídos do objetivo da inclusão social cabe a nós enquanto educadores procurarmos refletir quais são os meios de trabalharmos a inclusão.

Talvez nos questionando; se inclusão social é meramente a simples convivência de indivíduos portadores de necessidades especiais com aqueles esteriotipados pela sociedade como normais, ou se deveríamos ir além e começarmos a vivenciar uma escola e porque não, uma sociedade inclusiva, uma sociedade que premie a visão ideológica daqueles que vêm a sociedade de acordo com suas características sócio culturais e que assim possam efetivamente avaliar e fazer julgamentos de "deficiência", "retardamento", "privação cultural" e "desajustamento social ou familiar" que são todas construções culturais, para que assim possamos dar início a nossa escola inclusiva.

Neste diapasão encontraremos as vítimas da toxoplasmose e que são muitas em nosso País. E aí então deveremos unir forças para que possamos dar início a inclusão de nossos pares desde o momento de sua concepção e não depois de ser um portador de um retardamento mental, uma cegueira ou qualquer outro mal que possa decorrer de uma toxoplasmose congênita.

A possibilidade da, prevenção no caso da toxoplasmose congênita tem que ser sim mais um instrumento a ser usado no combate a exclusão social.

As estatísticas têm demonstrado que os casos de deficiências provocados pela toxoplasmose são inúmeros e que a nossa sociedade limitada culturalmente talvez não disponha dos meios necessários para combater essa enfermidade que leva milhões de indivíduos à condição de deficiência, na grande maioria das vezes por puro desconhecimento das pessoas.

Sabemos também que embora fizéssemos um acompanhamento das gestantes e fizéssemos todos os testes para o diagnóstico, precoce da toxoplasmose e colocássemos a disposição da sociedade todos os meios científicos que dispomos para combater a toxoplasmose e seus efeitos maléficos, ainda assim teríamos uma legião de vítimas com as mais variadas deficiências. Pois o fator fundamental nesse caso são as medidas profiláticas, que por mais banais muitas vezes não chegam a população.

Insistimos assim mais uma vez; se pretendemos ter uma escola inclusiva, devemos começar a pensar além dos muros do prédio onde funciona a nossa escola, pois talvez no dia em que deixarmos de nos enclausurarmos e extrapolarmos estes muros com idéias e ações talvez tenhamos que receber um número menor de vítimas da toxoplasmose em nossa salas de aula e aí sim possamos recebê-los dignamente, sem precisar segregá-los em salas separadas procurando mesmo escondê-los. Talvez neste dia também possamos destinar um profissional capacitado para acompanhar esse aluno, um profissional com formação e conhecimento para realmente proporcionar uma escola inclusiva, não só para aquele individuo tido como “especial” mas para todos com quem ele irá conviver, pois afinal a convivência social com o “diferente” é a melhor forma de aprimoramento.

Todos aqueles que têm uma condição sócio cultural mais privilegiada, não podem e não têm o direito de omitir-se, precisam sim conscientizar-se que deles depende se amanhã teremos mais ou menos portadores de deficiências quer seja em decorrência da toxoplasmose ou de qualquer outra doença, devemos sim estar

dispostos a mudarmos a realidade social que nos rodeia, dando as condições para que realmente tenhamos uma escola e “que sá” uma sociedade inclusiva, não apenas nome, mas com atitudes inclusivas.

Devemos propiciar ao público alvo do nosso trabalho todas as condições necessárias ao atendimento de suas necessidades, acolhendo, pais, e alunos portadores de necessidades especiais um ambiente escolar sem preconceitos, e na certeza de que estares a devolver a sociedade indivíduos com a formação a que tem direito, tendo suas potencialidades reconhecidas e desenvolvidas que é o papel da escola inclusiva..

Segundo Hallahan e Kauffman: "Nós não devemos deixar que as incapacidades das pessoas nos impossibilitem de reconhecer as suas habilidades. As características mais importantes das crianças e jovens com deficiência são as suas habilidades" (*Hallahan e Kauffman, 1994*).

A Toxoplasmose é mais fator limitante da capacidade de nossas crianças, portanto combatê-la é nosso dever.

REFERÊNCIAS

1. MENDES, RINALDO PONCIO
Toxoplasmose – p. 331-344 – Revista - Sociedade Brasileira de Medicina Tropical
2. KRUGMAN SAUL; WAIRD ROBERT; KATZ SAMUEL L. – Tradução ALENCAR RUBENS DE
Doenças Infecciosas em Pediatria -Livraria Atheneu – RJ – SP – 1979 - 6ª Edição
3. BATISTA, RODRIGO SIQUEIRA; GOMES, ANDREA PATRICIA; IGREJA, RICARDO PEREIRA; HUGGINS, DONALD WILLIAM;
Medicina Tropical Abordagem das Doenças Infecciosas e Parasitárias, vol. 1. Editora Cultura Médica – Rio de Janeiro, p. 193-199.
4. REY, LUIZ;
Rey Parasitologia, Editora Guanabara Koogan, 3ª Edição, p. 321-323.
5. CAMARGO, M. E.
Diagnóstico de Laboratório da Toxoplasmose humana, Ver. Brás. Anal. Clin., vol. 21, n. 1, p. 3-11, 1989
6. CAMARGO, M. E., LESER, P. G., GUARNIERI, D. B.
et al. Padronização de testes sorológicos para toxoplasmose : problema urgente da patologia clínica. Ver. Brás. Patol. Clin., v. 13, p. 1 – 5, 1977.
7. FARHAT, CALIL KAIRALLA;
Cadernos de Terapêutica em Pediatria – Infectologia – Editora Cultura Médica – 2ª Edição – 1990, p. 111-115.
8. REVINTER;
Rotina do Serviço de Pediatria do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro – 6ª Edição – 1997, p. 430-431.

9. MILLER, OTTO; E COLABORADORES;
Laboratório Para o Clínico – 3ª edição – Livraria Ateneu – 1977, p.
326-329.

10. www.scielo.br – artigos

Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Jul 2003, vol.36, no.4, p.483-491. ISSN
0037-8682.

11. www.scielo.br - artigos

Rev. Bras. Ginecol. Obstet., Jun 2004, vol.26, no.5, p.377-382. ISSN
0100-7203