

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

Instituto de Biologia

Programa de Pós-Graduação em Parasitologia



Dissertação

***Toxoplasma gondii* em pacientes em tratamento para hepatite C, no sul do
Brasil**

Mariane D'Avila Vecchi

Pelotas, 2015

Mariane D'Avila Vecchi

***Toxoplasma gondii* em pacientes em tratamento para hepatite C, no sul do
Brasil**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Parasitologia do Instituto de Biologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas (área de conhecimento: Parasitologia)

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Nara Amélia da Rosa Farias

Coorientador: Prof. Dr. Luciano da Silva Pinto

Pelotas, 2015

Mariane D'Avila Vecchi

***Toxoplasma gondii* em pacientes em tratamento para hepatite C, no sul do
Brasil**

Dissertação apresentada, como requisito parcial, para obtenção do grau de Mestre em Ciências Biológicas (área de conhecimento: Parasitologia), Programa de Pós-Graduação em Parasitologia, Instituto de Biologia, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 30 de abril de 2015

Banca examinadora:

Prof.^a Dr.^a Nara Amélia da Rosa Farias (Orientadora)

Doutora em Biologia Parasitária pela Fundação Oswaldo Cruz

Prof. Dr. Lysandro Alsina Nader

Doutor em Hepatologia pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Prof. Dr. Marcos Marreiro Villela

Doutor em Ciências da Saúde pelo Centro de Pesquisa René Rachou Fiocruz (MG)

Dr.^a Beatris Gonzalez Cademartori

Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Pelotas

Dr.^a Luciana Farias da Costa de Avila

Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Pelotas

A Deus,
por estar presente em todos
os momentos da minha vida.

A meu esposo e meus filhos,
por estarem sempre ao meu lado,
com incentivo, amor e compreensão.

A minha mãe,
por colaborar na realização desse sonho.
Amo vocês!!!

Agradecimentos

A minha querida orientadora, Prof.^a Dr.^a Nara Amélia da Rosa Farias que me acolheu desde o primeiro momento que iniciei no programa. Sempre presente, dedicada, demonstrando profissionalismo e parceria. Por todo o aprendizado e pelas etapas cumpridas.

Ao meu coorientador, Dr. Luciano da Silva Pinto pela atenção e dedicação dispensada.

Ao Dr. Jerônimo Ruas pelo incentivo, amizade e agradável convivência.

Aos professores do curso de Pós-graduação em Parasitologia pelos ensinamentos transmitidos.

Aos colegas do Laboratório, em especial a Laura Maria Jorge Farias dos Santos, Mirian Pinheiro Brune e Tatiana Ramos da Silva pela amizade, ajuda, dedicação e comprometimento.

Aos Colegas, Alfredo e Mônica pelo amparo, amizade, e companheirismo.

À colega e amiga Gládis, que consegue transformar o maior problema em um sorriso e fazer tudo ficar melhor. Que torna os dias leves, divertidos, que aconselha e acolhe. Amiga você é especial.

À empresa Wama Diagnóstica pela doação dos Kits, sem eles não seria possível realizar o trabalho experimental.

A todos os funcionários e colegas que colaboraram para a realização deste trabalho.

Muito obrigada!

Resumo

VECCHI, Mariane D'Avila. ***Toxoplasma gondii* em pacientes em tratamento para hepatite C, no sul do Brasil**. 2015. 52f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Programa de Pós-Graduação em Parasitologia, Instituto de Biologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2015.

Toxoplasma gondii é um protozoário oportunista causador de infecções em indivíduos com o sistema imunológico comprometido. Este estudo visa conhecer a soroprevalência para *T. gondii* em pacientes submetidos a tratamento para hepatite C em Centro de Referência no sul do Rio Grande do Sul, os possíveis efeitos desse tratamento na imunidade e os fatores de risco para a infecção pelo parasito. Segundo o conhecimento dos autores, esse foi o primeiro trabalho com essa categoria de pacientes. Foi realizado um estudo transversal prospectivo, com um total de 57 pacientes, os quais foram acompanhados antes e durante o tratamento, num período de 24 ou 48 semanas, dependendo do genótipo e da resposta virológica. A pesquisa sorológica de anticorpos do tipo IgG foi realizada através da técnica de Imunofluorescência Indireta (IFI) e os anticorpos IgM foram detectados por Eletroquimioluminescência (ECLIA). Os dados epidemiológicos foram obtidos pela aplicação de um questionário e os clínicos através da análise dos prontuários dos pacientes, previamente autorizados. A soroprevalência para *T. gondii* foi de 75,4%. A soropositividade foi significativamente maior entre os pacientes com hábito de mexer na terra e/ou areia (OR = 14,84) e com falta de conhecimento sobre a infecção (OR = 12,98). Embora não tenha ocorrido nenhum caso de reagudização da doença, a elevada soropositividade e o desconhecimento constatados indicam a necessidade de monitoramento dos pacientes em tratamento para hepatite C, uma vez que essa infecção e os fármacos utilizados podem comprometer a resposta imunológica dos pacientes.

Palavras-chave: Toxoplasmose; soroprevalência, vírus da hepatite C

Abstract

VECCHI, Mariane D'Avila. ***Toxoplasma gondii* in patients under treatment to the hepatitis C, in the south of Brazil**. 2015. 52p. Dissertation (Biological Science Master) – Post Graduation Program in Parasitology, Biology Institute, Pelotas Federal University, Pelotas, 2015.

Toxoplasma gondii is an opportunistic protozoan which causes infections in individuals with the immune system compromised. This study aims to know the seroprevalence of *T. gondii* in patients submitted to the hepatitis C treatment in reference center in the south of Rio Grande do Sul, the probable effects of this kind of treatment in the immunity and the risk factors to the infection by this parasite. According to the knowledge from the authors, this was the first study with this patients' category. It was done a prospective transversal study, with the total number of 57 patients who were monitored before and during the treatment in 24 or 48 week period, depending on the genotype and the virologic response. The antibody serological research of IgG type was done by the Indirect Immunofluorescence (IFI) technique and the IgM antibodies were detected by Electrochemiluminescence (ECLIA). The epidemiological data were obtained by a questionnaire application and the clinic data by analyzing the patients' records, previously permitted. The seroprevalence to *T. gondii* was 75.4%. The seropositivity was significantly larger among the patients who have the habit to deal with the soil and/or sand (OR = 14,84) and with the lack of knowledge about the infection (OR =12,98). Although it doesn't happened any case of illness reaggravating, the high seropositivity and the lack of knowledge which were noticed, demonstrate the necessity of monitoring patients under the treatment to the hepatitis C, once this infection and the drugs used can compromise the patients' immunological response.

Key words: Toxoplasmosis; seroprevalence; hepatitis C virus

Lista de Tabelas

Tabela 1	Frequência das variáveis epidemiológicas aferidas e relação com a soropositividade para <i>Toxoplasma gondii</i> em pacientes submetidos a tratamento para hepatite C em Pelotas-RS (n = 57). Análise univariada.....	29
Tabela 2	Frequência dos fatores relacionados ao tratamento da hepatite C e relação com a soropositividade para <i>Toxoplasma gondii</i> em pacientes atendidos em Pelotas-RS (n = 57). Análise univariada.....	30
Tabela 3	Associação ($p \leq 0,05$) dos fatores de risco para a infecção por <i>Toxoplasma gondii</i> com a soropositividade de pacientes com hepatite C submetidos a tratamento em Pelotas-RS, após a aplicação do modelo multivariado (n = 57).....	30

Sumário

1 Introdução geral	10
2 Objetivos	12
2.1 Objetivo geral	12
2.2 Objetivos específicos	12
3 Revisão de literatura	13
3.1 <i>Toxoplasma gondii</i>	13
3.1.1 Histórico	13
3.1.2 Taxonomia	14
3.1.3 Morfologia	14
3.1.4 Ciclo biológico	15
3.1.5 Transmissão e epidemiologia	16
3.1.6 Toxoplasmose e perfil imunológico	17
3.1.7 Diagnóstico	17
3.1.8 Prevenção	18
3.1.9 Tratamento	19
3.2 Hepatite C	19
3.2.1 Transmissão	20
3.2.2 Diagnóstico	20
3.2.3 Tratamento	20
3.2.4 Efeitos colaterais da terapia	21
4 Artigo. <i>Toxoplasma gondii</i> em pacientes com hepatite C, em tratamento, no sul do Brasil	23
4.1 Resumo	23
4.2 Abstract	24
4.3 Introdução	25
4.4 Material e métodos	26
4.5 Análise estatística	27
4.6 Questões éticas	27
4.7 Resultados	28
4.8 Discussão e conclusão	31

4.9 Referências.....	34
5 Conclusões gerais.....	37
Referências.....	38
Apêndices.....	45
Anexo.....	51

1 Introdução geral

Toxoplasmose é uma infecção oportunista, causada pelo *T. gondii* que pode ocorrer com frequência em pacientes imunossuprimidos (WALLE et al., 2013).

T. gondii devido à sua ampla distribuição geográfica e alta prevalência, continua sendo um dos mais importantes agentes zoonóticos de grande importância médica e veterinária (SCHLUTER et al., 2014).

A infecção por *T. gondii* está presente em cerca de 25% a 30% da população humana, no entanto, difere entre países e regiões de 10% a 80% (DUBEY; JONES, 2008).

A prevalência de indivíduos soropositivos para toxoplasmose aumenta com a idade e oscila segundo os padrões culturais da população, hábitos alimentares e procedência urbana ou rural. Um fator que favorece a infecção por *T. gondii* é o desconhecimento sobre a doença (CADEMARTORI; FARIAS; BROD, 2008).

Existem três principais formas de transmissão do parasito: ingestão de oocistos esporulados, que estão presentes no solo, contaminando a água e alimentos; consumo de carne crua ou mal cozida, contendo cistos teciduais e a transplacentária, quando taquizoítos atingem o feto. Com menos frequência a transmissão pode ocorrer por transplante de órgãos e transfusão sanguínea (ELMORE et al., 2010).

Em indivíduos imunocompetentes a infecção, geralmente é assintomática e de curso benigno. Após o desenvolvimento de uma adequada resposta imunológica, a infecção aguda torna-se crônica, caracterizada pela presença de cistos teciduais que permanecem latentes (WALLACE; STANFORD, 2008).

Entretanto, em indivíduos imunossuprimidos a toxoplasmose causa enfermidade severa, podendo levar a morte (CONTINI, 2008).

T. gondii é um protozoário que frequentemente causa infecções oportunistas em imunossuprimidos (COSTA et al., 2008; DUBEY, 2004; FERREIRA; BORGES, 2002;

Pacientes portadores do vírus da hepatite C submetidos à terapia com alfapeginterferon + ribavirina sofrem supressão da medula óssea, que pode causar anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia e diminuição da contagem de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, favorecendo o surgimento de infecções oportunistas (PAYER et al., 2012).

Várias pesquisas foram realizadas correlacionando essa parasitose com indivíduos imunossuprimidos (CONG et al., 2015; KODYM et al., 2015; XAVIER et al., 2013) , porém, em portadores de hepatite C existem poucos estudos (EL-NAHAS et al., 2014; MONFORTE et al., 2009). Este estudo teve como objetivo avaliar a soroprevalência de *T. gondii* IgG e IgM em pacientes submetidos a tratamento para hepatite C no Centro de Aplicação e Monitorização de Medicamentos Injetáveis da Universidade Federal de Pelotas, relacionando com fatores epidemiológicos e clínicos relacionados.

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

Conhecer o status sorológico para *T. gondii* em pacientes submetidos a tratamento para hepatite C, possíveis fatores epidemiológicos e clínicos relacionados.

2.2 Objetivos específicos

Verificar a soroprevalência de anticorpos IgG e IgM para *T. gondii* em pacientes em tratamento para hepatite C.

Identificar possíveis fatores de risco para a infecção por *T. gondii* na população em estudo.

3 Revisão de literatura

3.1 *Toxoplasma gondii*

3.1.1 Histórico

O protozoário foi descrito pela primeira vez em coelhos de laboratório, por Splendore (1908) em São Paulo e no mesmo ano, Nicolle e Manceaux (1908) na Tunísia, Norte da África no cérebro de um roedor selvagem, *Ctenodactylus gundi*.

Em Praga no ano de 1923, Janku, descreveu pela primeira vez, toxoplasmose congênita no ser humano. Uma criança com 11 meses de idade, falecida, apresentando hidrocefalia e cegueira, foi realizada a necropsia em cortes do globo ocular direito verificando a presença de parasitos semelhantes a *T. gondii*.

Em Nova York, entre os anos de 1937 e 1939, foi realizado o reconhecimento de *T. gondii* como agente causador de encefalomielite em neonatos humanos, e, em 1939 foi determinada uma tríade clássica de sintomas da toxoplasmose congênita em humanos: retinocoroidite, hidrocefalia e encefalite seguida de calcificação cerebral (WOLF; COWEN, 1937; WOLF; COWEN; PAIGE, 1939).

No Peru, em 1940, Pinkerton e Weinman, descobriram *T.gondii* como causa de infecção adquirida em adultos, descreveram um caso de doença fatal generalizada em um jovem.

Sabin e Feldman em 1948 criaram o teste do corante de Sabin-Feldman, permitindo que vários pesquisadores estudassem os aspectos clínicos e epidemiológicos da toxoplasmose.

Em 1965 foi levantada a hipótese que uma fase infectante seria liberada no meio ambiente através das fezes dos gatos (HUTCHISON, 1965).

Foi em 1969 que o protozoário foi reconhecido como coccídeo e teve seu ciclo biológico descrito (FRENKEL; DUBEY; MILLER, 1970).

Em 1980, com o aparecimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), ocorreram os primeiros registros de toxoplasmose no sistema nervoso central de indivíduos doentes, sendo reconhecido como patógeno oportunista (LUFT et al., 1983; LUFT et al., 1984).

3.1.2 Taxonomia

Segundo Levine et al. (1980), *Toxoplasma gondii* é classificado como:

Reino Protista

Subreino Protozoa

Filo Apicomplexa

Classe Sporozoea

Subclasse Coccidia

Ordem Eucoccidiida

Subordem Eimeriina

Família Sarcocystidae

Subfamília Toxoplasmatinae

Gênero *Toxoplasma*

Espécie *Toxoplasma gondii*

3.1.3 Morfologia

T. gondii apresenta no seu ciclo biológico três formas infectantes: taquizoítos, bradizoítos (em cistos teciduais) e esporozoítos (em oocistos esporulados). As três formas são infectantes tanto para os hospedeiros intermediários como para os definitivos (DUBEY, 2008).

Taquizoítos, apresentando-se em arco com uma extremidade afilada e outra arredondada. Medem aproximadamente, 4-9 µm de comprimento por 2-4 µm de diâmetro e estão presentes na fase aguda da infecção (DUBEY, 2010).

Bradizoítos são morfologicamente semelhantes aos taquizoítos. No cérebro os cistos são de forma esférica e raramente alcançam o diâmetro de 70 µm, enquanto que os cistos intramusculares têm um formato mais alongado podendo chegar a 100 µm (DUBEY, 2010).

Oocistos são esféricos, medem aproximadamente 10-12 µm de diâmetro e infectam grande variedade de hospedeiros intermediários através do consumo de água ou alimentos contaminados (JONES; DUBEY, 2010).

3.1.4 Ciclo biológico

T. gondii possui um ciclo de vida heteroxeno facultativo, ocorrendo em duas fases distintas, sexuada ou enteroepitelial e assexuada ou extra-epitelial. A fase sexuada ocorre no hospedeiro definitivo, nos membros da família Felidae, e a fase assexuada, nos hospedeiros intermediários, mamíferos, aves, anfíbios, peixes e moluscos (DUBEY, 2010; ESMERINI; GENARI; PENA, 2010).

No epitélio intestinal dos felídeos domésticos ou selvagens, ocorre a fase sexuada, quando os mesmos ingerem oocistos ou cistos teciduais contendo bradizoítos (ELMORE et al., 2010; TENTER; HECKEROTH; WEISS, 2000). Esta fase também pode ser chamada de gametogonia, após ocorre a liberação de milhões de oocistos imaturos que podendo durar até duas semanas. Os felídeos jovens são os mais suscetíveis à infecção e também são os principais eliminadores de oocistos no ambiente (ELMORE et al., 2010).

Após serem eliminados junto com as fezes no meio ambiente, os oocistos tornam-se esporulados em um a cinco dias, e podendo permanecer viáveis por 24 meses, desde que em condições favoráveis (DUBEY, 2008).

A fase assexuada, chamada de endodiogenia, ocorre nos hospedeiros intermediários e resulta na produção de cistos teciduais (bradizoítos) (ELMORE et al., 2010). A principal via de infecção desses hospedeiros se dá através da ingestão de oocistos esporulados ou de cistos com bradizoítos em carne mal cozida ou crua (JONES; DUBEY, 2012).

Os esporozoítos liberados dos oocistos ou os bradizoítos livres que invadem a mucosa intestinal diferenciam-se em taquizoítos que são encontrados na fase aguda da infecção, livres ou em células infectadas, no sangue, linfa, secreções e exsudatos (DUBEY, 2008).

No entanto, a resposta imune do hospedeiro é ativada, causando a destruição da maioria dos parasitos. Alguns taquizoítos escapam do sistema imune, progredindo para uma infecção crônica através da conversão para bradizoítos (replicação lenta). Esses estão no interior de cistos, localizados, principalmente no

cérebro, músculo cardíaco e músculo esquelético, ficando protegidos da ação do sistema imune e de drogas (SWIERZY et al., 2014).

No entanto, em pacientes imunossuprimidos, infectados por *T. gondii*, pode ocorrer a ruptura de cistos em tecidos, levando a conversão dos bradizoítos em taquizoítos e, se o paciente não for tratado, poderá evoluir, com graves consequências (HILL; CHIRUKANDOTH; DUBEY, 2005).

3.1.5 Transmissão e epidemiologia

Existem três principais formas de transmissão do parasito: ingestão de oocistos esporulados, que estão presentes no solo, contaminando a água e alimentos; consumo de carne crua ou mal cozida, contendo cistos teciduais e a transplacentária, quando taquizoítos atingem o feto na primoinfecção da gestante. Com menos frequência a transmissão pode ocorrer por transplante de órgãos e transfusão sanguínea (ELMORE et al., 2010).

Os felídeos eliminam os oocistos nas fezes geralmente, após a primoinfecção podendo ser nos primeiros meses ou ao longo da vida. Esses oocistos contaminam o meio ambiente, água e alimentos (DUBEY, 2010).

As formas da infecção podem variar de acordo com fatores socioeconômicos, hábitos de higiene, fatores ambientais, profissão, hábitos e costumes de determinada região, grau e frequência da exposição ao agente (ELMORE et al., 2010).

Devido à sua ampla distribuição geográfica e alta prevalência, *T. gondii* continua a ser um dos mais importantes agentes zoonóticos de grande importância médica e veterinária (SCHLUTER et al., 2014).

A infecção por *T. gondii* está presente em cerca de 25% a 30% da população humana, no entanto difere entre países e regiões de 10% a 80% (DUBEY; JONES, 2008).

Na região de Pelotas, RS, foi verificada soroprevalência de 54,8% em gestantes (CADEMARTORI; FARIAS; BROD, 2008), 57,5% em doadores de sangue (LOGES; CADEMARTORI; FARIAS, 2012), 80,0% em indivíduos HIV positivos (XAVIER et al., 2013), 84,2% em pacientes oncológicos (RADIN, J.; RADIM, V.; BROD, 2011) e 75,1% em população rural de origem germânica (CARVALHO,

2014). Todos os autores constataram, nos grupos estudados na região, grande desconhecimento sobre a zoonose.

3.1.6 Toxoplasmose e perfil imunológico

A toxoplasmose adquirida é considerada uma doença de evolução benigna e auto-limitada em indivíduos imunocompetentes. Na maioria dos casos é assintomática e os sinais clínicos, quando presentes, são semelhantes aos da gripe, originando febre, fadiga, mialgia e linfadenopatia (MARTINS, 2002; SILVEIRA, 2001).

Pacientes com perfil imunológico debilitado, sobretudo com alteração na imunidade mediada pelas células T, como transplantados, portadores de neoplasias, com Aids ou usuários de terapia imunossupressora com corticosteróides ou drogas citotóxicas, têm um alto risco de desenvolver encefalite, pneumonite, miocardite, além de infecções disseminadas, como manifestações de toxoplasmose. O desenvolvimento da parasitose nesses pacientes ocorre devido a uma infecção latente adquirida antes da imunossupressão ou através de um contato recente, desenvolvendo uma infecção aguda, que se não diagnosticada e tratada, pode ser fatal (WEISS; DUBEY, 2009).

Nesses pacientes, *T. gondii* é um dos agentes que pode causar infecções oportunistas (COSTA et al., 2008; DUBEY, 2004; FERREIRA; BORGES, 2002).

3.1.7 Diagnóstico

Em seres humanos, o diagnóstico da toxoplasmose pode ser realizado através de métodos biológicos, sorológicos, histológicos, moleculares, além da combinação desses testes, pois essa parasitose apresenta sinais clínicos inespecíficos e assemelha-se a várias outras doenças infecciosas dificultando, assim, o diagnóstico (HILL; DUBEY, 2002).

Desses, o sorológico é o mais utilizado, o qual é baseado na pesquisa de anticorpos anti *T. gondii*. O sorodiagnóstico pode ser realizado através de várias técnicas. As imunoglobulinas IgM são detectadas, geralmente, na primeira ou segunda semana após a infecção, alcançando um pico em seis a oito semanas, quando então começam a declinar. Pode permanecer no paciente até quatro a seis

meses após o início da infecção por *T. gondii* (etapa considerada aguda ou recente) ou persistir em títulos baixos por mais de 12 meses, sendo considerada IgM residual (CANTOS et al., 2000).

Posteriormente, ocorre o aparecimento de níveis detectáveis de IgG, que tendem a se manter por toda a vida. Essa etapa equivale à fase crônica ou latente da doença. Para ter certeza do momento da infecção em que se encontra um indivíduo, é necessária a realização de testes sorológicos que detectem anticorpos anti *T. gondii* do tipo IgM e IgG. No entanto presença de altos níveis de IgG, assim como a persistência de IgM durante longos períodos de tempo, dificulta a interpretação dos resultados entre casos agudos e crônicos (CANTOS et al., 2000; COUTINHO et al., 1982; HO-YEN et al., 1992). No entanto, quando IgM é positiva, o teste avidez para anticorpos IgG é de grande importância, auxiliando na interpretação do diagnóstico (LESER; GRANATO; SNEGE, 2000). Resultados com alta avidez indicam infecção ocorrida há mais de quatro meses, e os com baixa avidez, uma infecção recente (menos de quatro meses) (MONTROYA; LIESENFELD, 2004).

3.1.8 Prevenção

Na ausência de uma vacina eficaz em seres humanos, a prevenção da transmissão zoonótica é a melhor maneira de evitar a infecção por *T. gondii*, e deve ser feita por limitar a exposição a oocistos ou cistos teciduais. Recomendações de práticas de boa higiene, favorecem a prevenção, como lavar as mãos após o contato com o solo e manipulação de carnes cruas, lavar frutas e legumes que são consumidos crus, o congelar a carne a -12°C por 48 horas, antes de ingeri-la crua também diminui a exposição (JONES et al., 2007).

É importante que após o manuseio de carne crua, as tábuas utilizadas para corte, utensílios e mãos devem ser lavadas com sabão para evitar contaminação (ELMORE et al., 2010).

Também é recomendado cozinhar as carnes até uma temperatura interna de 66°C, beber água somente tratada (DUBEY; JONES, 2008) e consumir leite pasteurizado (ELMORE et al., 2010).

Segundo Voltaire e colaboradores (2005), em relação aos gatos, recomendam mantê-los dentro de casa, alimentá-los com rações comerciais, não alimentá-los com

carne crua, limpar as suas caixas de areia diariamente, a fim de evitar que oocistos eliminados nas fezes possam se tornar infectantes (esporulados), e evitar que gatos de estimação pratiquem caça. Os cães podem servir como transportadores mecânicos de *T. gondii* e devem ser mantidos longe de caixas de areia.

Imunossuprimidos e gestantes soronegativas para toxoplasmose, devem ter uma atenção especial para esta infecção, participando de programas de educação e saúde pública sobre prevenção (BOYER et al., 2011).

3.1.9 Tratamento

As recomendações de tratamento variam com o tipo e gravidade da infecção. A infecção em indivíduos imunocompetentes raramente requer tratamento, enquanto que em imunossuprimidos, requer tratamento com uma combinação de medicamentos antiparasitários. Pirimetamina e sulfadiazina são as drogas mais utilizadas (MONTROYA; LIESENFELD, 2004).

Essas drogas possuem uma boa eficácia durante a fase aguda da doença, em que o parasito está em intensa multiplicação, porém não erradicam a infecção. O tratamento para a retinocoroidite toxoplásmica é realizado através do uso de antimicrobianos, além do uso de corticosteróides orais, os quais ajudam na resposta inflamatória (HILL; DUBEY, 2002; MONTROYA; LIESENFELD, 2004; HOLLAND, 2009).

3.2 Hepatite C

Hepatite C é uma das principais causas de doença hepática crônica e importante problema de saúde pública no mundo (HANAFIAH et al., 2013).

Existem cerca de 170 milhões de pessoas no mundo infectadas com o Vírus da hepatite C (HCV). Essa infecção leva a morte de aproximadamente 350.000 pessoas anualmente. A infecção aguda é geralmente assintomática, alguns indivíduos eliminam o vírus espontaneamente, mas a maioria tornam-se portadores crônicos (PERZ et al., 2006). Dos casos agudos de hepatite C, 80% evoluem para infecção crônica, destes 10-20% desenvolvem doença hepática crônica descompensada e 7% carcinoma hepatocelular (FATTOVICH et al., 1997; LIM; TAN; MUTIMER, 2014).

Segundo Anjo et al. (2014), em Portugal, os gastos anuais relacionados com a hepatite C estão acima de 71 milhões de euros. Resultados desse estudo vêm sustentar que a infecção por HCV é uma doença com elevado impacto socioeconômico, tornando importante a realização de um programa de prevenção.

O vírus da hepatite C é classificado em seis diferentes genótipos (1,2,3,4,5 e 6) e a frequência relativa dos genótipos varia significativamente entre diferentes regiões. A genotipagem tem importância no manejo clínico dos pacientes infectados (HOOFNAGLE, 2002).

3.2.1 Transmissão

O HCV é transmitido fundamentalmente através do sangue contaminado. Constituem situações de risco: transfusão de sangue; uso de drogas ilícitas; hemodiálise; transplante de órgãos; exposição ocupacional; uso coletivo de material perfurocortante. A transmissão pela via sexual é menos comum, com aumento de risco para aqueles que exercem atividade sexual traumática. A transmissão vertical é rara, mas é sabido que existe maior risco em mães co-infectadas com HIV (FOCACCIA, 2007).

3.2.2 Diagnóstico

O diagnóstico da hepatite C pode ser realizado por meio de testes sorológicos, como o método imunoenzimático (ELISA). A confirmação é realizada pela técnica de biologia molecular para detecção direta do RNA do HCV, comprovando a viremia. O conhecimento da carga viral, assim como do genótipo presentes antes do início do tratamento, é importante para definir o tipo e a duração da terapia (MARQUES et al., 2007; RAMACHANDRAN et al., 2012).

3.2.3 Tratamento

Desde meados de 1990, diferentes fármacos estão sendo desenvolvidos para o tratamento da infecção pelo HCV. No Brasil, segundo o Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções, o alfapeginterferon e

ribavirina ainda são os mais utilizados no tratamento do HCV (Portaria nº 221 MS, 2011).

Pesquisas sobre HCV têm proporcionado uma rápida evolução na área terapêutica. Com melhoria nas taxas de resposta virológica sustentada (RVS), a terapia tripla (alfapeginterferon + ribavirina + telaprevir ou boceprevir) foi recentemente introduzida para tratar pacientes com genótipo 1. Novas drogas estão surgindo, oferecendo maior RVS, baixa resistência e com excelente perfil de segurança (LIM; TAN; MUTIMER, 2014).

A duração e o monitoramento da terapia são guiados pelo genótipo e resposta viral do paciente. O principal objetivo do tratamento é atingir uma RVS, em 12 a 24 semanas após o final do tratamento (COBB; HEILEK; VILCHEZ, 2014).

3.2.4 Efeitos colaterais da terapia

Entre alguns efeitos colaterais observados na terapia anti-HCV, com alfapeginterferon e ribavirina estão fadiga, dor de cabeça, aumento da temperatura corporal, mialgia, insônia, náuseas, alopecia, irritabilidade, depressão, artralgia, anorexia, dermatite, pneumonia, bronquiolite, bronquite, neuropatia, retinopatia, perda da visão, infecção gastrointestinal, hipo ou hipertireoidismo (FRIED et al., 2002; GERVAIS; BOYER; MARCELLIN, 2001; HADZIYANNIS et al., 2004; MANNS et al., 2001; MCHUTCHISON et al., 2009; SHIFFMAN et al., 2007; SULKOWSKI et al., 2011).

Além disso, a supressão da medula óssea (mielotoxicidade) causada pela terapia com alfapeginterferon e ribavirina pode provocar: anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia e diminuição da contagem de linfócitos T CD4⁺, podendo aparecer infecções oportunistas (PAYER et al., 2012).

Também pode causar complicações na cavidade oral, como aftas, herpes simples, candidíase, abscessos dentários, além de lesões cutâneas virais, fúngicas ou bacterianas e infecções do trato geniturinário (COOPER et al., 2006).

Segundo Roomer et al. (2010), pacientes com cirrose, idosos e indivíduos com diabetes mellitus, apresentam maior risco de infecções.

Todos esses efeitos colaterais acarretam dificuldades na adesão dos pacientes ao tratamento. Em geral, resultam em 10 a 20% de suspensão da terapia e 20 a 30% de modificações na dose da medicação, com diminuição da RVS

(MANNNS; WEDEMEYER; CORNBERG, 2006). Portanto, a monitorização do tratamento por uma equipe multidisciplinar favorece a adesão, e eleva o índice de RVS (CARRIÓN et al., 2013).

4 Artigo

***Toxoplasma gondii* em pacientes em tratamento para hepatite C, no sul do Brasil**

4.1 Resumo

Toxoplasma gondii é um protozoário oportunista causador de infecções em indivíduos com o sistema imunológico comprometido. Este estudo visa conhecer a soroprevalência para *T. gondii* em pacientes submetidos a tratamento para hepatite C em Centro de Referência no sul do Rio Grande do Sul, os possíveis efeitos desse tratamento na imunidade e os fatores de risco para a infecção pelo parasito. Segundo o conhecimento dos autores, esse foi o primeiro trabalho com essa categoria de pacientes. Foi realizado um estudo transversal prospectivo, com um total de 57 pacientes, os quais foram acompanhados antes e durante o tratamento, num período de 24 ou 48 semanas, dependendo do genótipo e da resposta virológica. A pesquisa sorológica de anticorpos do tipo IgG foi realizada através da técnica de Imunofluorescência Indireta (IFI) e os anticorpos IgM foram detectados por Eletroquimioluminescência (ECLIA). Os dados epidemiológicos foram obtidos pela aplicação de um questionário e os clínicos através da análise dos prontuários dos pacientes, previamente autorizados. A soroprevalência para *T. gondii* foi de 75,4%. A soropositividade foi significativamente maior entre os pacientes com hábito de mexer na terra e/ou areia (OR = 14,84) e com falta de conhecimento sobre a infecção (OR = 12,98). Embora não tenha ocorrido nenhum caso de reagudização da doença, a elevada soropositividade e o desconhecimento constatados indicam a necessidade de monitoramento dos pacientes em tratamento para hepatite C, uma vez que essa infecção e os fármacos utilizados podem comprometer a resposta imunológica dos pacientes.

Palavras-chave: Toxoplasmose; soroprevalência, vírus da hepatite C

4.2 Abstract

Toxoplasma gondii is an opportunistic protozoan which causes infections in individuals with the immune system compromised. This study aims to know the seroprevalence of *T. gondii* in patients submitted to the hepatitis C treatment in reference center in the south of Rio Grande do Sul, the probable effects of this kind of treatment in the immunity and the risk factors to the infection by this parasite. According to the knowledge from the authors, this was the first study with this patients' category. It was done a prospective transversal study, with the total number of 57 patients who were monitored before and during the treatment in 24 or 48 week period, depending on the genotype and the virologic response. The antibody serological research of IgG type was done by the Indirect Immunofluorescence (IFI) technique and the IgM antibodies were detected by Electrochemiluminescence (ECLIA). The epidemiological data were obtained by a questionnaire application and the clinic data by analyzing the patients' records, previously permitted. The seroprevalence to *T. gondii* was 75.4%. The seropositivity was significantly larger among the patients who have the habit to deal with the soil and/or sand (OR = 14,84) and with the lack of knowledge about the infection (OR =12,98). Although it doesn't happened any case of illness reagravating, the high seropositivity and the lack of knowledge which were noticed, demonstrate the necessity of monitoring patients under the treatment to the hepatitis C, once this infection and the drugs used can compromise the patients' immunological response.

Key words: Toxoplasmosis; seroprevalence; hepatitis C virus

4.3 Introdução

Toxoplasma gondii é um protozoário, que pode causar infecções oportunistas em indivíduos imunossuprimidos (DUBEY, 2010). Devido à sua ampla distribuição geográfica e alta prevalência, continua sendo um dos mais importantes agentes zoonóticos de grande relevância médica e veterinária (SCHLUTER et al., 2014).

Esse parasito apresenta três principais formas de transmissão: através de oocistos esporulados, eliminados pelos felídeos, que contaminam o solo, os alimentos e a água; o consumo de carne crua ou mal cozida, contendo cistos teciduais; e transmissão transplacentária. Transfusão de sangue e transplante de órgãos, são formas menos frequente de transmissão (ELMORE et al., 2010).

Em indivíduos imunocompetentes, a infecção geralmente é assintomática e de curso benigno. Após o desenvolvimento de uma adequada resposta imunológica, a infecção aguda torna-se crônica, caracterizada pela presença de cistos teciduais que permanecem latentes (WALLACE; STANFORD, 2008).

No entanto, em indivíduos imunossuprimidos pode ocorrer reativação da infecção, através do rompimento dos cistos e liberação dos bradizoítos, causando graves danos à saúde (CONTINI, 2008).

Pacientes portadores do vírus da hepatite C submetidos à terapia com alfapeginterferon + ribavirina sofrem supressão da medula óssea, que pode causar anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia e diminuição da contagem de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, favorecendo o surgimento de infecções oportunistas (PAYER et al., 2012).

O acompanhamento sorológico para toxoplasmose nesses pacientes é importante, uma vez que essa infecção oportunista pode ocasionar consequências severas e até mesmo letais (EL-NAHAS et al., 2014).

Várias pesquisas foram realizadas correlacionando essa parasitose com a imunossupressão de indivíduos (XAVIER et al., 2013; KODYM et al., 2015; CONG et al., 2015), porém, em portadores de hepatite C existem poucos estudos (EL-NAHAS et al., 2014; MONFORTE et al., 2009).

Este estudo teve como objetivo conhecer a soroprevalência para *T. gondii* em pacientes submetidos a tratamento para hepatite C e possíveis fatores epidemiológicos e clínicos relacionados.

4.4 Material e Métodos

Foi realizado um estudo transversal prospectivo, com 57 pacientes submetidos a tratamento para hepatite C (HCV), com alfapeginterferon 2a ou 2b e ribavirina, durante 24 ou 48 semanas, no Centro de Aplicação e Monitorização de Medicamentos Injetáveis da Universidade Federal de Pelotas (CAMMI-UFPeI). A duração do tratamento foi determinada pelo genótipo do vírus infectante e guiada pela resposta virológica.

O tamanho amostral foi obtido com base no cálculo do índice endêmico dos últimos cinco anos de tratamento para hepatite C realizados no CAMMI Pelotas. Como não existem trabalhos com o público alvo na região em estudo, foi utilizada uma expectativa de prevalência de 50%, com intervalo de confiança de 95% e erro de 5%, chegando-se a um tamanho amostral mínimo de 47 pacientes a serem avaliados. Como esse número encontrado foi próximo à média de pacientes que entram em tratamento durante um ano neste serviço, optou-se por realizar a pesquisa em todos os pacientes que iniciaram tratamento durante o ano experimental. O número de amostras analisadas foi de 57.

Durante um ano, pacientes encaminhados para terapia anti-HCV, a partir 18 anos de idade, foram convidados a participar da pesquisa. Todos pacientes aceitaram participar do estudo e após assinatura do termo de consentimento livre e informado, tiveram uma amostra de sangue coletada, responderam a um questionário epidemiológico referente aos fatores de risco da infecção por *T. gondii*, conhecimento da zoonose e fatores correspondentes ao tratamento da hepatite C, além da análise de seus prontuários.

O sangue foi coletado através de punção venosa, em tubos vacutainer sem anticoagulante, centrifugado e o soro armazenado a -20°C em tubos *ependorff* devidamente identificados, até o momento da análise, realizada nos Laboratórios de Parasitologia do Instituto de Biologia da UFPeI e no de Análises Clínicas da UFPeI. A coleta de sangue foi realizada antes de iniciar o tratamento e de três em três meses até o término do mesmo.

Foram utilizadas as técnicas de Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) (WAMA[®] Diagnóstica) e Eletroquimioluminescência (ECLIA) (Abbott[®] Diagnóstica) para detecção de anticorpos IgG e IgM anti-*T. gondii*. Na RIFI foram dosados os anticorpos IgG, sendo consideradas reagentes amostras com diluições a partir de

1:32. Através da técnica ECLIA foram dosados anticorpos IgM, sendo considerados reagentes os resultados superiores a 1,0 index. As técnicas foram executadas de acordo com as instruções dos fabricantes.

Em relação aos fatores de risco relacionados à infecção foram estudadas as variáveis epidemiológicas: sexo, idade, raça, escolaridade, profissão, residência em área rural, não conhecimento sobre a doença, não conhecimento das formas de transmissão, convivência com gatos, presença de gatos no peridomicílio, hábito de manusear carne crua, hábito de consumir verduras e legumes crus, carne crua e/ou mal cozida, embutidos caseiros, leite não pasteurizado, água não tratada, refeições realizadas em restaurante, não ter o hábito de lavar as mãos antes das refeições, contato das mãos diretamente no solo e histórico de transfusão sanguínea.

4.5 Análise estatística

Os dados foram organizados em formato de planilhas eletrônicas (Microsoft Excel). Cada um dos potenciais fatores de risco incluídos no questionário foi comparado individualmente, usando tabelas da contingência 2x2, com uma variável categórica representando a soropositividade dos pacientes (positivo ou negativo). A significância de cada uma dessas associações foi determinada por testes de qui-quadrado e para frequências menores que cinco foi aplicado o teste Exato de Fisher (THRUSFIELD, 1995), usando o programa EpiInfo versão 3.3.2. As variáveis consideradas significativas na análise univariada ($p \leq 0,25$) foram selecionadas como variáveis independentes para integrar uma análise multivariada, através de um modelo de regressão logística, no qual a soropositividade foi incluída como variável dependente. A significância dessas associações foi estimada através de razão de chance (*Odds ratio* - OR), com intervalos de confiança em nível de 95% (HOSMER; LEMESHOW, 1989), usando o software Statistix 8.0.

4.6 Questões éticas

O projeto foi submetido Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas (Estado do RS), aprovado e registrado sob o número 508.805 (Anexo).

4.7 Resultados

Do total de 57 pacientes analisados, 43 (75,4%) foram soropositivos para *T. gondii*. Os títulos de anticorpos IgG variaram de 32 a 1024, tendo uma maior frequência na titulação 128. Não ocorreram casos de reagudização nem infecção recente, uma vez que imunoglobulinas da classe M não foram detectadas durante todo período experimental.

A caracterização do grupo avaliado revelou predomínio de indivíduos do sexo masculino (61,4%), idade superior a 50 anos (66,7%), sendo a maioria proveniente da zona urbana (84,8%). A maioria dos participantes (84,2%) apresentaram escolaridade até o ensino fundamental. A renda familiar de 57,9% dos indivíduos é de até três salários mínimos. Em relação às formas de transmissão da infecção por *T. gondii*, 96,5% relataram desconhecimento, necessitando de campanhas de conscientização.

A análise univariada está representada nas tabelas 1 e 2. A frequência dos possíveis fatores de risco avaliados encontra-se na tabela 1, que também relaciona os fatores de risco com soropositividade para *T. gondii*. Na tabela 2, observa-se os fatores relacionados ao tratamento da hepatite C, associando-os com a soropositividade. Um dos efeitos colaterais mais comum do tratamento foi a presença de leucopenia (94,7%), com leucócitos abaixo de 4.000/mm³, sendo que 56,1% apresentaram neutropenia (< 750/mm³). Além disso, foi observado que a maioria apresentou fadiga (78,9%), cefaleia (71,9%), seguido de febre (63,2%).

Todos os pacientes que apresentaram infecção gastrointestinal e fungo de pele foram soropositivos para *T. gondii*.

Na tabela 3, a análise multivariada revelou que o hábito de mexer em terra e/ou areia e o desconhecimento sobre a infecção apresentaram associação estatisticamente significativa com a soropositividade para o protozoário. Observou-se, que quem costuma mexer na terra e/ou areia tem 14,84 vezes mais chances de ser soropositivo para *T. gondii* e aqueles que desconhecem a doença têm 12,98 vezes mais chances de soropositividade.

Tabela 1 - Frequência das variáveis epidemiológicas aferidas e relação com a soropositividade para *Toxoplasma gondii* em pacientes submetidos a tratamento para hepatite C em Pelotas-RS (n = 57). Análise univariada.

Variáveis	Frequência do fator de risco %	Sorodiagnóstico Positivo		Valor de p
		n	%	
Idade > 50 anos	66,7	30	78,9	0,2892
Nunca ouviu falar em toxoplasmose	26,3	14	93,3	0,0566
Teve toxoplasmose	5,3	2	66,7	0,5782
Familiar já teve toxoplasmose	5,26	2	66,7	0,5782
Não conhece os meios de transmissão da toxoplasmose	96,5	41	74,5	0,5658
Residência rural	19,3	10	90,9	0,1767
Renda fixa até 3 salários	57,9	27	81,8	0,1895
Grau de escolaridade até fundamental	84,2	38	79,2	0,1390
Não fez exame anteriormente para toxoplasmose	89,5	39	76,5	0,4606
Tem hábito de comer em restaurante e/ou lancheria	54,4	21	67,7	0,1405
Tem hábito de comer carne crua e/ou mal cozida	22,8	10	76,9	0,6015
Tem hábito de provar tempero da carne crua	12,3	6	85,7	0,4447
Tem hábito de manusear carne crua	50,9	24	82,8	0,1913
Consumo de água não tratada	10,5	6	100,0	0,1680
Tem hábito de consumir linguiça frescal	29,8	14	82,4	0,3326
Tem hábito de consumir leite <i>in natura</i>	8,8	4	80,0	0,6425
Não lava as mãos antes das refeições	5,3	3	100,0	0,4218
Não tem hábito de higienizar frutas, legumes e verduras	7,0	3	75,0	0,6876
Possui horta	10,5	6	100,0	0,1680
Tem ou teve gato jovem em casa	31,6	15	83,3	0,2765
Tem presença de gatos no peridomicílio	68,4	31	79,5	0,2347
Alimenta seus gatos domésticos com carne crua	10,5	5	83,3	0,5394
Tem histórico de aborto na família	15,8	6	66,7	0,3857
Tem hábito de mexer na terra e/ou areia	49,1	26	92,9	0,0027
Fez transfusão sanguínea	45,6	21	80,8	0,3919

Tabela 2 - Frequência dos fatores relacionados ao tratamento da hepatite C e relação com a soropositividade para *Toxoplasma gondii* em pacientes atendidos em Pelotas-RS (n = 57). Análise univariada.

Variáveis	Frequência (%)	Sorodiagnóstico Positivo		Valor de p
Cirrose	12,3	6	85,7	0,4447
Diabetes	10,5	5	83,3	0,5394
Leucopenia	94,7	41	75,9	0,5782
Neutropenia	56,1	25	78,1	0,5940
Infecção urinária	31,6	16	88,9	0,0987
Infecção gastrointestinal	26,3	15	100,0	0,0069
Infecção respiratória	24,6	12	85,7	0,2581
Sinais neurológicos	59,6	27	79,4	0,3968
Fadiga	78,9	34	75,6	0,6178
Diminuição da visão	19,3	11	100,0	0,0312
Cefaléia	71,9	32	78,0	0,3405
Febre	63,2	31	86,1	0,0143
Vômito	35,1	19	95,0	0,0101
Fungo de pele	28,1	16	100,0	0,0046
Internação hospitalar	3,5	2	100,0	0,5658

Tabela 3 - Associação ($p \leq 0,05$) dos fatores de risco para a infecção por *Toxoplasma gondii* com a soropositividade de pacientes com hepatite C submetidos a tratamento em Pelotas-RS, após a aplicação do modelo multivariado (n = 57)

Variáveis	Reagente		OR	(IC = 95%)	Valor de p
	n	%			
Hábito de mexer na terra e/ou areia	26	92,9	14,84	(2,72-80,95)	0,0018
Nunca ouviu falar em toxoplasmose	14	93,3	12,98	(1,41-119,79)	0,0238

4.8 Discussão e conclusão

Segundo conhecimento dos autores este é o primeiro estudo no sul do Brasil que avalia a infecção por *T. gondii* em pacientes submetidos a tratamento para hepatite C.

O grau e a frequência da exposição a *T. gondii* pode variar de acordo com fatores socioeconômicos, hábitos de higiene, fatores ambientais, profissão, hábitos e costumes de determinada região (ELMORE et al., 2010).

A realização de pesquisas da toxoplasmose em pacientes submetidos a tratamento para hepatite C são escassas na literatura, por isso, a discussão será com pacientes que pertencem a outros grupos de risco para infecção por *T. gondii*.

A soroprevalência para *T. gondii* encontrada nos pacientes do estudo foi de 75,4%, semelhante a outros grupos imunossuprimidos na região de Pelotas: 80% observado em indivíduos HIV positivos (XAVIER et al., 2013) e 84,2% em pacientes oncológicos (RADIN, J.; RADIN, V.; BROD, 2011). Também na região de Pelotas, quando se trata de pacientes imunocompetentes, a soroprevalência foi superior a 54,8%, constatada em gestantes (CADEMARTORI; FARIAS; BROD, 2008) e 57,5% em doadores de sangue (LOGES; CADEMARTORI; FARIAS, 2012).

Em outros países, a soroprevalência em grupos de indivíduos imunossuprimidos foi de 87,4% na Etiópia (WALLE et al., 2013), 65,5% no Egito (GHANAM et al., 2001), 49,7% no Irã (MOHRAZ et al., 2011), 35,6% na China (CONG et al., 2015) e 38,7% na Nigéria (OGOINA et al., 2013). As variações de prevalência de anticorpos para *T.gondii* encontradas em diferentes estudos podem estar relacionadas as peculiaridades de cada povo de determinada região.

Apesar de não ter apresentado associação estatisticamente significativa, a soropositividade para *T. gondii* entre pacientes cirróticos foi de 85,7%, superando um estudo na Turquia, em que os pesquisadores encontraram 68,5% de soropositividade em pacientes com cirrose (USTUN et al., 2004).

Segundo El-Nahas et al. (2014), que analisaram pacientes com doença hepática crônica por HCV, com cirrose, não cirróticos e com grupo controle, foi constatada soropositividade para *T. gondii* significativamente maior nos pacientes com cirrose (92,6%). Esses dados são importantes pelo fato de que pacientes com cirrose apresentam deficiência na imunidade, podendo ter uma reagudização,

agravando o quadro do paciente (LUFT; REMINGTON, 1992; PORTER; SANDE, 1992).

Semmo e Klenerman (2007), verificaram em seus estudos que no sangue periférico de pacientes com hepatite C crônica, células T CD4⁺ encontram-se diminuídas.

Neste estudo, encontrou-se uma soropositividade de 80,8% em pacientes que já haviam realizado transfusão sanguínea. Loges, Cademartori e Farias (2012), na região de Pelotas, encontraram 57,5% e Elhence et al. (2010), na Índia, 53,7% de soropositividade em doadores de sangue. Isso justifica porque a transfusão de sangue é um fator de risco para a infecção por *T. gondii* (ELMORE et al., 2010).

É importante mencionar que o baixo grau de escolaridade encontrado no estudo, está associado a maior prevalência para *T. gondii*, concordando com outros estudos, como um realizado em Porto Alegre (ENGROFF et al., 2014).

Outro fator de risco muito citado na literatura, que merece ser salientado no presente estudo é o hábito de consumir carne crua ou mal cozida, o que favorece a aquisição da infecção. A soropositividade entre pacientes com esse hábito foi de 76,9%, menor do que o verificado em pacientes HIV positivos por Xavier et al. (2013) na região de Pelotas (84,1%) e maior do que o verificado por Cong et al. (2015a) em pacientes psiquiátricos na China (19,75%).

Constatou-se uma associação significativa entre a soropositividade para *T. gondii* e o hábito de mexer em terra e/ou areia (OR= 14,84), devido ao fato de os pacientes ficarem mais expostos à infecção por oocistos esporulados. Essa associação significativa também foi verificada na região de Pelotas, em gestantes (CADEMARTORI; FARIAS; BROD, 2008) e em pacientes HIV positivos (XAVIER et al., 2013) e na China em pacientes com câncer (CONG et al., 2015).

O desconhecimento sobre a doença apresentou associação significativa com soropositividade para *T. gondii* (OR= 12,98), constatando que a falta de conhecimento favorece a exposição. Dados similares foram obtidos por outros autores em Pelotas (XAVIER et al., 2013; CADEMARTORI; FARIAS; BROD, 2008; RADIN; RADIN; BROD, 2011). Em Cuiabá (LEÃO; MEIRELLES-FILHO; MEDEIROS, 2004) e no Irã (DARYANI et al., 2014), o desconhecimento sobre a doença também foi um importante fator de risco para a infecção.

A imunossupressão causada pelo vírus da hepatite C, agravada pelo tratamento da hepatite C com alfapeginterferon + ribavirina, foi evidenciada em

casos descritos de infecção generalizada por *Bartonella henselae* em paciente após arranhadura por gato (BHATTI; BERENSON, 2007), e de reativação de leishmaniose visceral, devido a uma redução da atividade fagocitária, ou redução das células T, induzidas pelo alfapeginterferon (CASCIO et al., 2005).

Há muito a ser estudado sobre a epidemiologia da infecção por *T. gondii* em diferentes grupos de risco (CONG et al., 2015). Como a toxoplasmose é uma infecção parasitária com ampla distribuição geográfica, ocorrendo em vários grupos de risco da sociedade, o conhecimento desses grupos desempenha um papel significativo na tomada de precauções necessárias contra a doença (USTUN et al., 2004).

O estudo realizado permite concluir que: a população estudada está exposta à infecção por *T. gondii*, uma vez que 75,4% dos pacientes são soropositivos para o agente; o desconhecimento sobre a infecção e o hábito de mexer na terra e/ou areia são os fatores de risco mais importantes para a infecção por *T. gondii* na população analisada. Campanhas de esclarecimento sobre a doença devem ser realizadas para maior informação da população. Recomenda-se que mais estudos sejam realizados, para avaliar a necessidade de acompanhamento sorológico para *T. gondii* em pacientes em tratamento para hepatite C a fim de prevenir possíveis infecções recentes ou reagudizações.

4.9 Referências

- BHATTI, Z.; BERENSON, C. S. Adult systemic cat scratch disease associated with therapy for hepatitis C. **BMC Infectious Diseases**, v. 7, n. 8, p. 1-4, 2007.
- CADEMARTORI, B. G.; FARIAS, N. A. R.; BROD, C. S. Soroprevalence and risk factors to *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women of Pelotas, south of Brazil. **Revista Panamericana de Infectologia**, v. 10, p. 30-35, 2008.
- CASCIO, A.; ANTINORI, S.; RICCIARDI, F.; COSTANTINO, G.; IARIA, C. Visceral leishmaniasis during pegylated interferon therapy for chronic hepatitis C: first report. **Antiviral Therapy**, v. 10, p. 695-696, 2005.
- CONG, W.; DONG, W.; BAI, L.; WANG, X. Y.; NI, X. T.; QIAN, A. D.; ZHU, X. Q. Seroprevalence and associated risk factors of *Toxoplasma gondii* infection in psychiatric patients: a case-control study in eastern China **Epidemiology and Infection**, p. 1-7, 2015a.
- CONG, W.; LIU, G.; MENG, Q.; DONG, W.; QIN, S.; ZHANG, F.; ZHANG, X.; WANG, X.; QIAN, A.; ZHU, X. *Toxoplasma gondii* infection in cancer patients: prevalence, risk factors, genotypes and association with clinical diagnosis. **Cancer Letters**, v. 359, p. 307-313, 2015.
- CONTINI, C. Clinical and diagnostic management of toxoplasmosis in the immunocompromised patient. **Parassitologia**, v. 50, n. 1-2, p. 45-50, 2008.
- DARYANI, A.; SARVI, S.; AARABI, M.; MIZANI, A.; AHMADPOUR, E.; SHOKRI, A.; RAHIMI, M.T.; SHARIF, M. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in the Iranian general population: a systematic review and meta-analysis. **Acta Tropica**, v. 137, p. 185-194, 2014.
- DUBEY, J. P. **Review Toxoplasmosis of Animals and Humans**. 2.ed. Boca Raton: CRC Press, 2010. 313 p.
- ELHENCE, P.; AGARWAL, P.; PRASAD, N. K.; CHAUDHARY, K. R. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in North Indian blood donors: Implications for transfusion transmissible toxoplasmosis. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 43, n.1, p. 37-47, 2010.
- ELMORE, S. A.; JONES, J. L.; CONRAD, P. A.; PATTON, S.; LINDSAY, D. S.; DUBEY, J. P. *Toxoplasma gondii*: epidemiology, feline clinical aspects, and prevention. **Trends in Parasitology**, v. 26, n. 4, p. 190-196, 2010.
- EL-NAHAS, H.; EL-TANTAWY, N. L.; FARAG, R. E.; ALSALEM A. M. A. *Toxoplasma gondii* infection among chronic hepatitis C patients: a casecontrol study. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 7, n. 8, p. 589-593, 2014.

ENGROFF, P.; ELY, L. S.; GUISELLI, S. R.; GOULARTE, F. H.; GOMES, I.; VIEGAS, K.; DE CARLI, G. A. Soroepidemiologia de *Toxoplasma gondii* em idosos atendidos pela Estratégia Saúde da Família, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 8, p. 3385-3393, 2014.

GHANAM, M. E.; SHATAAT, M. A.; MONIB, M. EL-S.; HASSAN, A. A.; YOUNIS, A. L. Evaluation of the role of some parasitic infections as a cause of acute and chronic hepatic diseases. **Journal of the Egyptian Society of Parasitology**, v. 31, p. 37-42, 2001.

HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S. **Applied Logistic Regression**. New York: John Wiley, 1989. 307 p.

KODYM, P.; MALÝ, M.; BERAN, O.; JILICH, D.; ROZSYPAL, H.; MACHALA, L.; HOLUB, M. Incidence, immunological and clinical characteristics of reactivation of latent *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected patients. **Epidemiology and Infection**, v. 143, p. 600-607, 2015.

LEÃO, P. R. D.; MEIRELLES-FILHO, J.; MEDEIROS, S. F. Toxoplasmose: soroprevalência em puérperas atendidas pelo Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 26, n. 8, p. 627-632, 2004.

LOGES, L. A.; CADEMARTORI, B. G.; FARIAS, N. A. R. Seroprevalence and associated factors to *Toxoplasma gondii* infection in blood donors in Southern Brazil. **Revista Panamericana de Infectología**, v. 14, n. 1, p. 27-31, 2012.

LUFT, B. J.; REMINGTON, J. S. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. **Clinical Infectious Diseases**, v. 15, n. 2, p. 211-222, 1992.

MOHRAZ, M.; MEHRKHANI, F.; JAM, S.; SEYEDALINAGHI, S.; SABZVARI, D.; FATTAHI, F.; JABBARI, H.; HAJIABDOLBAGHI, M. Seroprevalence of toxoplasmosis in HIV⁺/AIDS patients in Iran. **Acta Medica Iranica**, v. 49, n. 4, p. 213-218, 2011.

MONFORTE, A. D.; COZZI-LEPRI, A.; CASTAGNA, A.; ANTINORI, A.; LUCA, A.; MUSSINI, C.; CAPUTO, S. L.; ARLOTTI, M.; MAGNANI, G.; PELLIZZER, G.; MAGGIOLO, F.; PUOTI, M. Risk of developing specific AIDS-defining illnesses in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus with or without liver cirrhosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 49, n. 4, p. 612-622, 2009.

MONTOYA, J. G.; LIESENFELD, O. Toxoplasmosis. **Lancet**, v. 363, p. 1965-1976, 2004.

OGOINA, D.; ONYEMELUKWE, G. C.; MUSA, B. O.; OBIKO, R. O. Seroprevalence of IgM and IgG antibodies to *Toxoplasma* infection in healthy and HIV-positive adults from Northern Nigeria. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 7, n. 5, p. 398-403, 2013.

PAYER, B. A.; REIBERGER, T.; BREITENECKER, F.; AICHELBURG, M. C.; SCHUSTER, C.; HEIL, P. M.; SCHERZER, T. M.; FERENCI, P.; RIEGER, A.; PECK-RADOSAVLJEVIC, M. The risk of infections in HIV-HCV coinfecting patients during antiviral therapy with pegIFN+RBV. **Journal of Infection**, v. 65, n. 2, p. 142-149, 2012.

PORTER, S. B.; SANDE, M. A. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immune deficiency syndrome. **The New England Journal of Medicine**, v. 327, n. 23, p.1643-1648, 1992.

RADIN, J.; RADIN, V.; BROD, C. S. Estudo prospectivo de toxoplasmose em pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico. **The Biologist**, v. 10, n. 2, 2011.

SCHLUTER, D.; DAUBENER, W.; SCHARES, G.; GROB, U.; PLEYER, U.; LUDER, C. Animals are key to human toxoplasmosis. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 304, p. 917-929, 2014.

SEMMO, N.; KLENERMAN, P. CD4⁺ T cell responses in hepatitis C virus infection. **World Journal Gastroenterology**, v. 28, n.13, p. 4831-4838, 2007.

THRUSFIELD, Michael. **Veterinary Epidemiology**. 2.ed. Oxford: Blackwell Science, 1995. 483 p.

USTUN, S.; AKSOY, U.; DAGCI, H.; ERSOZ, G. Incidence of toxoplasmosis in patients with cirrhosis. **World Journal Gastroenterology**, v. 10, p. 452-454, 2004.

WALLACE, G. R.; STANFORD M, R. Immunity and toxoplasma retinochoroiditis. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 153, p. 309-315, 2008.

WALLE, F.; KEBEDE, N.; TSEGAYE, A.; KASSA, T. Seroprevalence and risk factors for Toxoplasmosis in HIV infected and non-infected individuals in Bahir Dar, Northwest Ethiopia. **Parasites and Vectors**, v. 6, n. 15, p. 1-8, 2013.

XAVIER, G. A.; CADEMARTORI, B. G.; CUNHA FILHO, N. A.; FARIAS, N. A. R. Evaluation of seroepidemiological toxoplasmosis in HIV/AIDS patients in the south of Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 55, n. 1, p. 25-30, 2013.

5 Conclusões gerais

- Os pacientes amostrados no presente estudo, estão expostos à infecção por *T. gondii*, uma vez que 75,4% são soropositivos para o agente.
- A hepatite C e o respectivo tratamento, embora causem um déficit imunológico, evidenciado pelo surgimento de infecções oportunistas por fungos, bactérias e/ou vírus, não foram capazes de provocar reagudização da infecção por *T. gondii* no grupo estudado.
- A soropositividade para *T. gondii* aumentou segundo a faixa etária dos pacientes.
- O desconhecimento sobre essa zoonose e seu modo de transmissão, elevam 12,98 vezes o risco de infecção pelo agente.
- O hábito de mexer na terra e/ou areia aumenta 14,84 vezes o risco de infecção por *T. gondii*.

Referências

- ANJO, J.; CAFÉ, A.; CARVALHO, A.; DOROANA, M.; FRAGA, J.; GÍRIA, J.; MARINHO, R.; SANTOS, S.; VELOSA, J. The burden of hepatitis C in Portugal. **Jornal Português de Gastreenterologia**, v. 21, n. 2, p. 44-54, 2014.
- BOYER, K.; HILL, D.; MUI, E.; WROBLEWSKI, K.; KARRISON, T.; DUBEY, J. P.; SAUTTER, M.; NOBLE A. G.; WITHERS S.; SWISHER, C.; HEYDEMANN, P.; HOSTEN, T.; BABIARZ, J.; LEE, D.; MEIER, P.; MCLEOD, R. Unrecognized ingestion of *Toxoplasma gondii* oocysts leads to congenital toxoplasmosis and causes epidemics in North America. **Clinical Infectious. Diseases**, v. 53, p. 1081-1089, 2011.
- CADEMARTORI, B. G.; FARIAS, N. A. R.; BROD, C. S. Soroprevalence and risk factors to *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women of Pelotas, south of Brazil. **Revista Panamericana de Infectologia**, v. 10, p. 30-35, 2008.
- CANTOS, G. A.; PRANDO, M. D.; SIQUEIRA, M. V.; TEIXEIRA, R. M. Toxoplasmose: ocorrência de anticorpos anti *Toxoplasma gondii* e diagnóstico. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, n. 4, p. 335-341, 2000.
- CARRIÓN, J. A.; GONZALEZ-COLONINAS, E.; GARCÍA-RETORTILLO, M.; CANETE, N.; CIRERA, I.; COLL, S.; GIMÉNEZ, M. D.; MÁRQUEZ, C.; MARTIN-ESCUADERO, V.; CASTELLVÍ, P.; NAVINÉS, R.; CASTANO, J. R.; GALERAS, J. A.; SALAS, E.; BORY, F.; MARTÍN-SANTOS, R.; SOLÁ, R. A multidisciplinary support programme increases the efficiency of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C. **Journal of Hepatology**, v. 59, p. 926-933, 2013.
- CARVALHO, Aline Machado. **Soroprevalência de *Toxoplasma gondii* e fatores de risco associados em população rural de origem germânica no sul do Brasil**. 2014. 79 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto de Biologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2014.
- COBB, B.; HEILEK, G.; VILCHEZ, R. A. Molecular diagnostics in the management of chronic hepatitis C: key considerations in the era of new antiviral therapies. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, p. 1-8, 2014.
- CONG, W.; LIU, G.; MENG, Q.; DONG, W.; QIN, S.; ZHANG, F.; ZHANG, X.; WANG, X.; QIAN, A.; ZHU, X. *Toxoplasma gondii* infection in cancer patients: prevalence, risk factors, genotypes and association with clinical diagnosis. **Cancer Letters**, v. 359, p. 307-313, 2015.
- CONTINI, C. Clinical and diagnostic management of toxoplasmosis in the immunocompromised patient. **Parassitologia**, v. 50, n. 1-2, p. 45-50, 2008.
- COOPER, C.L.; AL-BEDWAWI, S.; LEE, C.; GARBER, G. Rate of infectious complications during interferon-based therapy for hepatitis C is not related to neutropenia. **Clinical Infectious Diseases**, v. 42, p. 1674-1678, 2006.

COSTA, T. L.; SILVA, M. G.; AVELAR, J. B.; AMARAL, W. N.; AVELINO, M. M.; CASTRO, A. M. *Toxoplasma gondii*: toxoplasmose, com ênfase no diagnóstico. **Revista de Patologia Tropical**, v. 37, n. 3, p. 191-207, 2008.

COUTINHO, S. G.; MORGADO, A.; WAGNER, M.; LOBO, R.; SUTMOLLER, F. Outbreak of human toxoplasmosis in a rural area. A three-year serologic follow-up study. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 77, n. 1, p. 29-36, 1982.

DUBEY, J. P. Toxoplasmosis - a waterborne zoonosis. **Veterinary Parasitology**, v. 126, n. 1-2, p. 57-72, 2004.

DUBEY, J. P. The history of *Toxoplasma gondii* - the first 100 years. **Journal of Eukaryotic Microbiology**, v. 55, p. 467-475, 2008.

DUBEY, J. P. **Toxoplasmosis of Animals and Humans**, second ed. CRC Boca Press, Boca Raton, FL, pp. 1-313, 2010.

DUBEY, J. P.; JONES, J. L. *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. **International Journal Parasitology**, v. 38, n. 11, p. 1257-1278, 2008.

ELMORE, S. A.; JONES, J. L.; CONRAD, P. A.; PATTON, S.; LINDSAY, D. S.; DUBEY, J. P. *Toxoplasma gondii*: epidemiology, feline clinical aspects, and prevention. **Trends in Parasitology**, v. 26, n. 4, p. 190-196, 2010.

EL-NAHAS, H.; EL-TANTAWY, N. L.; FARAG, R. E.; ALSALEM A. M. A. *Toxoplasma gondii* infection among chronic hepatitis C patients: a case control study. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, p. 589-593, 2014.

ESMERINE, P. O.; GENNARI, S. M.; PENA, H. F. Analysis of marine bivalve shellfish from the fish market in Santos city, São Paulo state, Brazil, for *Toxoplasma gondii*. **Veterinary Parasitology**, v. 170, n. 1-2, p. 8-13, 2010.

FATTOVICH, G.; GIUSTINA, G.; DEGOS, F.; TREMOLADA, F.; DIODATI, G.; ALMASIO, P.; NEVENS, F.; SOLINAS, A.; MURA, D.; BROUWER, J. T.; THOMAS, H.; NJAPOUM, C.; CASARIN, C.; BONETTI, P.; FUSCHI, P.; BASHO, J.; TOCCO, A.; BHALLA, A.; RGALASSINI, R.; NOVENTA, F.; SCHALM, S. W.; REALDI, G. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. **Gastroenterology**, v. 112, p. 463-472, 1997.

FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Some aspects of protozoan infections in immunocompromised patients - a review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 4, p. 443-457, 2002.

FOCACCIA, Roberto. **Tratado de Hepatites Virais**. 2.ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2007. 854 p.

FRENKEL, J. K.; DUBEY, J. P.; MILLER, N. L. *Toxoplasma gondii* in cats: fecal stages identified as coccidian oocysts. **Science**, v. 167, p. 893-896, 1970.

FRIED, M. W.; SHIFFMAN, M. L.; REDDY, K. R.; SMITH, C.; MARINOS, G.; GONÇALVES, F. L.; HAUSSINGER, D.; DIAGO, M.; CAROSI, G.; DHUMEAUX, D.; CRAXI, A.; LIN, A.; HOFFMAN, J.; YU, J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. **New England Journal of Medicine**, v. 347, p. 975-982, 2002.

GERVAIS, A.; BOYER, N.; MARCELLIN, P. Tolerability of treatments for viral hepatitis. **Drug Safety**, v. 24, p. 375-384, 2001.

HADZIYANNIS, S. J.; SETTE H. J.; MORGAN, T. R.; BALAN, V.; DIAGO, M.; MARCELLIN, P.; RAMADORI, G.; BODENHEIMER, H. J.; BERNSTEIN, D.; RIZZETTO, M.; ZEUZEM, S.; POCKROS, P. J.; LIN A.; ACKRILL, A. M. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. **Annals of Internal Medicine**, v. 140, p. 346-355, 2004.

HANAFIAH, K. M.; GROEGER, J.; FLAXMAN, A. D.; WIERSMA S. T. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. **Hepatology**, v. 57, p. 1333-1342, 2013.

HILL, E. D.; CHIRUKANDOTH, S.; DUBEY, J. P. Biology and epidemiology of *Toxoplasma gondii* in man and animals. **Animal Health Research Reviews**, v. 6, n. 1, p. 41-61, 2005.

HILL, E. D.; DUBEY, J. P. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 8, n. 10, p. 634-640, 2002.

HOLLAND, G. N. Ocular toxoplasmosis: the influence of patient age. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 2, p. 351-357, 2009.

HOOFNAGLE, J. H. Course and outcome of hepatitis C. **Hepatology**, v. 36, n. 5, p. 21-29, 2002.

HO-YEN, D. O.; JOSS A. W.; BALFOUR A. H.; SMYTH E. T.; BAIRD D.; CHATTERTON J. M. Use of the polymerase chain reaction to detect *Toxoplasma gondii* in human blood samples. **Journal of Clinical Pathology**, v. 45, p. 910-913, 1992.

HUTCHISON, W. M. Experimental transmission of *Toxoplasma gondii*. **Nature**, v. 206, p. 961-962, 1965.

JANKU, J. Pathogénèse et anatomie pathologique de la macula dans un oeil de dimension normale et dans un oeil microptalmes avec parasite dans la rétine. **Casopis Lekaruv Ceskych**, v. 62, p. 1021-1027, 1923.

JONES, J. L.; DUBEY, J. P. **Foodborne Toxoplasmosis**. *Clinical infectious Diseases*, p. 1-7, 2012

JONES, J. L.; DUBEY, J. P. Waterborne toxoplasmosis – recent developments. **Experimental Parasitology**, v. 124, p. 10-25, 2010.

JONES, J. L.; MORAN, D. K.; LEWIS, K. S.; WILSON, M. *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 1999-2004, decline from the prior decade. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 77, p. 405-410, 2007.

KODYM, P.; MALÝ, M.; BERAN, O.; JILICH, D.; ROZSYPAL, H.; MACHALA, L.; HOLUB, M. Incidence, immunological and clinical characteristics of reactivation of latent *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected patients. **Epidemiology and Infection**, v. 143, p. 600-607, 2015.

LESER, P. G.; GRANATO, C.; SNEGE, M. A utilização do teste de avidéz de IgG para auxiliar a interpretação das reações sorológicas para toxoplasmose com IgM positiva. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Fetal**, v. 5, p. 16-20, 2000.

LEVINE, N. D.; CORLISS, J. O.; COX, F. E. G.; DEROUX, G.; GRAIN, J.; HONIGBERG, B. M.; LEEDALE, G. F.; LOEBLICH, A. R.; LOM, J.; LYNN, D.; MERINFELD, E. G.; PAGE, F. C.; POLJANSKY, G.; SPRAGUE, V.; VAVRA, J.; WALLACE, F. G. A newly revised classification of the Protozoa. **Journal of Protozoology**, v. 27, p. 37-58, 1980.

LIM, T. R.; TAN, B. H.; MUTIMER, D. J. Evolution and emergence of a new era of antiviral treatment for chronic hepatitis C infection. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 43, p. 17-25, 2014.

LOGES, L. A.; CADEMARTORI, B. G.; FARIAS, N. A. R. Seroprevalence and associated factors to *Toxoplasma gondii* infection in blood donors in Southern Brazil. **Revista Panamericana de Infectología**, v. 14, n. 1, p. 27-31, 2012.

LUFT, B. J.; BROOKS, R. G.; CONLEY, F. K.; MCCABE, R. E.; REMINGTON, J. S. Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. **Journal of the American Medical Association**, v. 252, p. 913-917, 1984.

LUFT, B. J.; CONLEY, F.; REMINGTON, J. S.; LAVERDIERE, M.; LEVINE, J. F.; STRANDBERG, D. A.; WAGNER, K. F.; CRAVEN, P. C.; FILE, T. M.; RICE, N.; MEUNIER-CARPENTIER, F. Outbreak of central-nervoussystem toxoplasmosis in western Europe and Noth America. **Lancet**, v. 1, n. 8328, p. 781-784, 1983.

MANNS, M. P.; MCHUTCHISON, J. G.; GORDON, S. C.; RUSTGI, V. K.; SHIFFMAN, M.; REINDOLLAR, R.; GOODMAN, Z. D.; KOURY, K.; LING, M.; ALBRECHT, J. K. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. **Lancet**, v. 358, p. 958-965, 2001.

MANNS, M. P.; WEDEMEYER, H.; CORNBERG, M. Treating viral hepatitis c: efficacy, side effects, and complications. **Gut**, v. 55, p. 1350-1359, 2006.

MARQUES, N.; SERRA, J. E.; ALVES, H.; COELHO, F.; SARAIVA, C. J. G.; MELIÇO-SILVESTRE, A. Caracterização da resposta virológica sustentada na terapêutica da hepatite C crônica pela avaliação à 4ª semana. **Jornal Português de Gastroenterologia**, v. 14, p. 228-232, 2007.

MARTINS, C. Toxoplasmose na gravidez. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**, v. 18, p. 333-340, 2002.

MCHUTCHISON, J. G.; LAWITZ, E. J.; SHIFFMAN, M. L.; MUIR, A. J.; GALLER, G. W.; MCCONE, J.; NYBERG, L. M.; WILLIAM M. LEE, W. M.; GHALIB, R. H.; SCHIFF, E. R.; GALATI, J. S.; BACON, B. R.; DAVIS, M. N.; MUKHOPADHYAY, P.; KOURY, K.; NOVIELLO, S.; PEDICONE, L. D.; BRASS, C. A.; ALBRECHT, J. K.; SULKOWSKI, M. S. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. **New England Journal of Medicine**, v. 361, p. 580-593, 2009.

MONFORTE, A. D.; COZZI-LEPRI, A.; CASTAGNA, A.; ANTINORI, A.; LUCA, A.; MUSSINI, C.; CAPUTO, S. L.; ARLOTTI, M.; MAGNANI, G.; PELLIZZER, G.; MAGGIOLO, F.; PUOTI, M. Risk of developing specific AIDS-defining illnesses in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus with or without liver cirrhosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 49, n.4, p. 612-622, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 221, Brasília, DF, julho de 2011. **Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções**. Disponível em: <http://www.saude.gov.br> Acesso em: janeiro de 2013.

MONTOYA, J. G.; LIESENFELD, O. Toxoplasmosis. **Lancet**, v. 363, p. 1965-1976, 2004.

NICOLLE, M. M. C.; MANCEAUX, L. Sur un protozoaire nouveau du gondi. **Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences**, Paris, v. 148, p. 369-372, 1909.

PAYER, B. A.; REIBERGER, T.; BREITENECKER, F.; AICHELBURG, M. C.; SCHUSTER, C.; HEIL, P. M.; SCHERZER, T. M.; FERENCI, P.; RIEGER, A.; PECK-RADOSAVLJEVIC, M. The risk of infections in HIV-HCV coinfecting patients during antiviral therapy with pegIFN+RBV. **Journal of Infection**, v. 65, n. 2, p. 142-149, 2012.

PERZ, J. F.; ARMSTRONG, G. L.; FARRINGTON, L. A.; HUTIN, Y. J.; BELL B. P. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. **Journal of Hepatology**, v. 45, n. 4, p. 529-538, 2006.

PINKERTON, H.; WEINMAN, D. Toxoplasma infection in man. **Archives of Pathology**, v. 30, n. 1, p. 374-392, 1940.

RADIN, J.; RADIN, V.; BROD, C. S. Estudo prospectivo de toxoplasmose em pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico. **The Biologist**, v. 10, n. 2, 2011.

RAMACHANDRAN, P.; FRASER, A.; AGARWAL, K.; AUSTIN, A.; BROWN, A.; FOSTER, G. R.; HAYES, P. C.; LEEN, C.; MILLS, P. R.; MUTIMER, D. J.; RYDER, S. D.; DILLON, J. F. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors Boceprevir and Telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 35, p. 647-662, 2012.

ROOMER, R.; HANSEN, B. E.; JANSSEN, H. L.; DE KNEGT, R. J. Risk factors for infection during treatment with peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 52, p. 1225-1231, 2010.

SABIN, A. B.; FELDMAN, H. A. Dyes as microchemical indicators of a new immunochemical phenomenon affecting a protozoan parasite (*Toxoplasma*). **Science**, v. 108, p. 660-663, 1948.

SCHLUTER, D.; DAUBENER, W.; SCHARES, G.; GROB, U.; PLEYER, U.; LUDER, C. Animals are key to human toxoplasmosis. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 304, p. 917-929, 2014.

SHIFFMAN, M. L.; SUTER, F.; BACON, B. R.; NELSON, D.; HARLEY, H.; SOLÁ, R.; SHAFRAN, S. D.; BARANGE, K.; LIN, A.; SOMAN, A.; ZEUZEM, S. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. **New England Journal of Medicine**, v. 357, p. 124-134, 2007.

SILVEIRA, C. Toxoplasmose – Levantamento bibliográfico de 1997 a 2000. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v.64, n.3, p. 263-270, 2001.

SPLENDORE, A. Un nuovo protozoa parassita de'conigli incontrato nelle lesioni anatomiche d'une malattia Che ricorda in molti punti il Kala-azar dell'uomo Nota preliminare pel. **Revista da Sociedade Scientifica de São Paulo**, n. 3, p. 109-112, 1908.

SULKOWSKI, M. S.; COOPER, C.; HUNYADY, B.; JIA, J.; OGURTSOV, P.; PECK-RADOSAVLJEVIC, M.; SHIFFMAN, M. L.; YURDAYDIN, C.; DALGARD, O. Management of adverse effects of PegIFN and ribavirin therapy for hepatitis C. **Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 8, p. 212-223, 2011.

SWIERZY, I. J.; MUHAMMAD, M.; KROLL, J.; ABELMANN, A.; TENTER, A. M.; LÜDER, C. G. K. *Toxoplasma gondii* within skeletal muscle cells: a critical interplay for food-borne parasite transmission. **International Journal for Parasitology**, v.44, n.2, p. 91-98, 2014.

TENTER, A. M.; HECKEROTH, A. R.; WEISS, L. M. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. **International Journal of Parasitology**, v. 30, n. 12-13, p. 1217-1258, 2000.

VOLLAIRE, M. R.; RADECKI, S. V.; LAPPIN, M. R. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in clinically ill cats in the United States. **American Journal of Veterinary Research**, v. 66, p. 874-877, 2005.

WALLACE, G. R.; STANFORD M, R. Immunity and toxoplasma retinochoroiditis. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 153, p. 309-315, 2008.

WALLE, F.; KEBEDE, N.; TSEGAYE, A.; KASSA, T. Seroprevalence and risk factors for Toxoplasmosis in HIV infected and non-infected individuals in Bahir Dar, Northwest Ethiopia. **Parasites and Vectors**, v. 6, n. 15, p.1-8, 2013.

WEISS, L. M.; DUBEY, J. P. Toxoplasmosis: A history of clinical observations. **International Journal for Parasitology**, v. 39, n. 8, p. 895-901, 2009.

WOLF, A.; COWEN, D. Granulomatous encephalomyelitis due to an Encephalytozoon (encephalitozoic encephalomyelitis): a new protozoan disease of man. **Bulletin of the Neurological Institute of New York**, v. 6, p. 306-371, 1937.

WOLF, A.; COWEN, D.; PAIGE, B. H. Toxoplasmic encephalomyelitis: a new case of granulomatous encephalitis due to a protozoon. **The American Journal of Pathology**, v. 15, p. 657-694, 1939.

XAVIER, G. A.; CADEMARTORI, B. G.; CUNHA FILHO, N. A.; FARIAS, N. A. R. Evolucao de soroepidemiologica toxoplasmosis in HIV/AIDS patients in the south of Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 55, n. 1, p. 25-30, 2013.

Apêndices

APÊNDICE A

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
INSTITUTO DE BIOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PARASITOLOGIA

INSTRUMENTO DE PESQUISA

Nº Questionário:

Entrevistador:

Data da entrevista: ____/____/____

ENTREVISTA

1. Idade? (0) 20 a 50anos (1) Acima de 50 anos
2. Já fez transfusão de sangue? (0) Não (1) Sim
3. Já ouviu falar em toxoplasmose (“doença do gato”)? (0) Sim (1) Não
4. Já teve toxoplasmose? (0) Não (1) Sim
5. Algum familiar já teve toxoplasmose? (0) Não (1) Sim
6. Quais os meios de transmissão da toxoplasmose? (0) Sabe (1) Não sabe
7. Já fez este exame anteriormente? (0) Sim (1) Não
8. Residência: (0) Urbana (1) Rural
9. Qual sua renda fixa? (0) > Três salários (1) Até três salários
10. Grau de escolaridade?
(1) Até Ensino Fundamental (0) Acima do Ensino Fundamental
11. Possui hábito de comer em lancherias e/ou restaurantes? (1) Sim (0) Não
12. Possui hábito de comer carne crua e/ou mal cozida? (1) Sim (0) Não
13. Possui hábito de provar tempero de carne crua? (1) Sim (0) Não

14. Possui hábito de manusear carne crua? (1) Sim (0) Não
15. Qual a fonte de água usada para consumo? (0) Tratada (1) Não tratada
16. Possui hábito de lavar as mãos antes das refeições? (0) Sim (1) Não
17. Possui horta? (0) Não (1) Sim
18. Qual a origem da carne consumida? (0) Açougue (1) Doméstico
19. Possui hábito de ingerir leite in natura? (1) Sim (0) Não
20. Costuma fazer sempre, antes do consumo, a higienização correta de frutas, verduras e legumes? (0) Sim (1) Não
21. Qual a forma de limpeza das verduras para consumo?
- (1) Somente com água (0) Outras
22. Qual a origem dos vegetais que utiliza nas refeições?
- (1) Horta (0) Mercado
23. Possui ou já possuiu gato jovem em casa? (1) Sim (0) Não
24. Há presença de gatos no peridomicílio (ao redor da casa)? (1) Sim (0) Não
25. Possui hábito de alimentar seus gatos domésticos com carne crua?
- (1) Sim (0) Não
26. Possui histórico de aborto na família? (1) Sim (0) Não
27. Possui hábito de consumir linguiça frescal? (1) Sim (0) Não
28. Possui hábito de mexer na terra ou areia? (1) Sim (0) Não
29. Resultado da análise por RIFI – Anticorpos IgG presentes:
- (0) Negativo (1) Positivo

DADOS DO PRONTUÁRIO

30. Genótipo: (0) 2 e 3 (1) 1
31. Carga viral: (0) 0 – 600.000 (1) > 600.000
32. Duração do tratamento: (0) 24 semanas (1) 48 semanas
33. Paciente co-infectado: (0) Não (1) HIV
34. Cirrose: (0) Não (1) Sim
35. Diabetes: (0) Não (1) Sim
36. Leucopenia: (0) Não (1) Sim
37. Neutropenia: (0) Não (1) Sim
38. Infecção urinária: (0) Não (1) Sim
39. Infecção gastrointestinal: (0) Não (1) Sim
40. Infecção respiratória: (0) Não (1) Sim
41. Sinais neurológicos: (0) Não (1) Sim
42. Fadiga: (0) Não (1) Sim
43. Diminuição da visão: (0) Não (1) Sim
44. Vômito: (0) Não (1) Sim
45. Cefaléia: (0) Não (1) Sim
46. Febre: (0) Não (1) Sim
47. Fungo de pele: (0) Não (1) Sim
48. Internação: (0) Não (1) Sim
49. Filgrastima: (1) Não (0) Sim

APÊNDICE B

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
INSTITUTO DE BIOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PARASITOLOGIA

Termo de consentimento livre e esclarecido

Eu, Mariane D'Ávila Vecchi, responsável pela pesquisa "*Toxoplasma gondii* em pacientes com hepatite C, em tratamento, no sul do Brasil", venho por meio deste, convidá-lo(a) a participar como voluntário(a) deste estudo que terá o prazo de um ano. Tem por objetivo avaliar através do perfil sorológico, a soroprevalência para *Toxoplasma gondii* em pacientes com hepatite C em tratamento. Sua participação será importante para contribuir com avanços científicos e com benefícios para sociedade. A pesquisa consta de coletas de sangue que serão realizadas juntamente com as coletas agendadas do tratamento para hepatite C, portanto não necessitará de coletas extras. Será realizada uma coleta de sangue por punção venosa antes de iniciar o tratamento e mensalmente até o final do tratamento. No local da punção poderá haver formação de uma mancha roxa, sem maiores problemas. Também será analisado seu prontuário e aplicado um questionário, para isso é importante seu consentimento. Nenhuma outra pesquisa será realizada sem que você seja contatado (a), e dê seu consentimento por escrito. Todos os resultados, dados pessoais e demais informações coletadas serão rigorosamente mantidos em sigilo e todos participantes ficarão no anonimato. É garantido seu direito de ser informado quanto ao resultado dos exames, se assim desejar. Não haverá compensação (pagamento) financeira pela sua participação. Nenhum procedimento da pesquisa terá custos a você. **A participação nessa pesquisa é voluntária**, você não será prejudicado (a) de forma alguma e não sofrerá riscos ou desconfortos à sua saúde. Ao longo da pesquisa, poderá decidir pela não participação ou desistência a qualquer momento e pedir que seus dados e amostras de sangue sejam eliminados sem qualquer prejuízo à assistência ou ao tratamento realizado. Uma vez que meus questionamentos foram satisfeitos, autorizo livremente minha participação nesta pesquisa.

Assinatura do participante: _____

Pelotas, ____ de _____ de ____.

Responsável pela pesquisa: Mariane D´Avila Vecchi

Telefone: (53) 3281-4130

E-mail: mariane.vecchi@heufpel.com.br

Anexo

ANEXO

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PELOTAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Soroprevalência de *Toxoplasma gondii* em pacientes com Hepatite C em tratamento atendidos no Centro de Aplicação e Monitorização de Medicamentos Injetáveis (CAMMI-UFPEL)

Pesquisador: MARIANE D'AVILA VECCHI

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 22421813.4.0000.5317

Instituição Proponente:

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 508.805

Data da Relatoria: 31/10/2013

Apresentação do Projeto:

Os autores relatam a alta prevalência de infecção pelo vírus da hepatite C e em consequência disto ela vem sendo considerado um dos maiores problemas de saúde pública mundial. Apresentam igualmente alguns efeitos adversos do tratamento, sobretudo a ocorrência de agranulocitose, fator de exposição a doenças oportunistas. Neste contexto o parasito intracelular *Toxoplasma gondii* ganha muita importância pois é freqüente causador de infecções, principalmente em pacientes imunodeprimidos. Assim, surge à importância de investigar a soroprevalência de anticorpos para *Toxoplasma gondii* nos pacientes portadores de hepatites C que realizam tratamento no Centro de Aplicação e Monitoração de Medicamentos Injetáveis (CAMMI-UFPEL).

Objetivo da Pesquisa:

Primários: Avaliar a soroprevalência de anticorpos para *Toxoplasma gondii* em pacientes com hepatite C.

Secundários:

determinar pelo método de ELISA, a presença de anticorpos IgG e IgM para *Toxoplasma gondii* em pacientes em tratamento no CAMMI-UFPEL;

- cruzar os dados obtidos dos exames sorológicos com dados dos prontuários e dos questionários;

Endereço: Rua Prof Araujo, 465 sala 301

Bairro: Centro

CEP: 96.020-360

UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)3284-4960

Fax: (53)3221-3554

E-mail: cep.famed@gmail.com