

RESPOSTA AO PENTETRAZOL EM CAMUNDONGOS ALBINOS COM INFECÇÃO CRÔNICA POR *TOXOPLASMA GONDII* *

Pedro Paulo CHIEFFI **
Edson do NASCIMENTO ***

RIALA6/547

CHIEFFI, P.P. & NASCIMENTO, E. — Resposta ao pentetrazol em camundongos albinos com infecção crônica por *Toxoplasma gondii*. Rev. Inst. Adolfo Lutz, 42(1/2):59-62, 1982.

RESUMO: Estudou-se a resposta de camundongos albinos, mantidos em laboratório com infecção crônica por cepa de baixa virulência de *Toxoplasma gondii* a várias dosagens de pentetrazol, administrado por via intra-peritoneal. Como grupo controle, utilizaram-se camundongos de mesma linhagem, isentos de infecção toxoplasmótica. Ambos os lotes de animais, divididos em cinco grupos, receberam doses subletais de pentetrazol de 32, 36, 38, 41 e 44 mg/kg de peso, com o objetivo de avaliar a ocorrência de mioclonias, "congelamento" e convulsões clônico-tônicas. Observou-se menor sensibilidade à droga no lote de animais infectados por *T. gondii*, talvez por alteração de processos de regulação do sistema nervoso central.

DESCRIPTORIOS: toxoplasmose; camundongos albinos com infecção crônica por *Toxoplasma gondii*, resposta ao pentetrazol.

INTRODUÇÃO

A infecção por *Toxoplasma gondii* é largamente disseminada em natureza, atingindo inúmeras espécies de animais silvestres e domésticos^{9, 10} além da espécie humana e determinando, nesta, quadros de gravidade muito variável.

No homem, a infecção por *T. gondii* tem distribuição cosmopolita, mostrando-se presente, com taxa de risco cumulativa, praticamente em todas as faixas etárias⁷. Não é rara a infecção congênita quando a mãe desenvolve toxoplasmose aguda durante a gestação^{1, 2}.

Nas infecções toxoplasmóticas de caráter crônico surgem, nos tecidos do hospedeiro, cistos que não se acompanham de reação inflamatória apreciável e contém grande número de formações conhecidas como bradizoítas³. O sistema nervoso central é um dos pontos de eleição para a localização destes cistos.

Pouco se sabe sobre a ação do parasita no organismo do hospedeiro quando determina quadros aparentemente assintomáticos, caracterizados pela presença de cistos nos tecidos. Recentemente, demonstrou-se que camundongos com infecção crônica por *T. gondii* apresentam alterações de comportamento com diminuição da resposta a certos estímulos^{4, 5, 6}. Por outro lado, tem aumentado o interesse em se estudar o comportamento de animais infectados por *T. gondii*, pela possibilidade de existir correlação entre certas alterações e a presença de cistos do parasita no sistema nervoso central do hospedeiro. No presente trabalho estuda-se a resposta de camundongos albinos experimentalmente infectados por cepa cistogênica, de baixa virulência, de *T. gondii* ao pentetrazol, droga utilizada como estimulante do sistema nervoso central.

MATERIAL E MÉTODOS

Empregaram-se 260 camundongos albinos de idade equivalente, divididos em dois lotes

* Realizado no Serviço de Parasitologia do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP.

** Do Instituto Adolfo Lutz.

*** Ex-acadêmico de Medicina da Universidade Estadual de Londrina.

de 130 animais. O primeiro lote foi infectado com 4 a 5 cistos de bradizoítas de *T. gondii*, provenientes de cepa de baixa virulência para camundongos e mantida em laboratório há mais de dois anos. Os cistos foram obtidos por sacrifício de camundongo infectado e homogenização de seu cérebro em solução fisiológica estéril. Após 90 dias, sacrificaram-se 10 animais deste lote para confirmar a presença de parasitismo no sistema nervoso central. O segundo lote de camundongos, que constituiu o grupo controle, foi mantido sem infecção em condições semelhantes e, na mesma época, sacrificaram-se 10 animais para excluir a presença de cistos de *T. gondii* no sistema nervoso central, através do exame de homogenato do cérebro.

Em ambos os grupos determinou-se a DL 50 para pentetrazol, utilizando-se 20 camundongos de cada lote e obtendo-se resultado semelhante (70 mg/kg).

Os camundongos restantes de ambos os lotes foram divididos em cinco grupos de 20 animais que receberam doses de pentetrazol, por via intra-peritoneal, de 32, 36, 38, 41 e 44 mg/kg de peso, respectivamente, com o objetivo de avaliar a resposta a dosagens subletais da droga e o limiar de convulsão em ambos os lotes.

Além da ocorrência de convulsões clônico-tônicas, avaliou-se o surgimento de mioclonias e de "congelamento" (reação caracterizada

pela adoção de postura estática, com a cauda em riste) em ambos os grupos, até 15 minutos após a administração do pentetrazol.

RESULTADOS

Observou-se diminuição da sensibilidade ao estímulo pelo pentetrazol no grupo de camundongos infectados por *T. gondii*. Assim, com relação ao aparecimento de mioclonias, 100% dos camundongos não infectados apresentaram este tipo de reação quando receberam dose de pentetrazol de 36 mg/kg de peso, enquanto no grupo infectado por *T. gondii*, com a mesma dosagem, esta resposta foi obtida em apenas 25% dos animais testados. Da mesma forma, enquanto a totalidade dos camundongos não infectados que receberam pentetrazol na dose de 38 mg/kg de peso desenvolveram reação caracterizada por "congelamento", com dosagem semelhante, nenhum animal do grupo infectado apresentou esta reação. Com relação ao limiar de convulsão, administrando-se a droga nas doses de 36 e 44 mg/kg, respectivamente 30 e 60% dos camundongos do grupo não infectado apresentaram convulsões clônico-tônicas e, no grupo infectado, em apenas 25% dos animais notou-se resposta positiva quando se utilizou a dose de 44 mg/kg.

Os resultados estão sumarizados na tabela abaixo:

TABELA

Porcentagem de camundongos, infectados e não-infectados por *Toxoplasma gondii*, que apresentaram reações à administração de pentetrazol, por via intra-peritoneal

Resposta	Doses (mg)	Camundongos infectados (%)					Camundongos não-infectados (%)				
		32	36	38	41	44	32	36	38	41	44
Mioclonia		30	100	—	—	—	0	25	25	30	50
Congelamento		30	50	100	—	—	0	0	0	0	50
Convulsão		0	30	30	50	60	0	0	0	0	25

DISCUSSÃO

A infecção por determinados parasitas pode alterar o comportamento do hospedeiro, como, por exemplo, ocorre na cisticercose do sistema nervoso central.

Em outras situações, embora o parasita não se localize em estruturas do sistema nervoso do hospedeiro, podem também ocorrer alterações no comportamento e na resposta do hospedeiro a certos estímulos do ambiente.

Infecções agudas por *Schistosoma mansoni*, em camundongos e ratos, podem determinar redução da capacidade de aprendizagem destes animais, possivelmente por atuar sobre sua mobilidade, conduzindo-os a um estado de letargia^{8, 11, 12}, enquanto infecções de curso prolongado por este trematódeo, não interferem com o desempenho de ratos¹³.

No caso de infecções causadas por *T. gondii* também já se relataram modificações no comportamento do hospedeiro. HUTCHISON & col⁴

^{5, 6} mostraram que camundongos infectados por cepas de baixa virulência de *T. gondii* apresentaram menor capacidade de reagir a estímulos novos, além de se verificarem distúrbios motores e de equilíbrio, talvez por ocorrerem alterações em processos de regulação do sistema nervoso central, em consequência da presença de cistos do parasita.

Os resultados encontrados no presente trabalho sugerem diminuição da resposta ao pentetrazol, droga estimulante do sistema nervoso central, em camundongos infectados cronicamente por *T. gondii*. O surgimento de mioclonias e congelamento foi menos freqüente nos animais infectados, quando comparados aos do grupo controle inoculados com a mesma dose-

gem de pentetrazol. Ao mesmo tempo, nos animais não infectados foram necessárias doses inferiores da droga para desencadear-se convulsões clônico-tônicas.

Não se conhece explicação para o fenômeno acima relatado, nem a metodologia empregada no presente trabalho permite levantar hipóteses sobre os mecanismos através dos quais a infecção crônica por *T. gondii* alteraria processos de regulação do sistema nervoso central do hospedeiro, levando-o a reagir de forma menos intensa à administração de substância estimulante. Todavia, a simples constatação deste fenômeno é relevante, especialmente quando se considera o grande número de indivíduos com infecções crônicas, geralmente inaparentes, que existe em natureza.

RIALA6/547

CHIEFFI, P. P. & NASCIMENTO, E. — Response to pentetrazol in white mice chronically infected with *Toxoplasma gondii*. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 42(1/2): 59-62, 1982.

ABSTRACT: The response to various doses of pentetrazol was studied in white mice chronically infected with a low-virulence strain of *Toxoplasma gondii*. Uninfected mice of the same source were also tested. The rate of occurrence of myoclonic reactions, freezing, and convulsion after sub-lethal doses of pentetrazol was studied through administration of 32, 36, 38, 41 and 44 mg per kg of animal weight, respectively, to each of twenty mice. Low rates of response under all tested parameters was observed; this presumably resulting from an alteration in the regulatory mechanism of the central nervous system.

DESCRIPTORS: toxoplasmosis; mice, white, chronically infected with *Toxoplasma gondii*, response to pentetrazol.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. APT, W. — Transmission congenita de protozoos parasitos. *Bol. Ofic. Sanit. Panamer.*, 72:517-42, 1972.
2. CASTILHO, E.A. — An estimation of the incidence of congenital toxoplasmosis in São Paulo city, Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 18:202-5, 1976.
3. HOARE, C.A. — The developmental stages of *Toxoplasma*. *J. trop. Med. Hyg.*, 75: 56-8, 1972.
4. HUTCHISON, W.M.; AITKEN, P.P. & WELLS, B.W.P. — Chronic *Toxoplasma* infections and familiarity-novelty discrimination in the mouse. *Ann. trop. Med. Parasitol.*, 74:145-50, 1980.
5. HUTCHISON, W.M.; AITKEN, P.P. & WELLS, B.W.P. — Chronic *Toxoplasma* infections and motor performance in the mouse. *Ann. trop. Med. Parasitol.*, 74: 507-10, 1980.
6. HUTCHISON, W.M.; BRADLEY, M.; CHEYNE, W.M.; WELLS, B.W.P. & HAY, J. — Behavioural abnormalities in *Toxoplasma*-infected mice. *Ann. trop. Med. Parasitol.*, 74:337-45, 1980.
7. JAMRA, L.M.F. & GUIMARÃES, E.C. — Conversão sorológica para toxoplasmosose em crianças de um centro de saúde de São Paulo. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 23:133-7, 1981.
8. KERSHAW, W.E.; LEYTHAM, G.W.H. & DICKERSON, G. — The effect of schistosomiasis on animal intelligence. *Ann. trop. Med. Parasitol.*, 53:504-8, 1959.
9. MC COLM, A.A.; HUTCHISON, W.M. & SIIM, J.C. — The prevalence of *Toxoplasma gondii* in meat animals and cats in Central Scotland. *Ann. trop. Med. Parasitol.*, 75:157-64, 1981.
10. SIIM, J.C.; BIERING-SORENSEN, U. & MOLLER, T. — Toxoplasmosis in domestic animals. *Adv. Vet. Sci.*, 8:335-429, 1963.

11. STRECH, R.G.A.; LEYTHAM, G.W.H. & KERSHAW, W.E. — The effect of acute schistosomiasis upon learning in rats under different levels of motivation. *Ann. trop. Med. Parasitol.*, 54:487-92, 1960.
12. STRECHT, R.G.A.; STRECHT, S.J.E.; LEYTHAM, G.W.H. & KERSHAW, W.E. — The effect of schistosomiasis upon discrimination learning and activity in mice. I. An acute infection. *Ann. trop. Med. Parasitol.*, 54:376-80, 1960.
13. STRECHT, S.J.E.; STRECHT, R.G.A.; LEYTHAM, G.W.H. & KERSHAW, W.E. — Discrimination learning and schistosomiasis in the rat: a low-grade infection of several months' duration. *Ann. trop. Med. Parasitol.*, 54:483-6, 1960.

Recebido para publicação em 6 de abril de 1982.