

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

Anna Gabryela Medeiros Afonso de Carvalho³⁷

Jessica Silva e Lima³⁸

Monique Stephani Pereira Ramos de Lima³⁸

Clélia de Alencar Xavier Mota³⁹

RESUMO

A toxoplasmose aguda é uma doença que se apresenta, geralmente, com curso benigno, embora o risco de sua transmissão fetal, com consequentes lesões e abortamento, assumam grande importância quando adquirida durante a gestação. Como a infecção na gestante é assintomática na maioria dos casos, o diagnóstico frequentemente depende de testes laboratoriais. A presente revisão tem como objetivo uma abordagem atualizada da toxoplasmose durante a gestação, embasada em evidências científicas, mostrando as principais formas de diagnóstico em gestantes portadoras da infecção pelo *T. Gondii* bem como do conceito. Os exames sorológicos que detectam anticorpos da classe IgM, presentes nas infecções recentes, são os mais utilizados para diagnóstico de toxoplasmose aguda, porém, os métodos mais modernos detectam quantidades mínimas por mais de um ano após a infecção inicial (IgM residual). O diagnóstico da infecção fetal é primordial para a instituição do tratamento intrauterino de forma a minimizar as complicações para a vida extrauterina.

Palavras-chave: Toxoplasmose congênita. Diagnóstico. Toxoplasmose na gestação.

³⁷ Acadêmica do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança-FAMENE. End.: Rua Desportista Aurélio Rocha, nº 412, Bairro dos Estados. João Pessoa-PB. Tel.: (83)96561773. E-mail: anninhagaby@hotmail.com

³⁸ Acadêmicas do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança-FAMENE.

³⁹ Docente da disciplina de Parasitologia no Curso de Medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança.

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma zoonose de distribuição mundial causada pelo *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), protozoário do Filo Apicomplexa, ordem Eucoccidia, capaz de infectar humanos, pássaros, roedores e outros animais, sendo esses os seus hospedeiros intermediários. Os felídeos, entre eles o gato doméstico, são considerados os hospedeiros definitivos ou completos desse parasito. *Toxoplasma gondii* é um parasito intracelular obrigatório que invade e se multiplica em qualquer célula nucleada de mamíferos e aves e apresenta três estágios infectantes: taquizoítos, bradizoítos e esporozoítos.¹

O principal mecanismo de transmissão da toxoplasmose é por via oral, através da ingestão de oocistos maduros (contendo esporozoítos), provenientes de fezes de gatos, ou através da ingestão de carne crua ou mal cozida de animais, contendo cistos teciduais com bradizoítos.¹ Outra importante via de transmissão para o homem é a passagem transplacentária de taquizoítos durante a infecção aguda em gestantes.² Essa transmissão transplacentária ocorre quando a gestante adquire a toxoplasmose durante a gestação e apresenta a fase aguda da doença, podendo transmitir *T. gondii* ao feto, tendo provavelmente os taquizoítos como formas responsáveis.³

A infecção pelo toxoplasma possui distribuição geográfica mundial e alta prevalência sorológica. No entanto, 90% das infecções são assintomáticas e os casos de doença clínica são menos frequentes. Nas Américas Central e do Sul, estima-se que 70 a 80% da população humana adulta apresentam sorologia positiva para a toxoplasmose.

Apesar da elevada frequência de infecções inaparentes, uma vez que geralmente a infecção é assintomática nos indivíduos imunocompetentes, a toxoplasmose pode se manifestar como uma doença sistêmica severa, como ocorre em imunocomprometidos e na forma congênita.^{1,4,5} A mãe, ao infectar-se pela primeira vez durante a gestação, pode apresentar uma parasitemia temporária e infectar o feto, com danos de diferentes graus de gravidade, como abortamento, crescimento intrauterino retardado, prematuridade e acometimento neurológico e oftálmico. Os danos causados dependem da virulência da cepa do parasita, da capacidade da resposta imune da mãe e do período gestacional em que a mulher se encontra, podendo resultar, inclusive, em morte fetal.⁶

O diagnóstico de infecção aguda na gravidez é crucial, pois é nessa fase que a gestante corre risco de transmitir a doença para o feto.^{7,8} Como a maioria das infecções nas grávidas (80%-90% dos casos) e nos recém-nascidos são assintomáticas, o diagnóstico, frequentemente, depende de testes laboratoriais para a instituição do adequado tratamento dos casos de toxoplasmose aguda na gestação e de toxoplasmose congênita, diminuindo os riscos de morbidades e sequelas para o concepto.^{2,9,10}

Portanto, o objetivo desse estudo é reunir informações e analisar os métodos utilizados para realização do diagnóstico laboratorial da toxoplasmose aguda na gestante, na vida intrauterina ou neonatal.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi realizada através de pesquisa na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS),

utilizando-se as bases de dados LILACS e MEDLINE, e ainda através do Google Acadêmico. Para a pesquisa bibliográfica foram utilizados os seguintes descritores: “toxoplasmose congênita”, “diagnóstico” e “toxoplasmose”. O levantamento bibliográfico incluiu artigos originais, publicados entre 2007 e 2012, e após esse levantamento, realizou-se leitura exploratória dos mesmos, seguido da discussão dos seus dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diagnóstico na Gestante

A toxoplasmose congênita é a causa mais comum de infecção congênita, que é causada pela infecção aguda da mãe durante a gestação e pode levar a danos de diferentes gravidades, dependendo da virulência do agente, da capacidade imunológica da mãe e do período gestacional em que ela se encontra. No primeiro trimestre da gestação, a placenta possui dimensões pequenas, portanto, a chance do *Toxoplasma* atingir esse tecido é baixa. Neste caso, a chance de infecção nos fetos é de 15%. Entretanto, como nesta época acontece a organogênese, a infecção tende a ser grave, podendo até levar à morte fetal.¹¹

No segundo trimestre, a placenta encontra-se um pouco maior, aumentando assim a chance de infecção para 30%. Entretanto, neste período, boa parte da organogênese já ocorreu e então a infecção torna-se menos grave. Nessa fase, a infecção pode ocasionar a chamada Tétrade de Sabin, em que o feto apresenta retinocoroidite, calcificações cerebrais, retardo mental ou perturbações neurológicas e hidrocefalia, com macro ou microcefalia.¹¹

Já no terceiro trimestre, a placenta possui dimensões maiores e, conseqüentemente, a chance de contaminação é maior, chegando a 60%. No entanto, a chance de ter uma infecção mais grave é remota e nesses casos a criança pode nascer normal e apresentar evidências da doença como febre, manchas pelo corpo, cegueira, em alguns dias, semanas ou meses após o parto.¹¹

Na gravidez, o diagnóstico precoce é extremamente importante e é feito pelo perfil sorológico da doença aguda, que avalia anticorpos IgM e IgG. A ausência desses anticorpos indica que a gestante é suscetível e pode adquirir a infecção. Um título positivo de IgG e negativo de IgM, reflete infecção passada, ou seja, antes da gestação. Nesse caso, não há risco para o feto, exceto se a gestante for imunossuprimida. A presença desses anticorpos não indica, necessariamente, a fase aguda da infecção, mas apenas contato recente, por serem detectados por até 18 meses após a primoinfecção (IgM residuais).¹² Para auxiliar nesta situação, devem ser realizados outros métodos diagnósticos que permitem diferenciar a infecção aguda da crônica, como a pesquisa molecular (PCR) e o teste de avididade de anticorpos IgG. A presença de anticorpos IgG de baixa avididade são um indicativo de resposta imunológica com menos de quatro meses na maioria dos indivíduos imunocompetentes, enquanto que os de alta avididade são produzidos por uma infecção mais antiga (mais de 4 meses).^{11,12}

Então, a presença de IgG de alta avididade durante o primeiro trimestre de gestação é um indicativo favorável, pois descarta a possibilidade de infecção primária naquela gestação, uma vez que esses anticorpos de alta avididade só são detectáveis na corrente

circulatória após quatro meses da infecção, indicando que o contato da gestante com o parasita ocorreu antes da gravidez. Contudo, este teste só será esclarecedor, se realizado até a 16ª semana de gestação, pois um resultado de alta avididade de IgG após o segundo trimestre, não poderá garantir que a infecção não tenha sido adquirida nos primeiros três a cinco meses da gestação.¹²

A maioria dos laboratórios de análises clínicas brasileiros adotam o teste de Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) e suas variantes, embora os testes de imunofluorescência indireta (IFI) e de hemaglutinação indireta (HAI) ainda sejam utilizados no diagnóstico da infecção por *T. gondii*. O Immunosorbent Agglutination Assay (ISAGA) é um teste muito específico para IgM anti-*T. gondii*, mas dificilmente disponível para uso na clínica.¹

É importante destacar que a prevenção da infecção congênita depende do diagnóstico da infecção materna. Assim, a triagem sorológica para anticorpos anti-Toxoplasma *gondii* deve fazer parte da rotina dos serviços de saúde pré-natal. As gestantes devem receber orientações sobre os fatores de risco e medidas profiláticas durante a gestação, além de realizar acompanhamento do status sorológico. Aquelas com infecção aguda necessitarão de acompanhamento e intervenção terapêutica.¹³

A educação em saúde, para muitos, é a única estratégia capaz de reduzir os riscos de exposição e prevenir a toxoplasmose na gestante. A eficiência de um programa que envolve mudanças de hábitos de vida está associada à ampla e repetida divulgação impressa e falada dos fatores de risco, assim como a participação de todos os profissionais

de saúde e dos pacientes.¹⁴

Diagnóstico no feto e no recém-nascido

As manifestações da toxoplasmose congênita podem surgir ao nascimento, durante a infância, ou até vários anos mais tarde (nesses casos, geralmente a retinocoroidite). Sendo assim, sugere-se que os lactentes nascidos de mães com comprovada ou provável infecção toxoplásmica sejam monitorados, no mínimo, por um ano, com avaliação clínica (incluindo avaliação oftalmológica e neurológica) e testes sorológicos periódicos, para diagnosticar e tratar a infecção o mais cedo possível.¹

A presença de IgM (ou IgA) anti-*T. gondii* no soro do neonato é indicativa de infecção congênita, uma vez que esses anticorpos não atravessam a barreira placentária. Entretanto, a IgG materna sempre está presente no soro dos lactentes, mesmo dos não infectados, sendo que nestes a IgG anti-*T. gondii* negativa-se antes dos 12 meses de idade. Nos casos de infecção congênita, a IgG continua reagente após o primeiro ano de vida. Por outro lado, uma IgM anti-*T. gondii* não reagente no neonato não exclui a possibilidade de toxoplasmose congênita, pois aproximadamente 25% dos bebês infectados já apresentam IgM não reagente no momento do nascimento. Nos neonatos com IgM negativa e avaliação clínica normal, a confirmação sorológica ou exclusão da toxoplasmose congênita pode ser feita pelo acompanhamento mensal da curva de IgG anti-*T. gondii*.¹

Para o diagnóstico da infecção fetal, o procedimento de escolha é a reação em cadeia de polimerase (PCR) do líquido amniótico, que permite a identificação do toxoplasma pela detecção de segmentos

característicos de seus ácidos nucleicos, depois de ampliados, sendo um teste de alta sensibilidade e especificidade. Além da PCR, pode-se realizar também a amniocentese. Ambos os exames devem ser realizados nos casos de infecção materna aguda ou nos casos de exames sorológicos com alta suspeição de infecção adquirida durante a gestação, após a 21ª semana e, preferencialmente, após terem transcorrido algumas semanas do diagnóstico materno. Deve-se realizar também ultrassonografia para avaliar a morfologia fetal ao longo da gestação; a cordocentese no feto, realizada até a 22ª semana de gestação para detectar a resposta imune fetal (IgM); e o exame da placenta, realizado quando há o isolamento do *T. gondii* ou na presença de alterações histopatológicas sugestivas de infecção.^{2,11}

No diagnóstico do recém-nascido, além dos testes sorológicos, podem ser realizados exames de PCR, estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR), ultrassonografia de crânio e tomografia computadorizada de crânio. O estudo do LCR pode mostrar presença de hiperproteínoorraquia, que é uma alteração líquórica característica da doença, e também de alterações inespecíficas, como xantocromia e pleocitose.

As alterações que geralmente estão presentes no hemograma são leucopenia ou leucocitose, linfocitose e monocitose (ambas no início da infecção), sendo a eosinofilia a mais frequente. A trombocitopenia é comum tanto nas crianças com doença manifesta quanto nas que apresentam a forma assintomática.

É importante que o pediatra seja alertado da situação clínica e sorológica referente à gestante, para

que possa acompanhar com atenção redobrada esta criança, mesmo que estas nasçam assintomáticas, e inicialmente soronegativas para IgM específica. Essa soronegatividade pode ocorrer por dois motivos: pela queda nos níveis deste anticorpo no recém-nascido ocorrerem mais rapidamente que no adulto, não ocorrendo IgM residual; ou pela produção tardia desta imunoglobulina, devido à imaturidade do sistema imune, justificando a pesquisa IgM não reagente logo após o nascimento.²

Recentemente, estudos epidemiológicos, buscando a associação entre toxoplasmose e hipoacusia, observaram um risco maior de déficit auditivo entre as crianças positivas para o *T. gondii*. Os resultados observados nesse estudo sugerem que a toxoplasmose congênita, frequente no Brasil, é um fator de risco para hipoacusia e estudos avaliando o impacto da infecção subclínica nas perdas auditivas devem ser realizados.

Diante da possibilidade da implantação de programas de triagem pré-natal ou neonatal para toxoplasmose congênita, o planejamento deve incluir a avaliação auditiva precoce dos casos identificados. A toxoplasmose, principalmente quando assintomática ao nascimento, pode estar incluída entre as causas "desconhecidas" de perda auditiva e todos os esforços devem ser envidados para identificar as crianças em risco e possibilitar o diagnóstico e tratamento precoces, que têm sido associados com prognóstico significativamente melhor.¹⁵

Um dos aspectos mais graves da doença são as lesões e sequelas oculares, resultantes da retinocoroidite, que pode se desenvolver em até 80% das crianças infectadas e não tratadas. Estima-se

que cerca de 50% de todos os casos de uveíte posterior em todo o mundo sejam decorrentes da infecção pelo *T. gondii*, o que torna esta a etiologia mais comum para a patologia. O parasita pode ficar latente por anos e ocasionar lesões oculares em qualquer época da vida dos indivíduos contaminados.¹⁶

Diante do exposto acima, o diagnóstico precoce intrauterino ou neonatal é importante para instituição do tratamento e diminuição dos riscos de morbidades e sequelas. O acompanhamento ambulatorial das crianças com suspeita e com diagnóstico confirmado de toxoplasmose congênita é obrigatório e inclui exame físico pelo pediatra geral e infectologista mensalmente, neurologista e oftalmologista, semestralmente, e exames complementares, como testes sorológicos, hemograma completo, estudo do LCR, ultrassonografia e tomografia de crânio.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A alta prevalência da toxoplasmose no Brasil evidencia a necessidade de acompanhamento sorológico durante a gestação e de melhorias na qualidade da assistência prestada à mulher no pré-natal e após o nascimento do bebê. Portanto, a realização de sorologia materna para anticorpos IgG e IgM e a triagem sorológica para *T.gondii* no neonato são de grande importância, principalmente para detectar os casos em que a infecção materna e a transmissão ocorreram muito no final da gestação.

No entanto, existem exames que, geralmente, são considerados decisivos para o diagnóstico da toxoplasmose congênita, como PCR, mas que nem sempre estão disponíveis na prática clínica e os

testes sorológicos disponíveis comercialmente nem sempre apresentam alta sensibilidade. Além disso, muitas gestantes não são submetidas à investigação da doença, o que compromete a confirmação diagnóstica e o adequado manejo clínico da criança.

Então um aspecto essencial é a prevenção e, para isso, são necessários programas educacionais com a finalidade de orientar as gestantes sobre as formas de transmissão da doença e de como evitar a infecção durante a gestação (prevenção primária).

Além da existência desses programas, é essencial que os serviços públicos de saúde os monitorem, realizem a integração dos diversos serviços que atendem às mulheres grávidas e seus recém-nascidos e também disponibilizem terapia gratuita.

LABORATORY DIAGNOSIS OF CONGENITAL TOXOPLASMOSIS

ABSTRACT

The acute toxoplasmosis is a disease that usually presents with a benign course, although the risk of its transmission with consequent fetal injury and abortion assumes great importance when acquired during pregnancy. As the infection in pregnant women is asymptomatic in most cases, the diagnosis often depends on laboratory tests. The purpose of this review is to make an updated approach to toxoplasmosis during pregnancy, based on scientific evidence, showing the main forms of diagnosis in pregnant women with the infection by *T. Gondii* and the conceptus. Sorological tests that detect IgM antibodies present in the recent infections are more commonly used for diagnosis of acute toxoplasmosis, but the latest methods detect minimum quantities of more than one year after the initial infection (IgM residual). Diagnosis of fetal infection is essential for the establishment of intrauterine treatment to minimize complications for extrauterine life.

Key-words: Congenital toxoplasmosis. Diagnosis. Toxoplasmosis in pregnancy.

REFERÊNCIAS

1. Amendoeira MR, Coura LF. A brief review on toxoplasmosis in pregnancy. *Scientia Medica*. Porto Alegre. 2010;20(1):113-9.
2. Pessanha TM, Carvalho M, Pone MV, Júnior, SC; Diagnostic and therapeutic management of toxoplasmosis in pregnancy and the effect in the newborn. *Rev Paul Pediatr* 2011;29(3):341-7
3. Costa TL; Silva, Avelar MG, Boaventura J; Amaral, WN; Avelino MM; Castro AM *Toxoplasma gondii*: toxoplasmosose, com ênfase no diagnóstico *Rev. patol. trop.* Jul.-set. 2008;37(3):191-207.
4. Fonseca AM, Silva RA, Fux B, Madureira AP, Sousa FF, Margonari C. Aspectos epidemiológicos da toxoplasmosose e avaliação da sua seroprevalência em mulheres grávidas. *Rev. Soc. Bras. Med. Chem. Trop.* Uberaba. Maio/jun. 2012;45(3).
5. Leite M, Siciliano S, Rocha LS, Justa MT, César KR, Granato, CF. Correlation between specific IgM levels and percentage IgG-class antibody avidity to *Toxoplasma gondii*. *Rev. Inst. Med. trop.* São Paulo. Jul/Ago. 2008;50(4).
6. Joiner KA, Dubremetz JF. *Toxoplasma gondii*: a protozoan for the nineties. *Infect Immun.* 1993;61:1169-72
7. Antunes FM, Inácio BG, Silveira CJ, Martins GI, Martins AK, Lopes SS et al. *Toxoplasma gondii* antibody profile in HIV-1-infected and uninfected pregnant women and the impact on congenital toxoplasmosis diagnosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Infect Dis* [serial on the Internet]. Abr. 2012 [acesso em: 17 Out. 2013];16(2):170-4.

Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702012000200011&lng=en<http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702012000200011>.

8. Montoya JG, Rosso F. Diagnosis and management of toxoplasmosis. *Clin Perinatol* 2005;32:705-26.

9. Andrade GM, Carvalho AL, Carvalho IR, Mello BF, Tibúrcio FR, Castro FC. Toxoplasmose na gestante e no recém-nascido. Estudo de 86 pares de mãe filho atendidos no período de 1996-99 no ambulatório de infectologia pediátrica do HC-UFMG. *Rev Med Minas Gerais*. 2001;11:202-7.

10. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious disease of the fetus and newborn infant*. 6. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p.947-1091.

11. Prado, AA, Almeida GF, Gontijo LS, Torres MM. Toxoplasmose: o que o profissional da saúde deve saber. *Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer – Goiânia*. 2011;7(12). [acesso em: 21 ago. 2013]. Disponível em: <http://www.conhecer.org.br/enciclop/2011a/agrarias/toxoplasmose.pdf>.

12. Beck S, Konopka CK, Silva AK, Diehl FP. Importância do rastreamento sorológico da toxoplasmose em gestantes atendidas em ambulatório de pré-natal de alto risco. *Revista Saúde. Santa Maria*. Jan./jun. 2010;36(1):29-36. [acesso em: 21 ago. 2013]. Disponível em: <http://cascavel.ufsm.br/revistas/ojs2.2.2/index.php/revistasaude/article/view/2007/1552>.

13. Sartori AL, Minamisava R, Avelino MM, Martins CA. Triagem pré-natal para toxoplasmose e fatores associados à soropositividade de gestantes em Goiânia, Goiás. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [serial on the Internet]. Fev. 2011 [acesso em: 21 ago. 2013]; 33(2):93-8. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010072032011000200007&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032011000200007>.

14. Carellos EV, Andrade GM, Aguiar RA. Avaliação da aplicação do protocolo de triagem pré-natal para toxoplasmose em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil: estudo transversal em puérperas de duas maternidades. *Cad. Saúde Pública* [online]. 2008;24(2):391-401.

15. Andrade GM. Deficiência auditiva na toxoplasmose congênita detectada pela triagem neonatal. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* [online]. 2008;74(1):21-8.

16. Soares JA, Nasser LS, Carvalho SF, Caldeira AP. Achados oculares em crianças com toxoplasmose congênita. *Arq. Bras. Oftalmol.* [online]. 2011;74(4):255-7.

Recebido em: 21.10.13 Aceito em: 28.02.14
--