

Ocorrência de toxoplasmose recente em gestantes: importância da correta interpretação dos testes sorológicos

Daniel de Azevedo Ferrony¹; Cristine Kolling Konopka²; Antonio Costa Neto²; Sandra Trevisan Beck³.

¹Aluno do curso de especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas

²Professor do Departamento de Ginecologia – Curso de Medicina – UFSM

³Professora adjunta da disciplina de Imunologia Clínica - Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas – Curso de Farmácia e Bioquímica – UFSM.

RESUMO

Tendo em vista a gravidade da primo infecção por *T. gondii* durante a gestação é de grande valor o conhecimento do perfil sorológico apresentado pelas gestantes no início da gravidez. Avaliando os índices de anticorpos IgG e IgM presentes no soro de gestantes sensibilizadas, foi possível estimar a frequência com que encontramos pacientes apresentando possível fase aguda da doença.

MÉTODOS: A população estudada foi composta por gestantes atendidas ambulatório pré-natal do HUSM. Foram analisados os resultados, registrados em prontuários médicos, das gestantes que apresentaram sorologia sugestiva de toxoplasmose aguda para toxoplasmose.

RESULTADOS: A prevalência sorológica de Toxoplasmose aguda nas gestantes estudadas foi de 2,37%. Foi realizado acompanhamento sorológico para análise dos títulos de anticorpos IgG e IgM, sendo que a maioria das gestantes mantiveram os níveis de anticorpos determinados na primeira amostra analisada. A maioria das gestantes estudadas realizaram a primeira pesquisa sorológica para determinação de anticorpos anti-*T.gondii* entre os dois primeiros trimestres de gestação.

CONCLUSÃO: A soroprevalência de toxoplasmose aguda nas gestantes estudadas encontra-se dentro das estimativas citadas na literatura. O conhecimento sorológico pré-concepcional da mulher em idade fértil auxiliaria o clínico no diagnóstico. Através do levantamento da idade gestacional em que estas pacientes realizaram os testes sorológicos, foi detectada a importância da solicitação do teste de avididade de IgG para excluir a possibilidade da fase aguda da doença no início da gestação.

Abstract

Because toxoplasmosis can cause severe damage in case of congenitally acquired infection, the knowledge of the serological profile presented by the women in the beginning of the pregnancy is of main importance. Evaluating the IgG and IgM antibodies titers in the serum sample of sensitized pregnant women, it was possible to know the frequency that acute phase of the illness occur during pregnancy.

Methods: The studied population was composed by pregnant women taken care of at University hospital. The results of the pregnant women that had presented suggestive serology of acute toxoplasmosis were analyzed.

Results: seroprevalence of suggestive acute Toxoplasmosis was of 2,37%. Followed up of the IgG and IgM titers was carried through, showing that the majority of these pregnant women had kept the levels of antibodies determined in the first analyzed sample. The majority of the patients had carried out the first serological research for determination of antibodies anti-*T. gondii* during the first two trimesters.

Conclusion: The serological prevalence of acute toxoplasmosis in the studied pregnant women was similar of the estimates cited in literature. The knowledge of pre conceptional serological profile of woman in fertile age would assist the physician in the diagnosis. The importance of the request of the test of avidity of IgG was detected to exclude the possibility of the acute phase of the illness early in pregnancy.

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose, infecção parasitária causada pelo *T. gondii*, é uma protozoose de ampla distribuição geográfica (REMINGTON, 1983).

A infecção do adulto imunocompetente é freqüentemente assintomática. Já a toxoplasmose congênita é considerada importante causa mundial de mortalidade e morbidade infantil (NEVES et al, 1994, CARMO et al, 1997). A transmissão placentária do parasita pode ocorrer quando a mulher adquire a primoinfecção durante a gestação. O risco da infecção fetal é dependente da idade gestacional, na qual se produz a infecção aguda na mãe: 17% no primeiro trimestre, 25% no segundo trimestre, e 65% no terceiro trimestre. Já a gravidade das lesões fetais, é inversamente proporcional à idade gestacional: no primeiro trimestre há 13% de probabilidade de lesões graves e 87% de lesões clinicamente leves ou ausentes, no segundo trimestre esta proporção muda para 10% e 90% respectivamente, e no terceiro trimestre as lesões podem estar ausentes. (DESMONTS & COUVREUR, 1974).

As conseqüências da infecção *in útero* podem apresentar desde doença grave generalizada ou neurológica (cerca de 20%), apenas infecção ocular (cerca de 10%), ou serem assintomáticas ao nascer, com seqüelas aparecendo apenas mais tarde, durante a vida da criança. (ALFORD et al, 1975).

Estudos prospectivos de gestações demonstram que o diagnóstico pré-natal da infecção, seguido pela terapia pré-natal, reduz a freqüência da gravidade da toxoplasmose congênita. (WONG & REMINGTON, 1994). Paralelamente, a identificação de gestante de risco; mulher soronegativa, na hora do diagnóstico da gravidez, também é extremamente importante. Estas gestantes podem ser monitoradas durante a gestação, permitindo detectar a soroconversão, a qual é um indicativo de infecção por *T. gondii*, permitindo identificar a idade gestacional na qual a infecção materna ocorreu. (DAFFOS et al, 1988; McCABE & REMINGTON, 1988).

O diagnóstico da toxoplasmose na gravidez se apoiou até recentemente, em perfis sorológicos determinados através da técnica de imunofluorescência indireta, propostos por Camargo e col em 1977. A partir de critérios baseados no resultado deste exame, definia-se o paciente apresentando infecção aguda ou progressiva. Atualmente, este teste vem sendo largamente substituído por

métodos automatizados, quantitativos e com grande sensibilidade. Esta detecção de níveis mínimos de anticorpos IgM pelos ensaios enzimáticos de micropartículas (MEIA), quimioluminescentes e ensaios de captura fluorimétricos (ELFA), tem tornado complexa a interpretação dos resultados. Estes métodos detectam a presença de IgM específica por até 12 meses após a infecção podendo então não mais estar determinando toxoplasmose recente na fase aguda, mas apenas primo-infecção.

Devido a esse fato, o teste de avidéz de IgG anti-*T.gondii* tem sido utilizado para auxiliar na determinação de infecção aguda recente, onde anticorpos IgG de baixa avidéz estarão presentes até o quarto mês da infecção. Após este período a avidéz de IgG aumenta gradativamente, caracterizando então a fase de transição ou fase crônica da infecção. Contudo o teste de avidéz de IgG anti-*T.gondii*, para que tenha importância na decisão diagnóstica tem que ser realizado no tempo adequado, isto é , nos primeiros quatro meses da gestação.

O presente trabalho teve como objetivo determinar a prevalência de toxoplasmose aguda durante a gestação, a partir da pesquisa de anticorpos IgG e IgM anti- *T.gondii*, procurando determinar a importância da correta interpretação da presença dos anticorpos IgM nesta população.

CASUÍSTICA

A população estudada foi composta 717 gestantes atendidas no ambulatório de pré-natal do HUSM entre o período de janeiro de 2002 a dezembro de 2003.

Entre as pacientes atendidas, 17 foram selecionadas para o estudo por apresentarem sorologia reagente para anticorpos IgG e IgM anti- *T.gondii*.

MÉTODOS

Os resultados foram obtidos através de registros mantidos no ambulatório de pré-natal e análise dos prontuários das pacientes.

Foram avaliados os períodos gestacionais nos quais os testes foram solicitados e o resultado de três amostras de soro, colhidas com intervalo de aproximadamente 15 dias.

Os testes sorológicos foram realizados no Laboratório Central do HUSM, que utiliza o método imunoenzimático MEIA para pesquisa de anticorpos IgG e método fluorimétrico de captura ELFA para a determinação de anticorpos IgM, específicos anti-*T.gondii*. Ambos os métodos são de alta sensibilidade e especificidade.

O presente trabalho foi avaliado e aprovado pela comissão de ética do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Maria.

RESULTADOS

Entre as 717 gestantes atendidas no ambulatório Pré-Natal do HUSM, 2,37% (n=17) eram IgG e IgM reagentes. (figura 1).

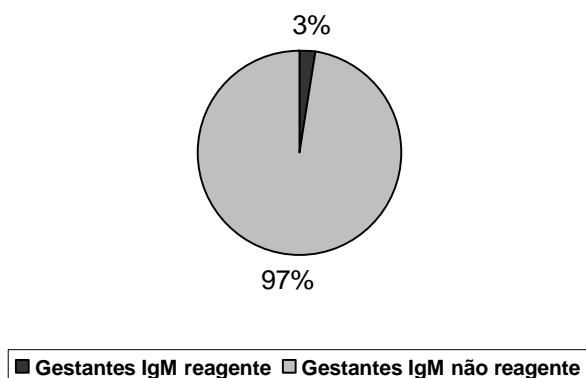


Figura 1: Prevalência sorológica de Primo-Infecção por *T. gondii*

A idade gestacional na qual foi realizada a primeira pesquisa sorológica variou entre 6 e 35 semanas(média de 20,5 semanas). (figura 2)

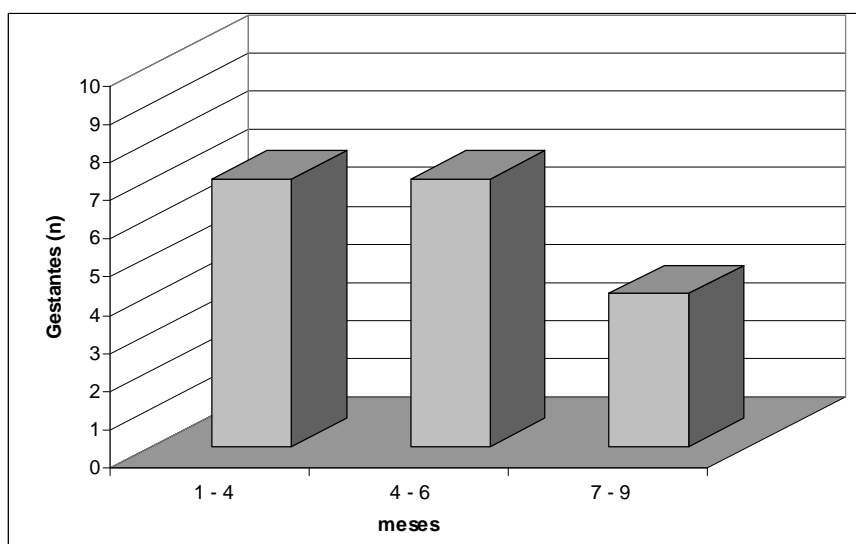


Figura 2: Distribuição das gestantes segundo a idade gestacional (meses) no momento da primeira pesquisa sorológica para anticorpos anti- *T.gondii*

Foi possível fazer o acompanhamento sorológico para análise dos títulos de anticorpos IgG em 14 das 17 gestantes estudadas. O acompanhamento sorológico para a análise dos títulos de anticorpos IgM foi possível em 12 das 17 gestantes estudadas. Estas possuíam registro de análise de três amostras de soro com intervalo de no mínimo 10 dias. A maioria (67%) manteve os níveis de anticorpos determinados na primeira amostra analisada (figura 3), o mesmo sendo demonstrado para os níveis de anticorpos IgG (figura 4).

Das pacientes que apresentaram o resultado da pesquisa de anticorpos IgM acima de 2,0 UI/ml, duas apresentaram os maiores valores de anticorpos IgG (808 UI/ml, 1493 UI/ml) determinados na primeira amostra analisada. A paciente com IgM de 3,5 UI/ml apresentou IgG de 228 UI/ml, não sendo considerado um título alto.

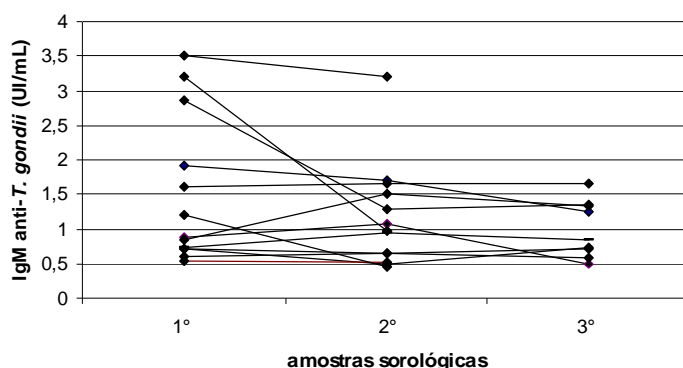


Figura 3: Acompanhamento sorológico dos níveis de anticorpos IgM nas gestantes analisadas.

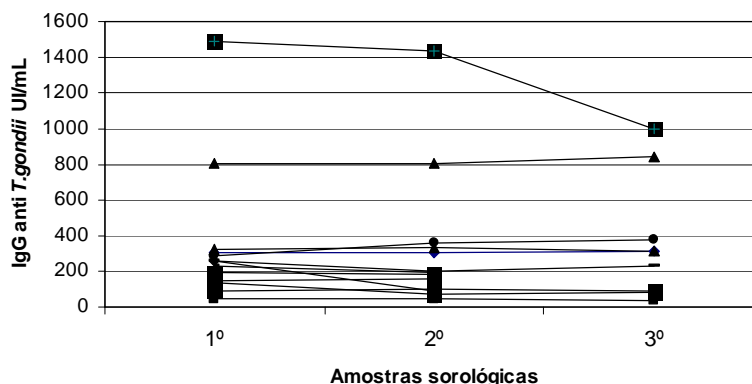


Figura 4: Acompanhamento sorológico dos níveis de anticorpos IgG nas gestantes analisadas.

DISCUSSÃO:

Durante a infecção por *T.gondii*, nas primeiras semanas da primo-infecção, surgem anticorpos específicos representados inicialmente pelos isotipos IgM, IgA, IgE seguidos de altos títulos de IgG.

A verificação deste padrão sorológico é muitas vezes difícil, devido à necessidade de se obter amostras de soro, no estágio anterior e inicial da infecção, para observação da soroconversão ou ascensão de títulos, caracterizando a resposta humoral a infecção recém adquirida. A presença de anticorpos IgG e IgM específicos para *T.gondii* podem determinar o contato recente com o parasita, sugerindo fase aguda da infecção. A soroprevalência de 2,37% de gestantes com perfil sorológico de fase aguda na população estudada para a infecção por *T. gondii*, encontra-se dentro da estimativa citada na literatura, que é de 1-3% (MUSSI-PINHATA, & YAMAMOTO, 1999). Entre as pacientes estudadas não foi possível caracterizar infecção aguda através da soroconversão ou ascensão de títulos. Porém, em quatro das 17 gestantes onde foi possível o acompanhamento sorológico (figura 4) foram detectados títulos elevados de anticorpos IgG (>300UI) acompanhados de anticorpos IgM. Entre estas se encontram três gestantes com IgM > 2,0 UI/ml, as quais em uma segunda amostra apresentaram discreta queda dos títulos deste anticorpo, mantendo-se este constante em uma terceira análise (figura 3), as quais poderiam estar no período de transição entre a fase aguda e crônica.

Contudo, a detecção de anticorpos específicos da classe IgM, por muito tempo utilizada para caracterizar a fase aguda, perdeu seu poder de determinar este diagnóstico nos dias atuais. Isto se deve a grande sensibilidade dos métodos laboratoriais hoje utilizados, os quais são capazes de detectar estes anticorpos em baixos níveis, por meses ou anos em alguns indivíduos, após a primo infecção (HERBRINK et al, 1987).

Nestas quatro pacientes, a pesquisa da avidéz dos anticorpos IgG seria indicado para auxiliar na determinação do tempo desta infecção, principalmente porque a maioria encontrava-se no grupo de gestantes no primeiro trimestre de gestação (figura 2), onde o teste de Avidéz de IgG poder auxiliar de maneira mais eficiente.

Existe um consenso de que o teste de avidéz de IgG é mais indicado para descartar do que confirmar a probabilidade de uma infecção aguda ter ocorrido nos últimos 3 a 5 meses (LIESENFELD et al, 2001, LAPPALAINEN & HEDMAN, 2004). Isto porque, um resultados de alta avidéz de IgG específica, após o segundo trimestre, não poderá garantir que a infecção não tenha sido adquirida nos primeiros três a cinco

meses da gestação. Contudo se a sorologia materna apresentar presença de IgG específica de alta avidéz durante o primeiro trimestre de gestação, isto será forte indicativo contra a presença de infecção primária.

Como no presente estudo a maioria das gestantes teve a sua primeira amostra de soro analisada após o primeiro trimestre da gestação (figura 2), um índice de avidéz de IgG baixo, indicaria a alta probabilidade de infecção recente aguda, mas não excluiria uma infecção antiga (HEDMAN et al. 1989, JENUM et al. 1997, LECOLIER & PUCHEU, 1993). Trabalho recente de Flori et al (2004), mostra que anticorpos IgG de alta avidéz podem levar em média 12 ± 5 meses para estarem presentes após a infecção. Estes casos de infecção crônica (> 4 meses), nos quais são encontrados anticorpos específicos IgGs de baixa avidéz, merecem especial atenção. Deve-se ter o cuidado de não classificá-los erroneamente como infecção recente.

Nestas gestantes que se encontravam entre o segundo e terceiro trimestre de gestação, o benefício da pesquisa de avidéz de IgG deve ser bem avaliada: a alta avidéz não descartaria a ocorrência da primo infecção no início da gestação e a baixa avidéz poderia ser devido a particularidade da resposta imune nesta paciente. A manutenção dos títulos de anticorpos em três amostras com intervalo de aproximadamente 15 dias também indica uma resposta sorológica mais característica de fase crônica que aguda, podendo tranquilizar o clínico quanto a uma provável primo infecção.

Devido a todas as dificuldades abordadas sobre a interpretação de resultados sorológicos durante a gestação, fica evidente a importância do conhecimento sorológico pré-concepcional da mulher em idade fértil, o que evitaria angustias desnecessária tanto para a gestante como para o clínico que a acompanha.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALFORD, Ca Jr; Stagno S, Reynolds DW. **Toxoplasmosis: Silent Congenital Infect.** In: **Infections of the Fetus and Newborn Infant.** Krugmann S, Gershon AE, editors. Alan R. Liss, Inc, New York, NY p. 975;113, 1975.

AMATO NETO, V.; MEDEIROS, E.A.S.; LEVI, G.C.; DUARTE, M.I.S. – **Toxoplasmose**, 4ed. São Paulo – Sarvier, 154p, 1995.

CAMARGO, M.E.; SILVA,S.M.; LESER,P.G.; GRANATO,C.H.- **Avidez de anticorpos IgG específicos como marcadores de infecção primária recente pelo *Toxoplasma gondii*.** Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.33:213-218,1991.

CAMARGO, ME; LESSER, P.G & LESER, W.S.P. **Definição de perfis sorológicos na toxoplasmose. Importância diagnóstica e epidemiológica.** Rev. Bras. Patol. Clin;13: 113-127, 1977.

CAMARGO, ME; LESSER, P.G & LESER, W.S.P. **Definição de perfis sorológicos na toxoplasmose. Importância diagnóstica e epidemiológica.** Rev. Bras. Patol. Clin;13: 113-127, 1977.

CARMO EL, Póvoa MM, Trindade DB, Machador LD, Mesquita MPM. **Levantamento da Prevalência de *Toxoplasma gondii* , através de diferentes métodos sorológicos, em um grupo de grávidas e crianças (0-2 anos) da cidade de Belém/PA.** In: 14º Congresso Brasileiro de Parasitologia; 1997; Salvador. Anais. Salvador: (s.n.); p. 107, 1997.

CARMO EL, PÓVOA MM, TRINDADE DB, MACHADOR LD, MESQUITA MPM. **Levantamento da Prevalência de *Toxoplasma gondii* , através de diferentes métodos sorológicos, em um grupo de grávidas e crianças (0-2 anos) da cidade de Belém/PA.** In: 14º Congresso Brasileiro de Parasitologia; 1997; Salvador. Anais. Salvador: (s.n.); p. 107, 1997.

DAFFOS F, Foestier F, Capella-Pavalovsky M, Thulliez P, Aufrant C, Valenti D, Cox WL et al - **Prenatal Management of 746 Pregnancies At Risk for Congenital Toxoplasmosis.** N. Engl J. Med: 318:271 1988.

DECOSTER, A., DARCY, F., CARON, A. – **Anti - P30 IgA antibodies as prenatal markers of congenital toxoplasma infection.** – Clin Exp. Immunol 87:310-15, 1992.

DESMONTS G, couvreur J. Congenital Toxoplasmosis. **A Prospective Study of 378 Pregnancies.** N. Engl. J. Med; 290: 1110, 1974.

FLORI,P; TARDY,L; PATURAL,H; BELLETE,B; VARLET,MN; HAFID,J et al – **Reliability of Immunoglobulin G Antitoxoplasma Avidity Test and Effects of Treatment on Avidity Indexes of Infants and Pregnant Women** – Clin Diagn. Lab. Immunol 11(4): 669-674, 2004.

FRENKE.,J.K., - **Toxoplasmosis, Mecanisms of infection, laboratory diagnosis and management** – Curr.Top. Pathol. 54:28-74,1972.

FRENKEL JK – **Toxoplassmosis in and Around Us.** – *Bioscience*; 23: 43, 1973.

FRENKEL, J.K. **Toxoplasmosis.** In: VERONESI, R.; FOCCACIA, R. **Tratado de infectologia** 2 ed.; São Paulo: Ateneu, Cap 99 p. 1290-1305, 1997.

HEDMAN, K.; LAPPALAINEN,M.; SEPPÄIÄ,I.; MÄKELÄ,O. – Recent Primary Toxoplasma Infection Indicated by Low Avidity of Specific IgG – **The Journal of Infectious Diseases** –159(4): 736-740, 1989.

HERBRINK, P.; VAN LOON A.M.; ROTMANS J.P.; VAN KANPEN, F.; VAN DIJK, W.C. – Interlaboratory evaluation of indirect enzyme linked immunosorbent assay, antibody capture enzyme-linked immunosorbent assay, and immunoblotting for detection of immunoglobulin M antibodies to Toxoplasma gondii – **J. Clin .Microbiol**, 25:100-105, 1987.

JENUM, P.A.; STRAY-PEDERSEN,B.; GUNDERSEN,A.G.- Improved diagnosis of primary Toxoplasma gondii infection in early pregnancy by determination of antitoxoplasma immunoglobulin G avidity – **J. Clin. Microbiol** 35:1972-1977,1997.

LAPPALAINEN, M.; HEDMAN, K. – Serodiagnosis of toxoplasmosis. The impact of measurement of IgG avidity - **Ann Ist super Sanità**; 40(1): 81-88, 2004.

LECOLIER,B.; PUCHEU,B.; - Intérêt de l' étude de l' avidité des IgG pour le diagnostic de la toxoplasmosis.- **Pathol Biol** 41:155-158, 1993.

LIESENFELD, O; MONTOYA, J.G.; KINNEY,S, PRESS,C.; REMINGTON, J.S – Effect of Testing for IgG avidity in the diagnosis of Toxoplasma gondii Infection in pregnant Women: Experience in a US Reference Laboratory. **Journ. Infect. Dis.** 183: 1248,1253, 2001.

MC CABE R, Remington JS. **Toxoplasmosis: The Time Has come.** *N. Engl J. Med* 318:313 1988.

MUSSI-PINHATA, M.M.; YAMAMOTO ,A.Y – **Infecções congênitas e perinatais – J Pediatr** (Rio J);75 (supl 1): s15-s30 1999.

Neves JM, Nascimento LB, Ramos JGL, Martins-Costa SH – **Toxoplasmose na gestação. Rev.. Bras. Gin. Obst.**, , 16(6):197-202 1994.

REMINGTON JS, Desmonts G. – **Toxoplasmosis IN:** Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia: WB Sanders;143 1983.

VARELLA IS et al – **Prevalência de soropositividade para toxoplasmose em gestantes.**Jornal de Pediatria, Vol. 79, Nº 1 2033.

WILLIAMS Fab, Scott, JM; MacFarlane DE, Williams JM, Eliasjones, TF, Willians H. – **Congenital toxoplasmosis: a prospective survey in the west of Scotland. The J. Infect.Dis.**, (18): 853-862, 1994.

WONG SY, Remington JS – **Toxoplasmosis in pregnancy . Clin. Infect. Dis.**(18): 853-862, 1994.