

***OCORRÊNCIA DE TOXOPLASMOSE RECENTE EM GESTANTES: IMPORTÂNCIA DA CORRETA INTERPRETAÇÃO DOS TESTES SOROLÓGICOS***

***Early toxoplasmosis in pregnancy: importance of the correct analysis of serological test***

*Daniel de Azevedo Ferrony<sup>1</sup>; Cristine Kolling Konopka<sup>2</sup>; Antonio Costa Neto<sup>3</sup>; Sandra Trevisan Beck<sup>4</sup>*

**RESUMO**

Tendo em vista a gravidade da primo - infecção por *Toxoplasma 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 no ambulatório de pré-natal do HUSM. Foram analisados os resultados registrados em prontuários médicos das gestantes que apresentaram sorologia sugestiva de toxoplasmose aguda. 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 maior parte das gestantes manteve 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. 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. O conhecimento sorológico pré-concepcional da mulher em idade fértil auxiliaria o clínico no diagnóstico.

Palavras chaves: Toxoplasmose, gestação, avididade de IgG.

**ABSTRACT**

The knowledge of the serological profile of women against *Toxoplasma gondii* in the beginning of the pregnancy is very important, once toxoplasmosis can cause severe damage if congenital infection is acquired. Evaluation of the IgG and IgM antibody titers in the serum sample of pregnant women allows to determine the frequency of the acute disease occurring during pregnancy. Methods: The target population was composed by pregnant women who received medical attention at the Federal University of Santa Maria (UFSM) hospital. The data came from serologic tests of pregnant women whose results suggested acute toxoplasmosis. Results: seroprevalence of suggestive acute toxoplasmosis was 2,37%. The IgG and IgM titers stayed the same along the period for most of the patients. The majority of the pregnant women had carried out the first serological test to determine anti-*T gondii* antibodies along the first two trimesters. Conclusion : The serological prevalence of acute toxoplasmosis in the target population was similar to the estimates described in the specific literature. The collected data showed the importance of the IgG avidity test request by the physician in order to exclude the possibility of the acute phase of the disease early at the pregnancy. The knowledge of pre-conception serological profile of women in fertile age would help the physician in the diagnosis.

Key words: Toxoplasmosis, pregnancy, IgG avidity

Trabalho realizado junto ao ambulatório de pré-natal do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil.

<sup>1</sup>Aluno do curso de especialização em Laboratório Clínico – UFSM

<sup>2</sup> Professora assistente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – disciplina de Obstetrícia - Curso de Medicina – UFSM

<sup>3 2</sup> Professor titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – disciplina de Obstetrícia - Curso de Medicina – UFSM

<sup>4</sup> Professora adjunta da disciplina de Imunologia Clínica - Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas – Curso de Farmácia e Bioquímica – UFSM\*.

## INTRODUÇÃO

A toxoplasmose, infecção parasitária causada pelo *Toxoplasma gondii*, é uma protozoose de ampla distribuição geográfica<sup>1</sup>.

A infecção do adulto imunocompetente é frequentemente assintomática. Já a toxoplasmose congênita é considerada importante causa mundial de mortalidade e morbidade infantil<sup>2,3</sup>. 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<sup>4</sup>. As conseqüências da infecção *in utero* 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<sup>5</sup>.

Estudos prospectivos de gestações demonstram que o diagnóstico pré-natal da infecção, seguida pela terapia pré-natal, reduz a freqüência da gravidade da toxoplasmose congênita<sup>6</sup>. Paralelamente, a identificação de gestante de risco; mulher soronegativa, por ocasião 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<sup>7,8</sup>.

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<sup>9</sup>. A partir de critérios baseados no resultado deste exame, definia-se o paciente apresentando infecção aguda ou progressa. 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<sup>10</sup>. 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.

## MATERIAL E MÉTODOS

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*.

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.

A idade gestacional na qual foi realizada a primeira pesquisa sorológica variou entre 6 e 35 semanas (média de 20,5 semanas). (figura 1)

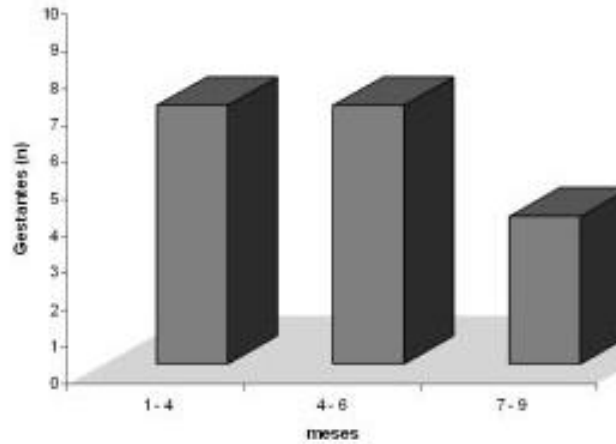


FIGURA 1: Distribuição das gestantes segundo a idade gestacional (meses) no momento da primeira pesquisa sorológica para anticorpos anti- *T.gondii*

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 2), o mesmo sendo demonstrado para os níveis de anticorpos IgG.

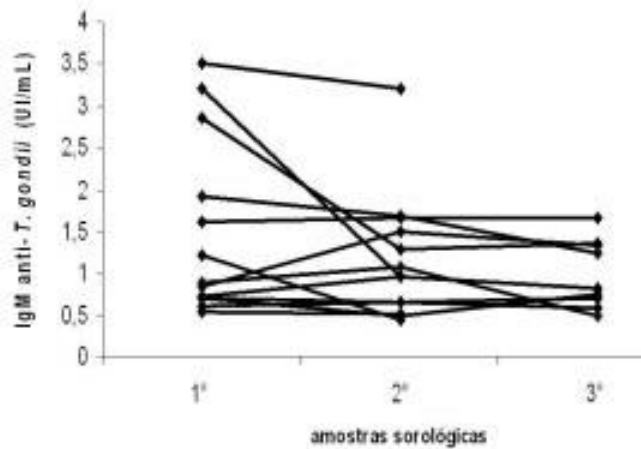


FIGURA 2: Acompanhamento sorológico dos níveis de anticorpos IgM nas gestantes analisadas.

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 elevado.

## 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<sup>11</sup>.

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 à 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<sup>12</sup>. 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%<sup>13</sup>. 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 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 2), 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<sup>14</sup>.

Nestas quatro pacientes, a pesquisa da avidéz dos anticorpos IgG seria indicada para auxiliar na determinação do tempo desta infecção, principalmente porque a maioria encontrava-se no grupo de gestantes no primeiro trimestre de gestação (figura 1), 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<sup>15,16</sup>. 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 1), um índice de avidéz de IgG baixo, indicaria a alta probabilidade de infecção recente aguda, mas não excluiria uma infecção antiga<sup>17,18,19</sup>. Trabalho recente de Flori et al (2004)<sup>20</sup>, 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 o 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

- 1- Remington JS, Desmonts G. – *Toxoplasmosis IN: Remington JS, Klein JO, editors. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Philadelphia: WB Sanders; 1983, 143- 147.*
- 2- Neves JM, Nascimento LB, Ramos JGL, Martins-Costa SH. *Toxoplasmose na gestação. Rev. Bras. Gin. Obst. 1994; 16(6):197-202.*
- 3- 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.
- 4- Desmots G, Couvreur J. Congenital Toxoplasmosis. A Prospective Study of 378 Pregnancies. N. Engl. J. Med; 1974; 290: 1110.
- 5- 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.
- 6- Wong SY, Remington JS – **Toxoplasmosis in pregnancy** . Clin. Infect. Dis. 1994; (18): 853-862.
- 7- Daffos F, Foestier F, Capella-Pavalovsky M, Thulliez P, Aufrant C, Valenti D, et al - **Prenatal Management of 746 Pregnancies At Risk for Congenital Toxoplasmosis.** N. Engl J. Med; 1988; 318:271.
- 8- MC Cabe R, Remington JS. **Toxoplasmosis: The Time Has come.** N. Engl J. Med 1988; 318:313.
- 9- Camargo, ME; Lesser, P.G & Leser, W.S.P. **Definição de perfis sorológicos na toxoplasmose. Importância diagnóstica e epidemiológica.** Rev. Bras. Patol. Clin; 1977; 13: 113-127.
- 10- 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. 1991; 33: 213-218.
- 11-Frenke.,J.K., - **Toxoplasmosis, Mecanismos of infection, laboratory diagnosis and management** – Curr.Trop. Pathol. 1972; 54:28-74.
- 12- Frenke, JK – **Toxoplasmose:** In: Veronesi, R. ; foccacia, R. – Tratado de infectologia 2 ed.; são Paulo, Ateneu, 1997; 99: 1290-1305.
- 13- Mussi-Pinhata, M.M.; Yamamoto ,A.Y – **Infecções congênicas e perinatais** – J Pediatr (Rio J);75 (supl 1); 1999; s15-s30.
- 14-Herbrink, P; Van Loon A.M.; Rotmans J.P.; Van Kanpen, F; van diijk, 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, 1987; 25:100-105.
- 15- 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. 2001; 183: 1248,1253.
- 16- Lappalainen, M.; Hedman, K. – **Serodiagnosis of toxoplasmosis. The impact of measurement of IgG avidity** - Ann Ist super Sanità. 2004; 40(1): 81-88.
- 17-Hedman, K.; Lappalainen,M.; Seppää,L.; Mäkelä,O. – **Recent Primary *Toxoplasma* Infection Indicated by Low Avidity of Specific IgG** . J. Infect. Dis. 1989; 59(4):736-740.
- 18-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 . 1997; 35:1972-1977.
- 19-Lecolier,B.; Pucheu,B.; - **Intérêt de l' étude de l' avidité des IgG pour le diagnostic de la toxoplasmose.** Pathol Biol 1993; 41:155-158.
- 20- 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 2004; 11(4): 669-674.

Endereço para correspondência:  
sbeck@ig.com.br  
Centro de Ciências da Saúde  
Departamento de Análises clínicas e Toxicológicas  
Universidade Federal de Santa Maria  
CEP: 97119900  
Santa Maria – RS  
Fone: (55) 3220-8464  
FAX: (55) 3220 8018