TOXOPLASMOSE: UMA DOENÇA DE DIFÍCIL DIAGNÓSTICO

DAVI PONTES GURGEL; GUSTAVO CAMPOS DE ARAÚJO; AMANDA SANTIAGO MOURA; AMANDA VIANA FERREIRA; SILVIA FERNANDES RIBEIRO DA SILVA

RESUMO

O presente artigo descreve uma revisão bibliográfica acerca da temática *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), mostrando seu ciclo de vida, seus hospedeiros, sintomatologia, consequências da infecção por esse protozoário em pacientes imunocomprometidos e gestantes, além de contemplar os testes sorológicos e moleculares para identificar a infecção. **Objetivo:** conhecer os testes diagnósticos e como interpretá-los nas diferentes fases da infecção pelo *T. gondii*. **Materiais e Métodos**: foi realizada uma revisão bibliográfica de 25 artigos publicados nas plataformas PubMed e Scielo. **Resultados**: há vários testes laboratoriais utilizados para a identificação da infecção pelo *T. gondii*, como os testes sorológicos que detectam anticorpos IgM, IgG, IgA e IgE, e os moleculares que detectam os antígenos. Além disso, o presente resumo expandido também menciona estudos que realizaram testes em grupos específicos, como em pacientes com diferentes tipos de neoplasias hematológicas e em mulheres gestantes. **Conclusão**: todos os testes abordados estão suscetíveis a falhas. Em função disso, faz-se necessário da combinação testes para que o diagnóstico da doença seja feito com eficiência e precisão. Há evidências das consequências negativas da infecção pelo *T. Gondii* em pessoas imunocomprometidas e em gestantes, reforçando, nesses contextos, que a utilização de um único teste pode ser insuficiente para o diagnóstico.

Palavras-chave: Toxoplasma gondii; Infecção; Teste sorológico; Hospedeiro, Parasita

1 INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma doença zoonótica de distribuição mundial, causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, que é intracelular obrigatório e apresenta ciclos de vida em diferentes organismos. A fase sexuada do seu ciclo ocorre nos seus hospedeiros definitivos da família *Felidae* (felinos domésticos e selvagens). Porém, a fase assexuada ocorre em vários vertebrados (aves e mamíferos) considerados os hospedeiros intermediários. A infecção do homem pode ocorrer pela ingestão de oocistos presentes em alimentos mal higienizados e pelo consumo de carne crua ou mal passada contendo cistos. A infecção pode ocorrer também por via congênita ou por transplante de órgãos.

A prevalência da infecção varia entre as regiões, sendo os países tropicais os mais afetados. Em escala mundial, estima-se que nasçam de 1 a 10 crianças infectadas pelo *T. gondii* para cada 10.000 nascidos. No Brasil, uma em cada três pessoas tem a doença e nas gestantes foi determinado uma soropositividade de 59,8%, com aumento da soropositividade com aumento da idade da mãe. No entanto, esses dados epidemiológicos, particularmente no Brasil, são escassos.

Na maioria das vezes, a infecção primária pode ser assintomática em pacientes saudáveis, podendo ser grave em pacientes imunocomprometidos e em gestantes, porque o *T.*

DOI: 10.51161/iii-conbrai/14996

gondii tem a capacidade de atravessar a barreira placentária e causar doenças ao concepto, como a coriorretinite, hidrocefalia e microcefalia. Em geral, os sintomas incluem dor de cabeça e garganta, manchas avermelhadas espalhadas pelo corpo, febre, confusão mental, esplenomegalia, hepatomegalia, linfonodomegalia, convulsões, perda da coordenação motora, problemas de audição e retina. A infecção aguda se dá pela invasão das células do hospedeiro pelos taquizoítos. Porém, a infecção crônica ocorre em decorrência da reativação de cistos presentes nos tecidos que liberam bradizoítos, causando inflamação e destruição tecidual. Muitas vezes, tanto na infecção aguda como na crônica, as consequências podem ser graves, devido ao alojamento de cistos dormentes durante toda a vida do indivíduo em regiões como o cérebro, retina, músculos e pulmão.

A detecção do protozoário pode ser feita pelo isolamento do parasita ou pelo exame histológico, mas são exames de longa duração. Atualmente, o diagnóstico mais eficiente é feito pela detecção de anticorpos IgM e IgG específicos contra o protozoário pelos testes sorológicos. Porém, há vários tipos testes sorológicos disponíveis e muitos deles apresentam diferentes especificidades e sensibilidades, resultando em exames falso-positivos. Como consequência, a realização de um único teste sorológico não é suficiente para um diagnóstico preciso. Diante desses fatos, a presente revisão bibliográfica objetiva conhecer os testes diagnósticos e como interpretá-los nas diferentes fases da infecção pelo *T. gondii.*

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica, seguindo os seguintes passos: 1) Definição do tema abordado; 2) Pesquisa e seleção de artigos científicos; 3) Análise das informações coletadas; e 4) Apresentação das conclusões obtidas. Inicialmente foi estabelecido o objetivo principal da pesquisa para em seguida se iniciar a busca por textos científicos que explorem as nuances do assunto selecionado. Para isso, foi utilizada as plataformas PubMed e Scielo, utilizando os termos "*Toxoplasma gondii* IgG and IgM", "*Toxoplasma gondii*", "Toxoplasmosis and diagnosis", sem restrição de idiomas. Foram selecionadas 25 referências para nosso estudo. Após uma leitura individual, os dados analisados foram compartilhados entre os integrantes do presente estudo no Google Docs, buscando informações sobre como se faz o diagnóstico e a interpretação sorológica da infecção pelo parasita *T. gondii.*

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O diagnóstico clínico da toxoplasmose é de difícil pois exige que o examinador esteja atento aos possíveis sinais e sintomas que podem ser associados a doença. A infecção aguda em pacientes imunocompetentes pode se manifestar com febre, calafrios, dores de cabeça, faringite, mialgias, erupção cutânea ou hepatoesplenomegalia. Essa busca não é suficiente se for restrita ao quadro clínico, pois a maioria desses pacientes infectados são assintomáticos, necessitando a realização de testes laboratoriais que garantam a detecção do patógeno.

Atualmente não há consenso acerca de qual método é mais eficaz para identificar a infecção pelo *T. gondii*. Com isso, utiliza-se a combinação de métodos com alta sensibilidade e especificidade, que ofereçam uma detecção mais precisa e possibilite um diagnóstico dos diferentes tipos de infecção. Um estudo realizado em São Paulo analisou os métodos para diagnóstico laboratorial de toxoplasmose e comparou os testes sorológicos (ELISA e o ELFA) e os moleculares (cPCR, Nested PCR e qPCR). Os autores mostraram que o ELISA apresentava maior sensibilidade e o ELFA melhor especificidade. Para os testes moleculares, a PCR em tempo real, utilizando o gene 16S rRNA, foi a mais sensível, porém menos específica do que o JW62/63 e nested-PCR, utilizando o primer B22/23.

A interpretação dos resultados dos testes sorológicos ocorre da seguinte forma: (não reagente

DOI: 10.51161/iii-conbrai/14996

(-); reagente (+).

IgG (-) e IgM (-)	Ausência de infecção ou Infecção muito recente.
IgG (-) e IgM (+)	Infecção Aguda, mas geralmente significa um falso positivo. Sendo necessário a realização de um novo teste com 2 semanas para a comprovação
IgG (+) e IgM (-)	Infecção Crônica, geralmente maior que 1 ano
IgG (+) e IgM (+)	Sugestivo de Infecção recente, a confirmação é feita com o teste de avidez

Shawa e colaboradores (2022) analisaram os testes sorológicos e moleculares de pacientes com neoplasias hematológicas, como leucemia mieloide aguda e crônica, e leucemia linfoide aguda e crônica, sendo que a maioria dos pacientes (75%) estavam em quimioterapia citotóxica. Os autores mostraram que, como os marcadores utilizados nos testes sorológicos são anticorpos IgG e IgM anti-*T. Gondii*, nesses pacientes imunocomprometidos a detecção desses anticorpos não tem uma boa aplicação, uma vez que a produção de anticorpos nesses indivíduos é reduzida, ou pode ainda se tratar de uma infecção aguda precoce. Em comparação ao grupo controle, esses pacientes hematológicos apresentaram uma menor concentração de IgG. Entretanto, em 32,5% dos casos, o DNA do parasita foi identificado pelo PCR. Já entre os saudáveis esse número foi de 2%.

A detecção direta do *T. gondii* pode ser feita no início da parasitemia, durante a sua reativação ou em imunocomprometidos sem sintomas, porém não é possível diferenciar se o parasita já foi combatido pelo sistema imune ou se ainda está vivo. Na pesquisa em questão, 94% das pessoas sadias eram soropositivas, mas em 63,3% pacientes a PCR deu negativa. Assim, vale ressaltar que a negatividade da PCR não necessariamente exclui a doença em sua forma ativa, como também uma PCR positiva pode ocorrer em um indivíduo soronegativo, como foi evidenciado em dois pacientes imunocomprometidos do estudo. Diante desses achados, torna-se evidente que o melhor diagnóstico deve ser composto pela combinação de testes sorológico e moleculares, uma vez que a imunodeficiência limita a detecção de anticorpos pelos métodos sorológicos.

Outra população de grande importância para se avaliar é a de gestantes, uma vez que o feto é gravemente afetado pela infecção materna. O acometimento neonatal é diagnosticado através da constatação da presença de anticorpos IgG, IgA, IgM, IgE ou ainda pela presença do próprio parasita. Sabe-se que o anticorpo IgM pode ser detectado em duas semanas após a infecção e tem seu pico de produção por volta de um mês de infecção. Em seguida, ocorre uma diminuição da sua taxa de produção até se tornar zerada dentro de 6 a 9 meses. Vale ressaltar que anticorpo IgM não atravessa a placenta e, portanto, é considerado um importante marcador de infecção fetal. Já o anticorpo IgG, apresenta pico de detecção dentro de uma a duas semanas, mas continuam sendo detectados por toda a vida, podendo ser transferidos via placenta. Souza e colaboradores (2022) levaram em consideração esses detalhes e avaliaram o uso do teste de avidez de anticorpos IgG em recém-nascidos. Esse estudo constatou que dos 177 pares de amostras coletadas (sangue periférico e do teste do pezinho), todas as amostras foram negativas para IgM e em 94,4% dos casos os resultados do sangue periférico e do sangue do teste do pezinho foram concordantes. Em relação a IgG, em 167 pares de amostras foram detectados anticorpos IgG específicos contra o *T. gonddi*, e, em 163 casos os anticorpos apresentaram alta avidez (indicando uma infecção congênita) e, em 4 casos baixa avidez (indicativo de infecção recente). Posteriormente, foram confirmadas duas amostras de baixa avidez como resultantes de infecção congênita, por meio de outra técnica, a de Western Blot. Por fim, os autores concluíram que o teste de avidez de IgG contribui de forma eficiente para a identificação

precoce da infecção congênita, pois em 50% das amostras de gestantes que apresentavam anticorpos de baixa avidez foi possível a detecção de transmissão de mãe para filho durante a gravidez. Essa constatação é de suma importância, uma vez que 70% dos casos de toxoplasmose congênita são assintomáticos no recém-nascido e as possíveis complicações apresentadas no concepto são a coriorretinite, hidrocefalia, calcificações intracranianas e proteinorraquia. Além disso, sabe-se que as amostras do recém-nascido podem ser coletadas durante o teste do pezinho, amplamente disponibilizado pelo SUS.
A cinética dos anticorpos utilizados para o diagnóstico da toxoplasmose gestacional e da toxoplasmose congênita é mostrada abaixo.

TIPO	VIRAGEM SOROLÓGICA	CARACTERÍSTICAS
Gestacional	**IgM - positiva** 5 a 14 dias após infecção	**IgM -** pode permanecer 18 meses ou mais. Não deve ser usado como único marcador de infecção aguda. Em geral, não está presente na fase crônica, mas pode ser detectado com títulos baixos (IgM residual).
Gestacional	**IgA - positiva** após 14 dias da infecção	**IgA -** detectável em cerca de 80% dos casos de toxoplasmose, e permanece reagente entre três e seis meses, apoiando o diagnóstico da infecção aguda.
Gestacional	**IgG** - aparece entre 7 e 14 dias; seu pico máximo ocorre em aproximadamente 2 meses após a infecção.	**IgG -** declina entre cinco e seis meses, podendo permanecer em títulos baixos por toda a vida. A presença da IgG indica que a infecção ocorreu.
Congênita	**IgM ou IgA maternos** não atravessam a barreira transplacentária	**IgM ou IgA** - a presença confirma o caso, mas a ausência não descarta. **IgA** - útil para identificar infecções congênitas.
Congênita	**IgG materno** atravessa a barreira transplacentária	**IgG -** deve-se acompanhar a evolução dos títulos de IgG no primeiro ano de vida.

Fonte: BRASIL, 2014; MITSUKA-BREGANÓ, 2010.

Ainda sobre a detecção da infecção fetal pelo *T. gondii*, mesmo nos indivíduos imunocompetentes, como a infecção é autolimitada e assintomática, ainda é possível ocorrer a transmissão vertical. Um estudo realizado com 1317 mulheres mostrou que 607 (46,1%) participantes apresentavam anticorpos IgG anti-T. gondii. Nesse grupo, foram realizados testes para detectar anticorpos IgM e IgA. Na maioria (n=549/607) das mulheres testadas os resultados foram negativos para ambos os anticorpos, concluindo que 90,4% desse grupo teve o diagnóstico de infecção crônica. Porém, em 6 (0,99%) casos foram positivos para ambos os anticorpos, mas em 4 (0,66%) a IgM deu negativa e a IgA positiva (Mihu *et al.,* 2022). Esse estudo mostrou que o rastreio mediante a detecção somente de IgG e IgM pode ser insuficiente no caso de evidente positividade para ambos os testes, pois a IgM detectada pode persistir por longo prazo, o que prioriza a realização do teste IgA anti-*T. gondii* para aprimorar a taxa de detecção de uma toxoplasmose adquirida, apesar deste teste não ser realizado frequentemente com finalidade de triagem.

DOI: 10.51161/iii-conbrai/14996

4 CONCLUSÃO

A infecção pelo *T. gondii* pode trazer consequências negativas para os indivíduos, principalmente, para os imunocomprometidos ou gestantes, após uma infecção aguda ou a partir da reativação de uma infecção passada. Vários testes sorológicos e moleculares foram desenvolvidos a fim de promover a detecção precoce do parasita e o combate a infecção de forma mais eficiente possível. Contudo, a utilização de apenas um único tipo de teste laboratorial não é o suficiente para validar a infecção pelo parasita, haja vista que pode se tratar de uma infecção passada ou recente. Assim, faz-se necessário a combinação de testes sorológicos que possam garantir um diagnóstico eficaz da infecção pelo *T. gondii*.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de notificação e investigação: Toxoplasmose gestacional e congênita. 2018.

CIENTÍFICO, C., MIRALHA, A. L. Toxoplasmose congênita. Sociedade Brasileira de Pediatria. 2020.

COOK, A. J. C. et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control studyCommentary: Congenital toxoplasmosis—further thought for food. Bmj, v. 321, n. 7254, p. 142-147, 2000.

CHUANG, Y.C. et al. Congenital toxoplasmosis in a neonate with significant neurologic manifestations. Journal of the Formosan Medical Association, v. 4, n. 111, p. 232-233, 2012.

DRAPAŁA, D.; HOLEC-GĄSIOR, L. ; KUR, J. New recombinant chimeric antigens, P35-MAG1, MIC1-ROP1, and MAG1-ROP1, for the serodiagnosis of human toxoplasmosis. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, v. 82, n. 1, p. 34-39, 2015.

FATOOHI, A. F. et al. Heterogeneity in cellular and humoral immune responses against Toxoplasma gondii antigen in humans. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 136, n. 3, p. 535-541, 2004.

GAY-ANDRIEU, F. et al. Comparative evaluation of the ARCHITECT Toxo IgG, IgM, and IgG Avidity assays for anti-Toxoplasma antibodies detection in pregnant women sera. Diagnostic microbiology and infectious disease, v. 65, n. 3, p. 279-287, 2009.

GAZZONIS, A.L. et al. Toxoplasma gondii infection in raptors from Italy: Seroepidemiology and risk factors analysis. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, v. 60, p. 42-45, 2018.

GREIGERT, V. et al. When biology supports clinical diagnosis: review of techniques to diagnose ocular toxoplasmosis. **British Journal of Ophthalmology**, v. 103, n. 7, p. 1008-1012, 2019.

MARICONDI, W. Testes sorológicos - considerações para a correta interpretação. In: Testes sorológicos – considerações para a correta interpretação. [S. l.]. Disponível em:

https://www.labmaricondi.com.br/blog/testes-sorologicos-consideracoes-para-a-correta-interpretacao/. Acesso em: 22 jan. 2023.

MYJAK, P. Efficient production of the Toxoplasma gondii GRA6, p35 and SAG2 recombinant antigens and their applications in the serodiagnosis of toxoplasmosis. Acta Parasitol, v. 50, n. 3, p. 249-54, 2005.

KHURANA, S; BATRA, N. Toxoplasmosis in organ transplant recipients: Evaluation, implication, and prevention. Tropical Parasitology, v. 6, n. 2, p. 123, 2016.

LAFORET, C. K. et al. Toxoplasma gondii seroprevalence in extensively farmed wild boars (Sus scrofa) in Denmark. Acta Veterinaria Scandinavica, v. 61, n. 1, p. 1-4, 2019.

MADIREDDY, S. ; CHACON, E D. R; MANGAT, R. Continuing Education Activity.

MENG, Q.F. et al. Seroprevalence of Toxoplasma gondii infection and variables associated with seropositivity in donkeys in eastern China. Parasite, v. 25, 2018.

MIHU, A. G. Screening for the Detection of Toxoplasma gondii IgG, IgM and IgA in Females of Reproductive Age from Western Romania. **Life**, v. 12, n. 11, p. 1771, 2022.

MOLAN, A. et al. Global status of Toxoplasma gondii infection: systematic review and prevalence snapshots. **Trop Biomed**, v. 36, n. 4, p. 898-925, 2019.

MURATA, F.H.A. et al. Evaluation of serological and molecular tests used to identify Toxoplasma gondii infection in pregnant women attended in a public health service in São Paulo state, Brazil. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 89, n. 1, p. 13-19, 2017.

SHAWA, T.M. et al. Serological and molecular detection of Toxoplasma gondii infection in patients with hematological malignancies. 2022.

SIMON, L. et al. Serological diagnosis of Toxoplasma gondii: analysis of false-positive IgG results and implications. **Parasite**, v. 27, 2020.

SOUZA, J.Y. de et al. IgG Avidity in Samples Collected on Filter Paper: Importance of The Early Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 43, p. 887-893, 2022.

TSIROUKI, T. et al. A focus on the epidemiology of uveitis. **Ocular immunology and inflammation**, v. 26, n. 1, p. 2-16, 2018.

VILLAGRA-BLANCO, R. et al. Seroprevalence of Toxoplasma gondii and Neospora caninum infections and associated factors in sheep from Costa Rica. Parasite Epidemiology and Control, v. 4, p. e00085, 2019.

WANG, X et al. Seroprevalence and risk factors of Toxoplasma gondii infection in domestic raccoon dogs in four provinces in northern China. Microbial pathogenesis, v. 128, p. 136-138, 2019.

DOI: 10.51161/iii-conbrai/14996

ZHANG, X.X et al. Seroprevalence and related factors of Toxoplasma gondii in pigeons intended for human consumption in Northern China. Vector-Borne and Zoonotic Diseases, v. 19, n. 4, p. 302-305, 2019.

DOI: 10.51161/iii-conbrai/14996