

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Programa de Pós-Graduação em Parasitologia



Dissertação

Estudo prospectivo de toxoplasmose em pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico

Jaqueline Radin

Pelotas, 2011

JAQUELINE RADIN

**ESTUDO PROSPECTIVO DE TOXOPLASMOSE EM PACIENTES ONCOLÓGICOS
EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Parasitologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências (área do conhecimento: Parasitologia).

Orientador: Prof. Dr. Claudiomar Soares Brod

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Cláudia Pinho Hartleben

Pelotas, 2011

Banca examinadora:

Prof. Dr. Carlos Jaime Scaini

Prof. Dr. Marcos Marreiro Villela

Prof^a.Dr^a. Nara Amélia da Rosa Farias

Prof. Dr. Claudiomar Soares Brod
(Orientador)

Agradecimentos

Agradecer é reconhecer apoio, demonstrar o seu apreço por esse e, especialmente, quando as pessoas não têm obrigação alguma de lhe ajudarem; é deixar claro que você sabe dar valor e considerar o que representam as pessoas que fazem isso por você. Todos os gestos realizados fazem total diferença no seu dia e no acúmulo desses, ao longo de sua carreira, porque significa a transformação que pode mudar o seu caminho significativamente.

Sendo assim, não posso deixar de agradecer...

A Deus...

Aos meus pais, Marley e Loreno, pela educação transmitida, amor e carinho. Agradeço pelo apoio, força, pelas palavras de conforto e perseverança em cada etapa vencida e por ensinar que na vida devemos sempre ir à luta com caráter e honestidade para alcançar os nossos objetivos.

A minha irmã Vanessa, minha melhor amiga, companheira de todas as horas. Agradeço a Deus por esse amor fraterno e pela forte ligação que nos mantém unidas em cada momento.

Ao Prof. Dr. Claudiomar Soares Brod, pelos ensinamentos, pela atenção, dedicação e orientação para este estudo.

À equipe do Laboratório Bioceleris e do Setor de Oncologia do Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas (Hospital Escola – UFPel), pela dedicação, competência, companheirismo e paciência durante a realização das coletas para a pesquisa.

À equipe do Centro de Radioterapia e Oncologia (CERON) e do Laboratório de Análises Clínicas da Santa Casa de Misericórdia de Pelotas, pelo comprometimento, amizade e atenção.

À empresa WAMA Diagnóstica®, pela doação de kits de Imunofluorescência Indireta e pelo assessoramento técnico durante a realização deste estudo.

Aos professores e funcionários do Centro de Controle de Zoonoses da UFPel, pelo apoio e incentivo para a realização deste trabalho.

Às colegas Beatris González Cademartori, pelo apoio e dedicação prestada para a realização deste estudo e a Francine Alves Sinnot, pela valiosa ajuda.

Enfim, agradeço a todos que de alguma forma, seja por uma palavra ou por um gesto amigo, me ajudaram nesta caminhada.

Mesmo quando tudo parece estar perdido: nunca desista!

Resumo

RADIN, Jaqueline. **Estudo prospectivo de toxoplasmose em pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico**. 2011. 62f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Parasitologia. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas – RS.

Toxoplasma gondii é um protozoário oportunista causador de infecções em indivíduos com o sistema imunológico comprometido. Existem vários estudos correlacionando a toxoplasmose com pacientes imunocomprometidos, porém, em portadores de neoplasias, que podem vir a sofrer um processo de imunodepressão durante o tratamento quimioterápico, poucos estudos foram realizados. O objetivo deste trabalho foi avaliar, através do perfil sorológico, o risco de infecção aguda ou reativação de *T. gondii* em pacientes oncológicos, que realizaram tratamento quimioterápico no Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas e no Centro de Radioterapia e Oncologia da Santa Casa de Misericórdia de Pelotas, além de correlacionar o câncer com a toxoplasmose, através de dados clínicos e epidemiológicos. Foi realizado um estudo de coorte longitudinal prospectivo, com um total de 95 pacientes, os quais foram acompanhados por pelo menos duas sessões de quimioterapia, no período de março a novembro de 2010. A pesquisa sorológica foi realizada através das técnicas de Imunofluorescência Indireta (IFI) e ensaio imunoenzimático (ELISA), e os resultados positivos para IgM anti-*T.gondii* foram confirmados pela eletroquimioluminescência (ECLIA). Os dados epidemiológicos foram obtidos pela aplicação de um questionário e os clínicos através da análise dos prontuários dos pacientes, previamente autorizados. Constatou-se que a taxa de soropositivos para IgG anti-*T.gondii* foi de 84,21% na amostra pré-tratamento quimioterápico e 83,33% na amostra pós-tratamento pela técnica de IFI, observando-se baixas titulações de anticorpos, enquanto que por ELISA, 100% das amostras, nas duas análises, foram reagentes. Anticorpos da classe M foram detectados em seis pacientes (6,3%) através da técnica de IFI ou ELISA e confirmado por ECLIA em um dos pacientes. Na análise dos fatores de risco, foi verificada associação significativa entre os pacientes soropositivos para IgM em relação às variáveis óbito (OR=4,78) e raça (OR=10,88), respectivamente. Os resultados obtidos indicam a necessidade de se realizar o monitoramento da toxoplasmose em pacientes oncológicos, que estão realizando tratamento quimioterápico, para evitar consequências graves e até mesmo fatais.

Palavras-chave: *Toxoplasma gondii*, câncer, sorologia, imunodepressão.

Abstract

RADIN, Jaqueline. **A prospective study of toxoplasmosis in cancer patients undergoing chemotherapy treatment.** 2011. 62f. Dissertation (Master in Science) - Postgraduate Program in Parasitology. Federal University of Pelotas, Pelotas – RS.

The *Toxoplasma gondii* is a protozoan which causes opportunistic infections in individuals with a compromised immune system. There exist a lot of studies correlating toxoplasmosis with immunosuppressed patients, however, in neoplasia carriers, who may suffer a process of immunosuppression during the chemotherapy, few studies were conducted. The aim of the present study was to evaluate, through serological profile, the risk of acute infection (or reactivation) of *T.gondii* in cancer patients who had chemotherapy treatment in the School Hospital of Pelotas Federal University and in the Radiotherapy and Cancer Center of Pelotas “Santa Casa de Misericórdia”, as well as to correlate such cancer with toxoplasmosis, through clinical and epidemiological data. A longitudinal cohort prospective study was carried out with a total of 95 patients, who were followed during the antineoplastic treatment by approximately two cycles, from March to November of 2010. The serological search was performed through Indirect Immunofluorescence Techniques (IFI) and Enzyme Linked Immunosorbent Assays (ELISA), and positive results to antibodies IgM anti-*T.gondii* were confirmed through Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA). The epidemiological data were obtained through a questionnaire and the clinical, from the analysis of previously authorized patient dossiers. It was verified that the seropositive rate for IgG anti-*T.gondii* antibodies was of 84.21% at the pre-treatment chemotherapy sample, and of 83.33% at the post-treatment sample through the IFI technique, observing the low titration of antibodies, while through ELISA, 100% of the samples in both analysis were reagents. Class M antibodies were detected in six of the patients (6.3%) through IFI or ELISA and confirmed by ECLIA in one of them. In the risk factor analysis, it was noted a significant association ($p < 0.05$) among seropositive patients for IgM in relation to the variables death (OR= 4.78) and race (OR= 10.88), respectfully. The results obtained point towards the necessity to perform the monitoring toxoplasmosis in cancer patients who are undergoing chemotherapy treatment, in order to avoid grave or even fatal consequences.

Keywords: *Toxoplasma gondii*, cancer, serology, immunosuppression.

Lista de Tabelas

Tabela 1 Cálculo do tamanho da amostra baseado no número de casos de neoplasias atendidas no ano de 2008 no Hospital Escola - UFPel	36
Tabela 2 Soroprevalência para IgG anti- <i>T. gondii</i> de acordo com o tipo de neoplasia, em pacientes tratados no Hospital Escola da UFPel e no CERON, em Pelotas, RS, em 2010.....	39
Tabela 3 Prevalência de IgG anti- <i>T.gondii</i> de acordo com a faixa etária	40
Tabela 4 Variáveis estatisticamente significativas reagentes para IgM anti- <i>T.gondii</i>	40

Lista de Abreviaturas e Siglas

CERON	Centro de Radioterapia e Oncologia
CLIA	Chemiluminescence
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
ECLIA	Electrochemiluminescence
ELFA	Enzyme Linked Fluorescent Assay
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
HAART	Terapia antiretroviral
HAI	Hemaglutinação Indireta
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IFI	Imunofluorescência Indireta
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IRC	Insuficiência renal crônica
MEIA	Microparticle Enzyme Immuno Assay
µm	Micrômetro
OR	Odds ratio
PCR	Polymerase chain reaction
RR	Risco Relativo
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SUS	Sistema Único de Saúde
UFPeI	Universidade Federal de Pelotas

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
1. REVISÃO DA LITERATURA	13
1.1 <i>Toxoplasma gondii</i>	13
1.2 Toxoplasmose	166
1.3 Transmissão e fontes de infecção de <i>T.gondii</i>	20
1.4 Anticorpos anti- <i>T.gondii</i> em pacientes imunocompetentes.....	22
1.5 Anticorpos anti- <i>T.gondii</i> em pacientes imunocomprometidos.....	25
1.6 Anticorpos anti- <i>T.gondii</i> em pacientes oncológicos	27
1.7 Diagnóstico e tratamento da toxoplasmose.....	30
ARTIGO.....	33
CONCLUSÕES	48
REFERÊNCIAS	49
APÊNDICES.....	57
ANEXOS	60

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma infecção parasitária causada por *Toxoplasma gondii* (DUBEY; LINDSAY; SPEER, 1998; MONTOYA; LIESENFELD, 2004), um protozoário de caráter zoonótico presente em várias regiões do mundo (KIM; WEISS, 2008; KIJLSTRA; JONGERT, 2008).

As principais vias de transmissão de *T. gondii* ocorrem através da ingestão de cistos teciduais presentes na carne, pela ingestão de água ou alimentos contaminados com oocistos esporulados e pela via transplacentária (TENTER, 2009).

A forma como o indivíduo tornou-se infectado com o parasito ainda não pode ser evidenciada através de testes de diagnóstico (KIJLSTRA; JONGERT, 2008), porém, uma vez infectado, o ser humano permanece durante toda a vida, podendo ocorrer uma reativação em caso de imunossupressão (DUBEY; JONES, 2008).

Em pacientes imunocompetentes, a toxoplasmose normalmente é uma doença benigna, assintomática ou com leves sinais clínicos, porém pode causar grave doença em crianças com infecção congênita e em pacientes imunocomprometidos (HILL; CHIRUKANDOTH; DUBEY, 2005; CARME et al., 2009; MILLER et al., 2009).

T. gondii é considerado um protozoário oportunista em pacientes imunocomprometidos, causador de encefalite e infecções sistêmicas que, ultimamente, têm recebido controle intensivo (DUBEY, 2004; KIM; WEISS, 2008).

Atualmente, várias pesquisas estão sendo realizadas, correlacionando essa parasitose com imunocomprometidos, porém, em portadores de neoplasias existem poucos estudos, principalmente no acompanhamento desses pacientes durante seu tratamento quimioterápico.

O Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) e o Centro de Radioterapia e Oncologia (CERON), pertencente à Santa Casa de Misericórdia de Pelotas, possuem um serviço de Oncologia, que atende pacientes exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), provenientes da zona sul do Estado. Esses estabelecimentos constituem um serviço que presta a integralidade a pacientes

oncológicos, portadores das neoplasias mais prevalentes, proporcionando a prevenção, o diagnóstico e o tratamento. Este trabalho teve como objetivo avaliar, por meio do perfil sorológico, o risco de infecção aguda ou reativação de *T. gondii* em pacientes oncológicos, que realizaram tratamento quimioterápico no ano de 2010, no Hospital Escola - UFPel e no CERON, correlacionando a soropositividade para esta parasitose com fatores epidemiológicos e clínicos de cada paciente.

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1 *Toxoplasma gondii*

Em 1908, no Brasil, o pesquisador Alfonso Splendore identificou em coelhos de seu laboratório células parasitadas semelhantes à *Leishmania*. No decorrer deste ano, na Tunísia, Nicolle e Manceaux reconheceram, em uma espécie de roedor do Sul da África, o *Ctenodactylus gundi*, um microrganismo semelhante ao observado por Splendore. Esses pesquisadores acreditavam que aquele gênero ainda não tinha sido descrito, propondo um novo gênero: o *Toxoplasma*, nomeando, então, como *Toxoplasma gondii* (SPLENDORE, 1909; NICOLLE; MANCEAUX, 1909).

O protozoário *T. gondii*, agente causador da toxoplasmose, é um parasito intracelular obrigatório, que possui um complexo ciclo de vida e com várias vias de infecção (CÉRÈDE et al., 2005; KIJLSTRA; JONGERT, 2008).

De acordo com Kawazoe (2002), é classificado na posição taxonômica como Reino Protista, Sub-reino Protozoa, Filo Apicomplexa, Classe Sporozoa, Subclasse Coccidea, Ordem Eucoccidiida, Subordem Eimeriina, Família Sarcocystidae, Subfamília Toxoplasmatinae, Gênero *Toxoplasma*, Espécie *T. gondii*.

O parasito é encontrado na natureza sob três formas infectantes: os taquizoítos, os bradizoítos (cistos nos tecidos) e os esporozoítos (oocistos) (DUBEY, 2004; HILL; CHIRUKANDOTH; DUBEY, 2005; TENTER, 2009).

Os taquizoítos são encontrados durante a fase aguda da infecção, sendo considerada a fase de multiplicação rápida do parasito. Apresentam-se sob a forma de arco medindo de 2-4 µm de largura e 4-8 µm de comprimento (MONTROYA; LIESENFELD, 2004). São capazes de infectar qualquer célula nucleada, disseminando-se pelo organismo durante a fase aguda (SUBAUSTE; WESSENDARP, 2006), sendo responsáveis pelas manifestações clínicas da infecção (KIM; WEISS, 2008).

Os bradizoítos marcam a fase crônica da infecção e multiplicam-se lentamente no interior dos cistos teciduais, os quais possuem uma parede fina (<0,5µm) e elástica, podendo albergar centenas de bradizoítos, cada um medindo

7 μm x 1,5 μm . Estruturalmente, os bradizoítos diferem muito pouco dos taquizoítos e são menos suscetíveis à ação de enzimas proteolíticas (DUBEY, 2004; HILL; CHIRUKANDOTH; DUBEY, 2005). Os cistos têm uma preferência pelo tecido nervoso e muscular, podendo ser assintomáticos durante toda vida do hospedeiro (MILLER et al., 2009). Entretanto, em pacientes imunocomprometidos pode ocorrer o rompimento dos cistos e liberação dos bradizoítos, os quais se transformam em taquizoítos, promovendo uma fase aguda da infecção (MONTROYA; LIESENFELD, 2004).

Os oocistos não esporulados medem 10 μm x 12 μm de diâmetro (DUBEY; LINDSAY; SPEER, 1998) e são produzidos nas células intestinais de felídeos não imunes, sendo eliminados imaturos, juntamente com as fezes. Após serem eliminados, sofrem um processo de esporulação, para se tornarem infectantes que, em condições adequadas de temperatura e umidade, formam dois esporocistos com quatro esporozoítos cada (DA COSTA et al., 2007).

T.gondii possui um ciclo de vida heteroxeno facultativo (TENTER, 2009), que utiliza como hospedeiros definitivos membros da família *Felidae* (gatos domésticos e felídeos selvagens) e, como hospedeiros intermediários, uma ampla variedade de espécies (HILL; CHIRUKANDOTH; DUBEY, 2005), incluindo o homem, outros mamíferos e as aves (DA COSTA et al., 2007; JONES et al., 2007).

O ciclo de vida complexo desse parasito (DUBEY, 2004), compreende duas fases distintas constituídas de um ciclo sexuado, que ocorre nos hospedeiros definitivos e um ciclo assexuado, que acontece, tanto nos hospedeiros intermediários, como nos definitivos (DA COSTA et al., 2007; MILLER et al., 2009).

A reprodução sexuada do parasito ocorre somente no aparelho gastrointestinal dos hospedeiros definitivos (HOLLAND, 2003; SKARIAH; MCINTYRE; MORDUE, 2010), os quais podem infectar-se através da ingestão de qualquer uma das três formas infectantes (DUBEY, 1996a, 2002; MEIRELLES et al., 2008) e, como resultado, são eliminados oocistos nas fezes (HOLLAND, 2003). No ciclo enteroepitelial, ocorre a formação dos esquizontes; desses são liberados os merozoítos, que formam o gameta feminino (macrogameta) e masculino (microgameta); como resultado da fecundação ocorre a formação dos oocistos, que, são lançados ao lúmen intestinal (HILL, CHIRUKANDOTH; DUBEY, 2005), sendo eliminados pelo gato jovem durante a primoinfecção, por um período de sete a vinte e um dias (MONTROYA; LIESENFELD, 2004).

O processo de esporulação, necessário para que os oocistos se tornem infectantes, ocorre em um período de um a cinco dias em temperatura e umidade favorável (HILL; CHIRUKANDOTH; DUBEY, 2005), podendo permanecer viáveis no ambiente por até dezoito meses (DA COSTA et al., 2007; TENTER, 2009).

O hospedeiro intermediário pode desenvolver a fase assexuada do parasito por meio da ingestão de alimentos ou bebidas contaminadas com oocistos esporulados (DUBEY, 2004), através de cistos contendo bradizoítos, encontrados na carne crua ou mal cozida, ou pela ingestão de leite contaminado contendo taquizoítos. Porém, somente os taquizoítos que penetram na mucosa oral podem evoluir da mesma forma que os cistos e os oocistos, pois os que passam pelo estômago são destruídos (DA COSTA et al., 2007).

Após infecção do hospedeiro intermediário, as formas infectantes penetram no intestino delgado e são convertidas em taquizoítos (DUBEY, 2004; BLADER; SAEIJ, 2009); esses invadem a célula hospedeira por penetração ativa da membrana celular, formando um vacúolo parasitóforo. A membrana desse vacúolo parasitóforo é transformada pelo parasito, protegendo-o dos mecanismos de defesa do hospedeiro (HILL; CHIRUKANDOTH; DUBEY, 2005; KIM; WEISS, 2008). Os taquizoítos multiplicam-se assexuadamente por sucessivas divisões binárias até a ruptura da célula parasitada, disseminando-se pelo organismo pela circulação sanguínea e linfática (DUBEY, 2004).

Uma potente resposta imune do hospedeiro é ativada, causando a destruição da maioria dos parasitos. Alguns taquizoítos escapam do sistema imune, progredindo para uma infecção crônica, através da conversão em bradizoítos. Portanto, na falta de uma resposta imune adequada, os taquizoítos crescem de forma descontrolada, podendo causar a destruição do tecido, que pode ser grave e até mesmo fatal (BLADER; SAEIJ, 2009).

A forma menos ativa, que são os bradizoítos (HOLLAND, 2003) presentes no interior de cistos teciduais são, geralmente, encontrados em tecidos musculares e nervosos como cérebro, olhos, músculos esquelético e cardíaco, embora também possam ser encontrados em órgãos viscerais (DUBEY; LINDSAY; SPEER, 1998) e podem permanecer assintomáticos para o resto da vida do hospedeiro (MILLER et al., 2009).

No entanto, em pacientes imunocomprometidos, entre eles os submetidos à terapia com drogas imunossupressoras como os pacientes oncológicos em

tratamento quimioterápico, infectados por *T. gondii* (MILLER et al., 2009), pode ocorrer a ruptura de cistos em tecidos, levando à reconversão dos bradizoítos em taquizoítos e, se o paciente não for tratado, poderá evoluir para óbito (HILL; CHIRUKANDOTH; DUBEY, 2005).

1.2 Toxoplasmose

A toxoplasmose é uma infecção parasitária de ampla distribuição geográfica (SPALDING et al., 2005; CARME et al., 2009; EDELHOFER; PROSSINGER, 2010), considerada uma das parasitoses mais prevalentes que acomete humanos e animais (HILL; DUBEY, 2002). Segundo Kim e Weiss (2008), cerca de um terço da humanidade encontra-se infectada por *T.gondii*. A incidência da toxoplasmose varia de acordo com a área geográfica e com o grupo populacional, sendo evidente a crescente soroprevalência com o aumento da idade (MONTROYA; LIESENFELD, 2004).

A transmissão nos seres humanos pode ser horizontal, ocorrendo através da ingestão de bebidas, como a água ou alimentos contaminados com oocistos esporulados (DUBEY, 2004; MONTROYA; LIESENFELD, 2004), pela ingestão de cistos presentes na carne crua ou mal cozida (MONTROYA; LIESENFELD, 2004; DEMAR et al., 2007) e pode ser transmitida verticalmente pela via transplacentária (DUBEY, 2004). As vias de transmissão são diferentes em determinadas populações, as quais dependem dos hábitos culturais, alimentares, além dos fatores ambientais (DEMAR et al., 2007).

A infecção por *T. gondii* pode ocorrer através das formas congênita e adquirida (DUBEY; JONES, 2008). A maioria das infecções em seres humanos é adquirida após o nascimento (TENTER, 2009) e menos de 1% adquirem a infecção pela via transplacentária (DUBEY; JONES, 2008). Dessas pessoas imunocompetentes infectadas por *T. gondii*, a maioria é assintomática (HILL; DUBEY, 2002; MONTROYA; LIESENFELD, 2004; BOJAR; SZYMANSKA, 2010) e algumas desenvolvem doença leve e, em raros casos, uma doença sistêmica grave (DUBEY; JONES, 2008). As crianças infectadas congenitamente podem apresentar sérios problemas como cegueira e retardo mental, dependendo do período da gestação em que ocorreu a infecção aguda (JONES et al., 2001; DUBEY, 2004). Em pacientes com o sistema imunológico debilitado, a toxoplasmose pode ser uma grave doença

(HILL; DUBEY, 2002; DUBEY, 2004), sendo a virulência da cepa e a suscetibilidade do hospedeiro fatores necessários para determinar a patogenicidade de *T. gondii* (DUBEY, 2004; HILL; CHIRUKANDOTH; DUBEY, 2005).

A toxoplasmose pode passar despercebida e dependendo do estado imunológico do paciente pode apresentar alguns sinais e sintomas. Na toxoplasmose primária, crianças e adultos (incluindo gestantes), na maioria das vezes, não apresentam sintomas evidentes. Como essa parasitose apresenta-se de forma autolimitada e inespecífica, cerca de apenas 10% dos pacientes necessitam tratamento (SILVEIRA, 2001; MONTOYA; LIESENFELD, 2004).

A gravidade dessa parasitose em imunocompetentes depende da cepa do parasito, da variabilidade do hospedeiro, além de outros fatores. Recentemente, estudos foram realizados sobre a variabilidade genética de isolados de *T. gondii* de hospedeiros saudáveis e doentes (DUBEY; JONES, 2008). Em raros relatos de casos, pacientes saudáveis infectados por *T. gondii* desenvolveram a toxoplasmose de forma grave e potencialmente fatal, possivelmente, devido a cepas mais virulentas do parasito, causando envolvimento pulmonar e multivisceral (DEMAR et al., 2007; CARME et al., 2009).

A forma clínica da toxoplasmose, frequentemente observada em seres humanos, é a linfadenite, podendo estar relacionada com febre, mal-estar, fadiga, mialgia, amigdalite e cefaléia. Os linfonodos, normalmente, não são dolorosos, não supuram e, geralmente, permanecem aumentados por quatro a seis semanas, sendo evidenciados isolados na região cervical ou occipital (CARME et al., 2002; DUBEY, 2004; MONTOYA; LIESENFELD, 2004; JONES et al., 2005).

Após uma infecção aguda, é pouco provável que indivíduos imunocompetentes desenvolvam coriorretinite ou perda parcial ou total da visão. Porém, em mulheres que adquirem a infecção durante a gestação, o feto pode vir a desenvolver doença ocular ou neurológica. Além disso, a reativação de uma infecção crônica em pacientes imunocomprometidos pode levar a sérias consequências como a encefalite (JONES et al., 2005).

A toxoplasmose congênita ocorre, predominantemente, em mulheres que adquirem a infecção primária durante a gestação, ocorrendo a passagem de taquizoítos pela barreira transplacentária. Entretanto, a transmissão congênita em mulheres cronicamente infectadas ocorre raramente, devido a uma reativação da toxoplasmose nessas pacientes, como, por exemplo, em portadoras do vírus da

imunodeficiência humana (HIV) ou que estão em tratamento com corticosteróides, as quais apresentam seu sistema imunológico debilitado (KIM; WEISS, 2008; MONTOYA; REMINGTON, 2008).

Em um estudo realizado na Polônia, foi demonstrado que o risco de infecção para gestantes, na faixa etária entre 20 e 35 anos, é considerado relativamente alto, devido à elevada percentagem de mulheres sem imunidade. A presença de Imunoglobulina G (IgG) em gestantes é considerado benéfico, pois, normalmente, protege as mulheres grávidas de uma infecção aguda, além de sérias complicações que pode causar ao feto (BOJAR; SZYMANSKA, 2010).

Durante a gestação, a infecção aguda por *T. gondii* é assintomática na maioria das mulheres (MONTOYA; LIESENFELD, 2004) e, ocorrendo durante a gravidez, pode causar danos graves ao feto como a tétrede de Sabin, incluindo retinocoroidite, hidrocefalia, convulsões e calcificação cerebral. Dessas, a hidrocefalia é a lesão mais traumática da toxoplasmose, no entanto, é a menos comum e, como doença leve, a criança pode apresentar visão ligeiramente diminuída (DUBEY, 2004).

De acordo com Montoya e Remington (2008), mesmo a criança parecendo saudável, em longo prazo, sequelas podem tornar-se evidentes meses ou anos após o nascimento. Portanto, devido às sérias complicações que o feto pode apresentar, a forma de evitar a toxoplasmose congênita depende da prevenção durante a gravidez (BOJAR; SZYMANSKA, 2010).

A toxoplasmose ocular é outra forma de manifestação da doença e, de acordo com Silveira (2001), é a causa mais comum de inflamação retiniana em indivíduos imunocompetentes. Em pacientes com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) é uma das mais importantes infecções oculares secundárias.

A manifestação mais comum da toxoplasmose ocular é a retinocoroidite, que afeta o pólo posterior do olho e podem ser evidenciadas uma ou múltiplas lesões (ANTONIAZZI et al., 2008). Os sintomas de um paciente com retinocoroidite toxoplásmica aguda resultam em dor, fotofobia, lacrimejamento e perda da visão (DUBEY; JONES, 2008).

Em indivíduos que sofrem uma recorrência da retinocoroidite é complicado estabelecer se a infecção original é devido à toxoplasmose congênita ou adquirida (MONTOYA; LIESENFELD, 2004). Assim sendo, segundo Holland (2009), pacientes que apresentam um envolvimento ocular após longo tempo pode ser devido à

reativação de cistos teciduais, que estão presentes desde o nascimento e que foram evidenciados tardiamente.

Pacientes com toxoplasmose adquirida podem ter comprometimento irreversível da visão por meio do desenvolvimento tardio de lesões oculares (SILVEIRA, 2001). A idade é um dos fatores que pode influenciar na manifestação da doença. A gravidade da doença ocular, assim como o risco de comprometimento da visão, varia entre diferentes grupos etários (HOLLAND, 2009).

Um dos sinais da toxoplasmose ocular é devido à reativação de cistos teciduais presentes na retina, que permanecem após uma infecção inicial por *T. gondii*. A recorrência da retinocoroidite ativa ocorre em locais próximos às cicatrizes, que marcam os episódios anteriores da doença. Ainda não são conhecidos quais os fatores que propiciam a recorrência dessa patologia. Em um estudo realizado na Holanda com 143 pacientes com retinocoroidite toxoplásmica, os autores observaram que o risco de recorrência foi maior após um episódio ativo da doença, diminuindo com o aumento do intervalo (HOLLAND et al., 2008; HOLLAND, 2009).

Em pacientes imunocomprometidos, *T. gondii* é o protozoário que mais frequentemente causa infecções oportunistas. O número de indivíduos suscetíveis a infecções está aumentando a cada década, principalmente, após os anos 80 com o advento da SIDA e, nesses pacientes, a toxoplasmose é importante causa de morte (FERREIRA; BORGES, 2002; DUBEY, 2004).

O aumento do número de casos de comprometimento do sistema imunológico tem sido observado com o decorrer do tempo em indivíduos portadores de imunodeficiências congênitas ou adquiridas, assim como em pacientes que recebem tratamentos agressivos com imunossupressores (EVERING; WEISS, 2006).

A manifestação mais relevante da toxoplasmose em imunocomprometidos é a encefalite, sendo que a severidade da parasitose depende, muitas vezes, da imunidade inata e adquirida do hospedeiro (HILL; DUBEY, 2002; DUBEY, 2004; EVERING; WEISS, 2006).

Pacientes portadores de neoplasias, transplantados e com SIDA apresentam alterações em seu sistema imunológico e o uso de terapia imunossupressora acaba predispondo esses indivíduos ao desenvolvimento de infecções. Nesses pacientes, a ruptura de um cisto contendo bradizoítos pode levar à transformação em

taquizoítos e esses se multiplicam intensamente causando infecção aguda, tendo sido observada como manifestações de toxoplasmose casos de encefalite, miocardite e doença disseminada que, não sendo tratada, pode levar o paciente ao óbito (FERREIRA; BORGES, 2002; HILL; CHIRUKANDOTH; DUBEY, 2005).

Segundo Evering e Weiss (2006), a maioria dos casos de toxoplasmose primeiramente ocorre em pacientes portadores da SIDA e após acomete pacientes com neoplasia do sistema hematopoiético, especialmente quando estão realizando tratamento quimioterápico, incluindo esquemas com corticosteróides, onde a parasitose normalmente é resultado de uma reativação de infecção latente.

1.3 Transmissão e fontes de infecção de *T.gondii*

Os seres humanos podem se infectar com *T. gondii* através da via oral, transplacentária, pela transfusão de sangue, transplante de órgãos e por acidentes laboratoriais (SCHAFFNER, 2001; DUBEY, 2004; KIM; WEISS, 2008; BOJAR; SZYMANSKA, 2010).

O protozoário pode ser transmitido aos seres humanos, através de suas três formas evolutivas. Uma das vias de transmissão é através da ingestão de carne mal passada com cistos contendo bradizoítos de *T. gondii*. Dentre os animais que são suscetíveis à infecção, encontram-se ovinos, suínos, bovinos e aves, sendo que a carne suína é considerada uma via importante de transmissão para os seres humanos (MILLER et al., 2009; BOJAR; SZYMANSKA, 2010). Porém, de acordo com alguns autores, a carne suína, em algumas partes do mundo, não está sendo mais considerada como a principal via de transmissão, devido a mudanças na produção animal em fatores relacionados com a higiene, evitando o acesso de gatos e roedores, diminuindo, assim, a carga de contaminação do protozoário (KIJLSTRA; JONGERT, 2008; DUBEY; JONES, 2008).

Animais como ovinos e caprinos apresentam maior risco de infecção pelo parasito, já que realizam o pastoreio mais rente ao solo do que os bovinos, facilitando a contaminação com oocistos esporulados presentes no ambiente, sendo a carne desses animais considerada como importante via de transmissão para os seres humanos (TENTER; HECKEROTH; WEISS, 2000; KIJLSTRA; JONGERT, 2008).

Na carne bovina, mesmo a soroprevalência sendo alta em estudos realizados (MORE et al., 2008), raramente são encontrados cistos viáveis de *T. gondii* (DUBEY, 1996b; KIJLSTRA; JONGERT, 2008).

No Rio de Janeiro, em um estudo realizado em galinhas de Campos de Goytacazes, por da Silva et al. (2003) para verificar a contaminação ambiental por oocistos, foi encontrada uma soroprevalência de *T. gondii* de 65%. Segundo os autores, são altos os níveis de infecção dessas aves por oocistos. Confrontando com um estudo realizado no Sul do Rio Grande do Sul, Dubey et al. (2007) encontraram dados inferiores com uma soroprevalência de 38%.

Dias et al. (2005) analisaram, em Londrina, no Paraná, a presença de cistos de *T. gondii* em linguiça suína fresca e a soroprevalência de anticorpos anti-*Toxoplasma* no soro de trabalhadores de oito fábricas dessa região. Foram analisadas 149 amostras de linguiça e o soro de 47 trabalhadores. Das amostras de linguiça analisadas, 13 (8,7%) foram positivas, sendo que em uma delas foram isolados taquizoítos e dos 47 trabalhadores, 36 (76,6%) trabalhavam na produção de linguiça e 11 (23,4%) exerciam outras funções. Quanto ao resultado da soroprevalência dos trabalhadores, 59,5% (28/47), 55,5% (20/36) e 72,7% (8/11) apresentavam IgG anti-*Toxoplasma*. Os autores concluíram que não houve diferença significativa entre as atividades exercidas e os hábitos dos trabalhadores, mas a linguiça suína pode ser uma importante fonte de contaminação de *T. gondii*.

Além da transmissão pela carne crua ou mal passada com cistos de *T. gondii*, outros alimentos também podem servir como via de transmissão, assim como os vegetais, o leite e o queijo fresco (DUBEY, 2004; FUSCO et al., 2007). Entretanto, ainda faltam estudos experimentais que comprovem a importância dos vegetais como via de transmissão (KIJLSTRA; JONGERT, 2008).

Em um estudo transversal realizado no Sul da Itália por Fusco et al. (2007), em 117 propriedades da região, foram coletadas 10 amostras de sangue e de leite de ovinos adultos na faixa etária maior de 18 meses, totalizando 1170 ovinos. As amostras de leite foram reunidas em uma única, totalizando 117 amostras. Foram testados IgG anti-*T. gondii* e das 117 propriedades, 91 (77,8%) e das 1170 ovelhas, 333 (28,5%) apresentaram resultado positivo na sorologia. A presença de ácido desoxirribonucléico (DNA) de *T. gondii* detectado pela reação em cadeia da polimerase (PCR) foi evidenciado em 4 (3,4%) das 117 amostras de leite. Segundo os autores, a produção de queijo em pequenas propriedades, que utilizam leite não

pasteurizado para serem consumidos frescos, pode representar um fator de risco para a transmissão de *T. gondii*.

A transmissão de taquizoítos através de alimentos pode ocorrer raramente, não sendo considerada importante do ponto de vista epidemiológico, pois são sensíveis às condições do ambiente e morrem rapidamente fora do hospedeiro. O grande papel que desempenham os taquizoítos é na transmissão vertical, quando a gestante possui uma infecção aguda durante a gestação, resultando na toxoplasmose congênita (TENTER, 2009).

O gato jovem tem um papel fundamental na disseminação de oocistos no ambiente, pois, na primoinfecção o felino é capaz de eliminar mais de 100 milhões de oocistos, os quais, após tornarem-se infectantes, contaminam a água e os alimentos (TENTER, 2009). A água está sendo considerada como um importante veículo de disseminação de *T. gondii* (BAHIA-OLIVEIRA et al., 2003; DE MOURA et al., 2006).

Em Santa Isabel do Ivaí, no Sul do Paraná, ocorreu um surto de toxoplasmose por meio do consumo de água contaminada proveniente de um reservatório. Pela sorologia realizada em moradores da zona urbana, 426 pessoas apresentaram sorologia positiva para Imunoglobulina M (IgM) e IgG anti-*T. gondii* e 1.255 pessoas apenas para IgG. Os autores concluíram que esse surto estaria relacionado com o consumo de água contaminada e de preparados gelados da mesma fonte de abastecimento de água. O reservatório encontrava-se em condições precárias de conservação, além de ter sido contaminado com oocistos de fezes de gatos jovens que habitavam aquele local (DE MOURA et al., 2006).

Epidemiologicamente, as fontes de infecção variam de acordo com os grupos étnicos e localizações geográficas, não sendo as mesmas vias de transmissão. Em uma determinada população, é muito importante conhecer as fontes de infecção para que estratégias sejam desenvolvidas para diminuir ou até mesmo eliminar riscos de transmissão (TENTER, 2009; EDELHOFER; PROSSINGER, 2010).

1.4 Anticorpos anti-*T. gondii* em pacientes imunocompetentes

A prevalência da toxoplasmose em uma população humana varia de acordo com a região, clima, além das diferenças culturais, dos hábitos alimentares e da

exposição aos animais transmissores do parasito (FROMONT; RICHE; RABILLOUD, 2009; BOJAR; SZYMANSKA, 2010).

Em indivíduos imunocompetentes, raramente sintomas como miocardite polimiosite, pneumonite, hepatite ou encefalite podem se manifestar. Em gestantes, a maioria das infecções agudas são assintomáticas, sendo que a infecção por *T. gondii* em seres humanos vai depender do estado imunológico do paciente e da cepa do parasito (MONTROYA; LIESENFEL, 2004; SAEIJ; BOYLE; BOOTHROYD, 2005).

Na China, Xiao et al. (2010) realizaram um estudo analisando 2.634 amostras de soro de indivíduos saudáveis e 547 amostras de pacientes com transtornos psiquiátricos. Foi verificado que a prevalência de IgG anti-*T. gondii* na população saudável foi de 12,5% e em pacientes com distúrbios psiquiátricos foi de 11,3%. Os autores concluíram que a maior soroprevalência foi detectada em mulheres clinicamente saudáveis, as quais devem estar mais expostas a fatores de transmissão do parasito. Quanto aos pacientes com transtornos psiquiátricos, nenhuma correlação com o protozoário foi encontrada.

Alvarado-Esquivel et al. (2007) analisaram amostras de soro de doadores de dois bancos de sangue em Durango, no México. A soroprevalência encontrada para IgG anti-*T. gondii*, nos bancos 1 e 2, foram, respectivamente, 9% (18/201) e 6,1% (14/231), não apresentando diferença significativa. Dos 432 doadores, 32 (7,4%) eram sororeagentes para IgG anti-*T. gondii* e 8 (1,9%) para IgM anti-*T. gondii*. Segundo os autores, de acordo com a análise, essa soroprevalência foi significativa com o aumento da idade ($p=0,02$), sendo encontrada uma frequência de 11% na faixa etária de 35-60 anos e uma menor frequência de 4,3% na faixa etária de 25-34 anos, sendo que a soroprevalência diminuiu significativamente ($p=0,04$) com a escolaridade. De acordo com os fatores de risco associados com a infecção por *T. gondii*, a presença de gatos em casa revelou-se estatisticamente significativa ($p=0,01$).

Em outro estudo realizado em Pelotas, no Rio Grande do Sul, com 200 doadores de sangue, 57,5% (115/200) apresentaram IgG anti-*T. gondii* e 0,5% (1/200) apresentou IgM através da análise realizada pela técnica de Imunofluorescência Indireta (IFI). Para a confirmação desse resultado positivo para IgM, foi realizado o método de eletroquimioluminescência (ECLIA), acusando resultado negativo para essa amostra. Dentre os fatores de risco associados à soropositividade, a idade

superior a 35 anos foi, estatisticamente, significativa ($p < 0,001$), sendo que os doadores com maior possibilidade de serem soropositivos foram os que não completaram o ensino médio (OR=2,66), que consumiam vegetais crus (OR=2,02) e os que relataram a presença de gatos nos seus peridomicílios (OR=2,30), porém, o contato com gatos não representou risco significativo. No entanto, em pessoas que conviviam com gatos (52%) foi observada maior soroprevalência da doença, pois esses têm o hábito de permitir que o felino defeque no solo e não em caixas de areia ($p = 0,004$; OR=3,70) (LOGES, 2010).

Em Palmas, no Paraná, foi realizado um estudo com 133 funcionários de um matadouro-frigorífico de suínos (grupo 1) comparado com um grupo de 41 indivíduos que realizavam outras atividades (grupo 2), os quais não possuíam contato com animais e suas carcaças. De acordo com os resultados, 48,1% do grupo 1 e 39% do grupo 2 foram reagentes para IgG anti-*T. gondii* pela técnica de IFI, enquanto que 58,6% do grupo 1 e 51,2% do grupo 2 foram reagentes pela mesma classe de anticorpos pelo ensaio imunoenzimático (ELISA). Dos 174 indivíduos, todos foram não reagentes para IgM anti-*T. gondii*. Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos, porém, no grupo 1, a variável contato com gatos foi, estatisticamente, significativa ($p < 0,05$), sendo observada uma frequência de 75% entre os soropositivos que tinham contato com esses animais. Desse modo, os autores concluíram que a alta frequência nos sororeagentes estudados, não está envolvida somente com a manipulação de carcaças, embora possa ter contribuído na transmissão do parasito como fator de risco (MILLAR et al., 2007).

Spalding et al. (2005) estimaram a soroprevalência de IgM e IgG anti-*T. gondii* em 2.126 gestantes, na faixa etária de 12-48 anos, atendidas em 29 municípios no Sul do Brasil. Desse número total de gestantes, 74,5% (1.583) apresentaram IgG anti-*T. gondii* e 3,6% (77) apresentaram IgM através da realização da técnica de IFI e ELISA, respectivamente. Os autores verificaram que a soropositividade aumentou com a idade e, no grupo de gestantes soropositivas para IgM, os fatores de risco considerados estatisticamente significativos foram o contato com animais, com o solo e pela ingestão de linguiça caseira.

Cademartori, Farias e Brod (2008) realizaram um estudo transversal com 425 gestantes que realizavam pré-natal em Postos de Saúde de Pelotas, no Rio Grande do Sul. Foi verificado que 54,8% (233/425) eram sororeagentes para IgG anti-*T. gondii* e todas as gestantes eram soronegativas para IgM, sendo realizadas as

técnicas de IFI e quimioluminescência (CLIA). De acordo com um questionário epidemiológico aplicado, foi verificado que a ingestão de carne crua ou mal cozida (OR=1,85) e o contato direto com o solo (OR=2,67) foram os fatores de risco considerados mais importantes nesse estudo.

Em um estudo realizado no Sul do Brasil, 383 indivíduos que foram avaliados por testes sorológicos e exames oftalmológicos para *T. gondii* em 1990, passaram por uma reavaliação em 1997. Dos 130 indivíduos soronegativos, que foram reexaminados, 109 foram submetidos à nova sorologia, sendo que 21 (19,3%) tornaram-se soropositivos e dois (1,5% dos pacientes soronegativos e 9,5% dos que soroconverteram) tiveram toxoplasmose ocular. Dos 131 pacientes soropositivos sem lesão ocular em 1990, 11 desenvolveram lesões em 1997 e de 13 pacientes que tinham lesões atípicas na retina, 3 apresentaram lesão típica de toxoplasmose. Os autores verificaram que a soroconversão foi significativamente mais frequente em indivíduos menores de 17 anos ($p=0,002$) e concluíram que pacientes infectados por *T. gondii* podem desenvolver lesões tardias de toxoplasmose ocular (SILVEIRA et al., 2001).

1.5 Anticorpos anti-*T. gondii* em pacientes imunocomprometidos

A toxoplasmose em seres humanos imunocompetentes, geralmente, não apresenta sintomas, no entanto, pode ser uma importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes imunocomprometidos (YUAN et al., 2007).

Os bradizoítos, presentes no interior dos cistos teciduais, podem persistir durante toda a vida do hospedeiro, mas podem ocorrer transformações para o estágio de taquizoítos em pacientes imunocomprometidos, provocando uma fase aguda da doença (LANZER; GROSS; MOLL, 1997).

Um estudo retrospectivo foi realizado para avaliar o comprometimento ocular de pacientes com SIDA e neurotoxoplasmose em períodos pré e pós-terapia antiretroviral (HAART). Dos 118 pacientes examinados que não foram tratados com HAART, 27 (23%) apresentaram lesões retinocoroidianas de toxoplasmose ocular e em 55% desses pacientes as lesões apresentavam-se ativas. Durante o tratamento para neurotoxoplasmose, 11 (9,3%) pacientes desenvolveram novas lesões. No grupo de 24 pacientes em uso de HAART, 4 (16,6%) apresentaram lesões características de toxoplasmose ocular. Os autores concluíram que mesmo com a

introdução do HAART, a toxoplasmose ocular continua sendo frequente em pacientes com neurotoxoplasmose (ZAJDENWEBER; MUCCIOLI; JUNIOR BELFORT, 2005).

Em Durango, no México, a sorologia para *T. gondii* foi estudada em 472 indivíduos, separada em quatro grupos distintos: pacientes com deficiência auditiva (grupo 1), com insuficiência renal (grupo 2), com deficiência visual (grupo 3) e com risco de imunossupressão, incluindo pacientes com câncer que foram submetidos a quimioterapia e pacientes infectados pelo HIV (grupo 4). Desse total, 47 (10%) apresentaram IgG anti-*T.gondii* e 6 (1,3%) apresentaram IgM, pela técnica de ELISA. A soropositividade para IgG foi de 8,2% (7/85) em pacientes do grupo 1, 10% (5/50) do grupo 2, 12% (28/234), do grupo 3 e 6,8% (7/103) do grupo 4; enquanto para IgM foram encontrados em 3 pacientes do grupo 2, 2 do grupo 3 e 1 do grupo 4. No grupo de pacientes com risco de imunossupressão, o consumo de carne de peru e veado foi considerado significativo ($p < 0,05$) associado à infecção por *T. gondii*. Com base nos resultados, os autores observaram que é baixa a prevalência da infecção nesses diferentes grupos estudados (ALVARADO-ESQUIVEL et al., 2010).

Fernandes et al. (2009) relataram o caso de uma gestante de 27 anos, portadora do vírus HIV e soropositiva (IgG) para toxoplasmose. A paciente encontrava-se imunocomprometida; após o parto suspeitaram de toxoplasmose cerebral devido aos sintomas de convulsões, hemiparesia, déficit neurológico e imunossupressão avançada, que levou ao óbito. O feto apresentou calcificações intracranianas evidenciadas pela radiografia e sorologia positiva para IgM e IgG anti- *T. gondii*. Segundo os autores, após dois anos, a criança apresentava atraso no desenvolvimento, hemiparesia direita, estrabismo e baixa acuidade visual devido à coriorretinite.

A soroprevalência para *T. gondii* foi avaliada em 173 pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) em hemodiálise e em 40 voluntários saudáveis, através da técnica de ELISA. Foram soropositivos para IgG anti-*T.gondii* 56,06% (97/173) e 20% (8/40) dos pacientes e para IgM 1,73% (3/173) foram soropositivos, sendo que no grupo controle todos acusaram soronegatividade. Os autores observaram que nos pacientes soropositivos para IgG, o tempo de tratamento era maior, mostrando significância ($p < 0,01$), sugerindo, então, que pacientes com IRC devem ser rastreados antes de realizar o tratamento (YAZAR et al., 2003).

Em Pelotas, no Rio Grande do Sul, foi realizado um estudo com 250 pacientes HIV positivos. Foi constatado, através da técnica de IFI, que 80% (200/250) foram soropositivos para *T. gondii*. Desse total de pacientes, 3,6% (9 casos) desenvolveram neurotoxoplasmose, 0,8% (2 casos) neurotoxoplasmose associada à toxoplasmose ocular, 0,8% (2 casos) toxoplasmose ocular e 0,4% (1 caso) de neurotoxoplasmose associada à isquemia. Segundo dados epidemiológicos, foi observado que o risco de adquirir toxoplasmose foi maior entre os pacientes com escolaridade inferior ao ensino médio (OR=2,47) e para aqueles que têm contato direto das mãos com o solo (OR=2,66) (XAVIER, 2009).

1.6 Anticorpos anti-*T. gondii* em pacientes oncológicos

Há várias décadas, a toxoplasmose está sendo relacionada com manifestações graves em imunocomprometidos, porém, em indivíduos imunocomprometidos e com câncer tem recebido, relativamente, pouca atenção (YUAN et al., 2007).

No Brasil, segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), para o ano de 2010, válidas também para o ano de 2011, espera-se a ocorrência de 489.270 casos novos, sendo que desse total, 236.240 casos novos são esperados para o sexo masculino e 253.030 para o sexo feminino. Relatos estimados para o ano de 2010, para o estado do Rio Grande do Sul, apontaram para homens o tipo de câncer de localização primária mais frequente: o de próstata, seguido pelo de brônquio e pulmão, cólon e reto, esôfago, estômago entre outros. Para as mulheres, as estimativas acusam, em primeiro lugar, o câncer de mama, seguido do cólon e reto, brônquio e pulmão, colo do útero, estômago, esôfago, entre outros (INCA, 2009).

O desenvolvimento de novas drogas imunossupressoras extensivamente utilizadas em pacientes com neoplasias tem levado à ocorrência de doenças crônicas nesses pacientes, que, por sua vez, estão predispostos a desenvolver uma infecção oportunista (FERREIRA; BORGES, 2002).

Uma das modalidades de tratamento para o câncer é a quimioterapia antineoplásica, que consiste no emprego de substâncias químicas, isoladas ou em combinação, que tem como objetivo tratar neoplasias malignas (INCA, 2008). Esses agentes antineoplásicos não possuem especificidade exclusiva para células

tumorais, agredindo, também, células normais (DA SILVA; AGUILLAR, 2002) e, como consequência da terapia, o paciente pode apresentar uma resposta de anticorpos diminuída, imunidade celular prejudicada, leucopenia, neutropenia, favorecendo a suscetibilidade a infecções (GATES, 2000).

Pacientes com um perfil imunológico debilitado, como transplantados, portadores de neoplasias, com SIDA ou usuários de terapia imunossupressora com corticosteróides ou drogas citotóxicas têm um alto risco de desenvolver encefalite, pneumonite, miocardite, além de infecções disseminadas como manifestações de toxoplasmose. O desenvolvimento da parasitose nesses pacientes ocorre devido a uma infecção latente adquirida antes da imunossupressão ou através de um contato recente, desenvolvendo uma infecção aguda, que se não reconhecida e tratada pode ser fatal (WEISS; DUBEY, 2009).

Yazar et al. (2004) na Turquia, realizaram um estudo de caso controle com 108 pacientes portadores de neoplasias e com 108 voluntários saudáveis com uma média de idade entre 18 e 82 anos. Através da análise das amostras de soro por ELISA, os pesquisadores encontraram uma soroprevalência para IgG anti-*T.gondii* de 63% (68/108) para portadores de neoplasias e 19,4% (21/108) nos voluntários saudáveis. Para IgM anti-*T.gondii* foram encontrados em 6,5% (7/108) dos pacientes com câncer e em 0,9%, ou seja, apenas em um voluntário saudável. A taxa de positividade encontrada tanto para IgG, como IgM foram nas neoplasias do tipo Linfoma Hodgkin's, Leucemia, Mieloma Múltiplo e Carcinoma de pulmão; nos outros respectivos tipos, apenas foram encontrados IgG anti-*T.gondii*. Segundo os pesquisadores, o percentual de anticorpos encontrados em pacientes com neoplasias foi superior aos controles e esses valores podem ser explicados devido ao imunocomprometimento de pacientes portadores de câncer, os quais se tornam mais suscetíveis a essa infecção.

Em um estudo realizado na China, Yuan et al. (2007) analisaram amostras de soro de 267 pacientes com câncer e 148 voluntários saudáveis, através da técnica de ELISA, sendo a idade dos pacientes compreendida entre 19 e 78 anos. A soroprevalência de IgG para *T. gondii* foi encontrada em 64 (23,98%) pacientes portadores de neoplasias e em 9 (6,08%) dos voluntários saudáveis. Para IgM anti- *T.gondii* foi encontrada uma positividade em 6 (2,25%) pacientes com câncer e em apenas 1 (0,68%) voluntário saudável. Foram encontrados IgM e IgG para *T.gondii* em pacientes com Carcinoma nasofaríngeo, Câncer retal, Carcinoma

gástrico, Carcinoma pulmonar e em Câncer de mama. Desse modo, os autores constataram que as taxas de positividade para IgG anti-*T.gondii* em pacientes com câncer foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$) comparado ao grupo controle, enquanto que para IgM, os índices de soropositividade foram maiores nos pacientes com câncer, mas não foi considerado estatisticamente significativo ($p > 0,05$). O grupo de pacientes portadores de Carcinoma nasofaríngeo e Câncer retal demonstraram positividade significativamente maior para IgG comparado aos outros grupos de neoplasias, podendo, então, ocorrer uma possível associação de *T. gondii* e alguns tipos de câncer.

Abedalthagafi et al. (2010) relataram um caso assintomático de toxoplasmose cerebral em um homem de setenta anos, com diagnóstico desde 2002 de Leucemia Linfocítica crônica em estágio avançado, que havia recebido, há um ano atrás, tratamento quimioterápico com Fludarabina, Ciclofosfamida e Rituximab. O paciente era HIV negativo, com história clínica de hipertensão, diabete e hipercolesterolemia. Ao ser realizada biópsia da medula óssea, constataram anemia aplástica com envolvimento de Leucemia Linfocítica crônica ou Linfoma de pequenas células. Os exames, neurológico e de imagem, não revelaram alterações significativas. O paciente foi a óbito e, por meio da necropsia, foi identificada a presença de nódulos microgliais difusos, contendo grande quantidade de bradizoítos e taquizoítos de *T. gondii*, além de resultados positivos em preparações imunohistoquímicas. De acordo com os autores, mesmo com os avanços terapêuticos, as doenças infecciosas continuam tendo um importante papel na evolução clínica de pacientes com Leucemia Linfocítica crônica.

Touahri et al. (2002) relataram o caso de uma paciente de sessenta e sete anos, com história há 3 anos de Linfoma Folicular. A doença teve recidiva por duas vezes e em uma delas a paciente foi tratada com Fludarabina. A paciente começou a desenvolver sintomas neurológicos como hemiparesia esquerda, confusão e febre de 39°C. Foi realizada uma tomografia computadorizada, evidenciando-se múltiplas lesões cerebrais hipodensas, sendo positiva para IgG. Após dois dias, a paciente foi a óbito e, através da necropsia, foi diagnosticada toxoplasmose cerebral. Segundo os autores, a toxoplasmose em pacientes com neoplasias hematológicas com presença de sintomas neurológicos deve ser considerada de extrema importância. A Fludarabina, um dos quimioterápicos administrados na paciente, possui uma excelente atividade contra linfomas indolentes, porém está relacionada com uma

série de infecções oportunistas. Possui, também, um importante efeito na depleção sobre as células CD4, entretanto, altas doses de corticosteróides, outros quimioterápicos aplicados e a doença relacionada com a imunodeficiência podem ter propiciado essa parasitose.

No Brasil, Rossi et al. (2010) relataram um caso de toxoplasmose primária em um paciente de 53 anos portador de Mieloma Múltiplo, após realizar transplante de células tronco hematopoiéticas. O paciente começou a apresentar febre, mialgia e cefaléia, acusando sorologia positiva para IgM, IgG e IgA anti-*T. gondii*, evidenciado através da soroconversão desses anticorpos. Segundo os autores, o paciente foi tratado com Pirimetamina, Sulfadiazina e Ácido folínico, não sendo observada nenhuma complicação durante o acompanhamento do paciente.

Pacientes com neoplasias, submetidos à terapia imunossupressora, podem apresentar um perfil sorológico alterado, propiciando uma reativação aguda da doença. O rastreamento da toxoplasmose durante exames de rotina desses pacientes pode evitar o desenvolvimento de doença grave através de uso de terapia e se necessário, a mudança do protocolo quimioterápico (YAZAR et al., 2004).

1.7 Diagnóstico e tratamento da toxoplasmose

Em seres humanos, o diagnóstico da toxoplasmose pode ser realizado através de métodos biológicos, sorológicos, histológicos, moleculares, além da combinação desses testes, pois essa parasitose apresenta sinais clínicos inespecíficos e assemelha-se a várias outras doenças infecciosas dificultando, assim, o diagnóstico (HILL; DUBEY, 2002).

Rotineiramente, o diagnóstico laboratorial da toxoplasmose mais utilizado é o sorológico, o qual é baseado na pesquisa de anticorpos contra o parasito. O sorodiagnóstico pode ser realizado através de várias técnicas, como a Imunofluorescência Indireta (IFI), Hemaglutinação Indireta (HAI), Fixação de Complemento, Imunoensaio enzimático de micropartículas (MEIA), Quimioluminescência (CLIA), Imunocaptura com detecção em fluorescência (ELFA), Eletroquimioluminescência (ECLIA) e Ensaio imunoenzimático (ELISA). Portanto, dessas técnicas, as Imunoenzimáticas estão sendo as mais utilizadas, pois, por terem alta sensibilidade detectam níveis muito baixos de IgM específicos circulantes, modificando a interpretação dos resultados (MONTROYA; LIESENFELD, 2004;

KOMPALIC-CRISTO; BRITTO; FERNANDES, 2005; FERREIRA et al., 2007; AREAL; MIRANDA, 2008).

Segundo Hill e Dubey (2002), através da identificação de IgG anti- *T.gondii* no soro do paciente, pode-se indicar que ocorreu uma infecção, em algum momento, no passado. O ideal seria realizar duas coletas, sendo a segunda coleta duas a quatro semanas após a primeira e, no caso dessa segunda amostra sanguínea ser dezesseis vezes maior que a primeira, indica uma infecção aguda.

No diagnóstico da toxoplasmose, é de grande importância clínica detectar se a infecção é aguda ou crônica, necessitando a utilização de métodos de diagnóstico sensíveis, rápidos e de fácil execução (CONTRERAS et al., 2000).

De acordo com o estado imunológico do paciente, ou seja, imunocompetente ou imunocomprometido, o método de diagnóstico adequado e a interpretação dos resultados variam, sendo necessários para pacientes imunocomprometidos com suspeita de toxoplasmose, métodos adicionais de diagnóstico (MONTROYA, 2002).

Segundo Schaffner (2001), na triagem de parasitoses, é importante verificar a sensibilidade e a especificidade do teste de diagnóstico e, de acordo com Silveira (2001), técnicas como Avidéz de IgG, PCR e ELISA facilitaram o diagnóstico dessa doença.

As técnicas imunoenzimáticas utilizadas são capazes de detectar baixos níveis de IgM anti-*T.gondii*, denominados anticorpos residuais, os quais persistem por meses e até mesmo anos, após uma infecção. Portanto, a presença desses, juntamente com IgG anti-*T.gondii*, dificulta a interpretação de uma infecção recente ou pregressa, necessitando o auxílio de outras técnicas de diagnóstico como a avidéz de IgG (KOMPALIC-CRISTO; BRITTO; FERNANDES, 2005; AREAL; MIRANDA, 2008; LEITE et al., 2008).

No diagnóstico sorológico, tornou-se evidente a presença desses IgM residuais devido às diferentes sensibilidades e especificidades das técnicas, sendo relevante o uso de métodos de biologia molecular, os quais permitem a identificação de antígenos e segmentos de DNA do parasito em vários materiais biológicos, obtendo um diagnóstico seguro e precoce (EVANS et al., 2002; FERREIRA et al., 2007; DA COSTA et al., 2008; SHAAPAN; EL-NAWAWI; TAWFIK, 2008).

Quanto ao tratamento da toxoplasmose a combinação das drogas mais utilizadas é a Sulfadiazina e a Pirimetamina. Essas drogas possuem uma boa eficácia durante a fase aguda da doença, em que o parasito está em intensa

multiplicação, porém não erradicam a infecção. O tratamento para a retinocoroidite toxoplásmica é realizado através do uso de antimicrobianos, além do uso de corticosteróides orais, os quais ajudam na resposta inflamatória, que pode levar ao dano tecidual (HILL; DUBEY, 2002; MONTOYA; LIESENFELD, 2004; HOLLAND, 2009).

Segundo Silveira et al. (2009), o desenvolvimento de uma vacina contra *T. gondii* seria a forma mais adequada de controle para a população.

Estudos para o desenvolvimento de vacinas estão sendo realizados, no entanto, o ideal seria uma vacina recombinante contra ambos os estágios sexuado e assexuado do parasito, capaz de realizar a prevenção da infecção ou pelo menos da doença clínica em humanos, prevenção de animais utilizados para o consumo humano e a imunização de gatos, evitando, assim, a contaminação com oocistos no ambiente (JONGERT et al., 2009).

ARTIGO

Estudo prospectivo de toxoplasmose em pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico

Resumo

Toxoplasma gondii é um protozoário oportunista causador de infecções em indivíduos com o sistema imunológico comprometido. Existem vários estudos correlacionando a toxoplasmose com pacientes imunocomprometidos, porém, em portadores de neoplasias, que podem vir a sofrer um processo de imunodepressão durante o tratamento quimioterápico, poucos estudos foram realizados. O objetivo deste trabalho foi avaliar, através do perfil sorológico, o risco de infecção aguda ou reativação de *T. gondii* em pacientes oncológicos, que realizaram tratamento quimioterápico no Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas e no Centro de Radioterapia e Oncologia da Santa Casa de Misericórdia de Pelotas, além de correlacionar o câncer com a toxoplasmose, através de dados clínicos e epidemiológicos. Foi realizado um estudo de coorte longitudinal prospectivo, com um total de 95 pacientes, os quais foram acompanhados por pelo menos duas sessões de quimioterapia, no período de março a novembro de 2010. A pesquisa sorológica foi realizada através das técnicas de Imunofluorescência Indireta (IFI) e ensaio imunoenzimático (ELISA), e os resultados positivos para IgM anti-*T.gondii* foram confirmados pela eletroquimioluminescência (ECLIA). Os dados epidemiológicos foram obtidos pela aplicação de um questionário e os clínicos através da análise dos prontuários dos pacientes, previamente autorizados. Constatou-se que a taxa de soropositivos para IgG anti-*T.gondii* foi de 84,21% na amostra pré-tratamento quimioterápico e 83,33% na amostra pós-tratamento pela técnica de IFI, observando-se baixas titulações de anticorpos, enquanto que por ELISA, 100% das amostras, nas duas análises, foram reagentes. Anticorpos da classe M foram detectados em seis pacientes (6,3%) através da técnica de IFI ou ELISA e confirmado por ECLIA em um dos pacientes. Na análise dos fatores de risco, foi verificada associação significativa entre os pacientes soropositivos para IgM em relação às variáveis óbito (OR=4,78) e raça (OR=10,88), respectivamente. Os resultados obtidos indicam a necessidade de se realizar o monitoramento da toxoplasmose em pacientes oncológicos, que estão realizando tratamento quimioterápico, para evitar consequências graves e até mesmo fatais.

Palavras-chave: *Toxoplasma gondii*, câncer, sorologia, imunodepressão.

Abstract

The *Toxoplasma gondii* is a protozoan which causes opportunistic infections in individuals with a compromised immune system. There exist a lot of studies correlating toxoplasmosis with immunosuppressed patients, however, in neoplasia carriers, who may suffer a process of immunosuppression during the chemotherapy, few studies were conducted. The aim of the present study was to evaluate, through serological profile, the risk of acute infection (or reactivation) of *T.gondii* in cancer patients who had chemotherapy treatment in the School Hospital of Pelotas Federal University and in the Radiotherapy and Cancer Center of Pelotas “Santa Casa de Misericórdia”, as well as to correlate such cancer with toxoplasmosis, through clinical and epidemiological data. A longitudinal cohort prospective study was carried out with a total of 95 patients, who were followed during the antineoplastic treatment by approximately two cycles, from March to November of 2010. The serological search was performed through Indirect Immunofluorescence Techniques (IFI) and Enzyme Linked Immunosorbent Assays (ELISA), and positive results to antibodies IgM anti-*T. gondii* were confirmed through Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA). The epidemiological data were obtained through a questionnaire and the clinical, from the analysis of previously authorized patient dossiers. It was verified that the seropositive rate for IgG anti-*T. gondii* antibodies was of 84.21% at the pre-treatment chemotherapy sample, and of 83.33% at the post-treatment sample through the IFI technique, observing the low titration of antibodies, while through ELISA, 100% of the samples in both analysis were reagents. Class M antibodies were detected in six of the patients (6.3%) through IFI or ELISA and confirmed by ECLIA in one of them. In the risk factor analysis, it was noted a significant association ($p < 0.05$) among seropositive patients for IgM in relation to the variables death (OR= 4.78) and race (OR= 10.88), respectfully. The results obtained point towards the necessity to perform the monitoring toxoplasmosis in cancer patients who are undergoing chemotherapy treatment, in order to avoid grave or even fatal consequences.

Keywords: *Toxoplasma gondii*, cancer, serology, immunosuppression.

Introdução

A toxoplasmose é uma doença parasitária de ampla distribuição geográfica (DUBEY; LINDSAY; SPEER, 1998; SPALDING et al., 2005; CARME et al., 2009; EDELHOFER; PROSSINGER, 2010) considerada uma das zoonoses mais prevalentes (HILL; DUBEY, 2002). Esta parasitose é causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii* um parasito intracelular obrigatório (CÉRÈDE et al., 2005), que em pessoas imunocompetentes, causa uma doença benigna ou com leves sinais clínicos, porém é capaz de provocar doença grave em crianças com infecção congênita e em pacientes imunocomprometidos, sendo uma importante causa de

morbidade e mortalidade (HILL; CHIRUKANDOTH; DUBEY, 2005; YUAN et al., 2007; CARME et al., 2009; MILLER et al., 2009).

O aumento de casos de imunocomprometimento do sistema imunológico tem sido observado com o decorrer do tempo, principalmente, em pacientes com neoplasias, transplantados, com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e usuários de terapia imunossupressora com corticosteróides ou fármacos citotóxicos. Estes têm um alto risco de desenvolver casos de encefalite, pneumonite, miocardite, além de infecções disseminadas como manifestações de toxoplasmose (EVERING; WEISS, 2006; WEISS; DUBEY, 2009).

A descoberta de novos fármacos imunossupressores, e sua ampla utilização em pacientes com neoplasias, pode favorecer o desenvolvimento de doenças causadas por agentes oportunistas (FERREIRA; BORGES, 2002).

Em pacientes imunocomprometidos, assim como em pacientes oncológicos submetidos ao tratamento quimioterápico, infectados por *T. gondii* (MILLER et al., 2009) pode ocorrer a ruptura de cistos teciduais, desencadeando a fase aguda da toxoplasmose que, se não diagnosticada e tratada, pode ser fatal. A infecção recente destes pacientes também pode levar à manifestação da fase aguda desta parasitose (HILL; CHIRUKANDOTH; DUBEY, 2005; WEISS; DUBEY, 2009).

Há várias décadas, a toxoplasmose está sendo relacionada com manifestações graves em imunocomprometidos, porém, em pacientes imunocomprometidos e com câncer tem recebido, relativamente, pouca atenção (YUAN et al., 2007). Poucos estudos foram realizados avaliando a presença de *T. gondii* em pacientes oncológicos, os quais analisaram apenas uma amostra sorológica por meio de uma única técnica (YAZAR et al., 2004; YUAN et al., 2007). O presente estudo teve como objetivo avaliar, por meio do perfil sorológico, o risco de infecção aguda ou reativação de *T. gondii* em pacientes oncológicos que foram acompanhados durante o tratamento quimioterápico, na Região Sul do Brasil, correlacionando a soropositividade para esta parasitose com fatores epidemiológicos e clínicos de cada paciente.

Material e métodos

Foi realizado um estudo de coorte longitudinal prospectivo para avaliar a soropositividade para *T. gondii* em 95 pacientes portadores de neoplasias, que foram acompanhados durante tratamento quimioterápico, no ano de 2010, no Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) e no Centro de Radioterapia e Oncologia (CERON) na Região Sul, do Rio Grande do Sul.

A população alvo foi estimada conforme o número de pacientes atendidos e tratados no Hospital Escola - UFPel, no ano de 2008, segundo informação do Registro Hospitalar do Câncer. As frequências encontradas para os sete tipos de neoplasias mais prevalentes que empregam quimioterapia endovenosa; foram de: mama 31,2%, pulmões 23,5%, cólon ou reto 20,9%, estômago 6,5%, colo do útero 6,2%, esôfago 6,0% e linfoma 5,7%, totalizando 353 pacientes.

O cálculo para determinar a quantidade de pacientes para cada tipo de neoplasia foi baseado na prevalência obtida no estudo realizado por Yazar et al. (2004) na Turquia, sendo utilizada uma expectativa de prevalência de 63%, com um erro de 12% e com intervalo de confiança de 95% aceitando um número mínimo de 53 pacientes, o que representa uma fração amostral ajustada de 15,01% (tab.1).

Tabela 1 - Cálculo do tamanho da amostra baseado no número de casos de neoplasias atendidas no ano de 2008 no Hospital Escola - UFPel

Localização do Tumor Primário	Casos/ Ano 2008	%	Casos/mês Amostra	Limite de Confiança		
				95%	97,5%	99%
Mama	110	31,2	9	17	21	26
Brônquios e Pulmões	83	23,5	7	13	16	20
Cólon ou Reto	74	20,9	6	11	14	17
Estômago	23	6,5	2	3	4	5
Colo do Útero	22	6,2	2	3	4	5
Esôfago	21	6,0	2	3	4	5
Linfonodos (gânglios linfáticos)	20	5,7	2	3	4	5
Total de Pacientes	353	100,00	30	53	67	83

Os pacientes foram abordados antes da primeira coleta de sangue, para iniciar o tratamento quimioterápico, e foram convidados a participar da pesquisa, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A). Os participantes do estudo responderam um questionário, previamente elaborado, (Apêndice B) para correlacionar o câncer com a toxoplasmose e receberam um “folder” informativo (Anexo B) sobre a parasitose.

A primeira amostra de sangue foi coletada no dia zero, ou seja, antes de iniciar a quimioterapia (amostra zero). A segunda amostra foi obtida, de acordo com as coletas preconizadas para cada tipo de câncer, com um mínimo de 14 dias e um máximo de 71 dias após a amostra zero. As amostras de soro, assim obtidas, foram armazenadas em tubos do tipo “ependorf” e congeladas a -20°C até o momento da análise no Centro de Controle de Zoonoses e no Laboratório de Imunohistoquímica do Centro de Biotecnologia da UFPel.

A pesquisa sorológica para detecção de anticorpos foi realizada pelas técnicas de Imunofluorescência Indireta (IFI) utilizando “kits” da WAMA Diagnóstica® e pelo ensaio imunoenzimático (ELISA) para Imunoglobulina G (IgG) e ELISA por Imunocaptura para Imunoglobulina M (IgM) anti-*T.gondii* com “kits” da Labtest Diagnóstica SA®. As amostras foram consideradas reagentes pela técnica de IFI com diluição a partir de 1:32 e por ELISA quando a relação absorbância/*cut off* era $\geq 1,10$. As técnicas foram realizadas segundo instruções dos fabricantes e as amostras soropositivas para IgM anti-*T. gondii* foram confirmadas pela técnica de eletroquimioluminescência (ECLIA), sendo consideradas amostras reagentes com um índice de *cut off* $\geq 1,0$.

As variáveis epidemiológicas e clínicas consideradas para análise foram: sexo, idade, raça, tipo de neoplasia, presença de metástase, desconhecimento da toxoplasmose, exame realizado para toxoplasmose, tipo de quimioterapia realizada (neoadjuvante, adjuvante ou paliativa), realização de quimioterapia e radioterapia e óbito.

O cálculo do tamanho da amostra e a análise dos resultados foram realizados pelo programa Epi-Info (DEAN et al., 1995) versão 6.04, sendo realizado o teste do Qui-quadrado, considerando o nível de significância de 5%.

Aspectos éticos

O protocolo deste estudo foi elaborado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo seres humanos (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196/96, 10 de outubro de 1996) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas (protocolo nº 124/09). Os pacientes que aceitaram participar da pesquisa assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. O

acesso aos prontuários de cada paciente foi consentido pelo profissional responsável pelo setor de quimioterapia de cada estabelecimento onde o estudo foi realizado.

Resultados

Foram estudados 95 pacientes, dos quais 74,7% (71/95) realizaram tratamento antineoplásico no Hospital Escola – UFPel, enquanto que 25,3% (24/95) foram tratados no CERON. Destes 68,4% (65/95) pertencem ao sexo feminino e 31,6% ao sexo masculino (30/95).

A soropositividade encontrada para IgG anti-*T. gondii* pela técnica de IFI foi, respectivamente, de 84,21% (80/95) (IC=97,5% erro=7,2%) para a amostra zero, com título de 1:32 (52,5%), 1:64 (46,3%) e 1:128 (1,3%) e para a segunda amostra de 83,33% (75/90) com títulos de 1:32 (53,3%), 1:64 (45,3%) e 1:128 (1,3%). No ELISA as amostras foram 100% reagentes, nas duas análises, sendo que na amostra zero a variação dos valores de absorbância foi de 1,377 a 5,392 e, na segunda amostra, a variação foi de 1,187 a 5,520. Em números absolutos, houve aumento da densidade óptica (DO), entre a amostra zero e a segunda amostra, em 64 (71,1%) pacientes, enquanto em 26 (28,9%) não houve alteração ou ocorreu diminuição da DO.

Além de IgG anti-*T.gondii* presentes nas amostras foram diagnosticados em seis pacientes IgM anti-*T. gondii* (6,3%), sendo detectados em 3 indivíduos pela IFI; uma portadora de neoplasia de mama e dois de pulmão. Os demais foram detectados pela técnica de ELISA, portadores de neoplasia de reto, mama e colo do útero. Estas amostras foram analisadas pela técnica de ECLIA, sendo que a paciente portadora de neoplasia do colo do útero apresentou resultado reagente, com valores próximos ao *cut off*, de 1,23 e 1,28 referentes à amostra zero e à segunda amostra, respectivamente.

No decorrer do estudo, nove pacientes foram a óbito, dos quais em cinco conseguiu-se coletar somente a amostra zero. Dos pacientes que foram a óbito, quatro eram portadores de neoplasia de pulmão, dois de esôfago, um de cólon, um de reto e um de estômago. Dentre estes, dois estavam entre os que apresentaram reação positiva para IgM e IgG anti-*T.gondii*, seja por IFI ou ELISA. Dos pacientes que foram a óbito e nos quais foram executados pelo menos dois testes por ELISA,

observou-se que, na segunda coleta, houve diminuição da DO de IgM e aumento da DO de IgG.

A soroprevalência de acordo com cada tipo de neoplasia através de resultados obtidos pela técnica de IFI pode ser observada na tab. 2.

Tabela 2 - Soroprevalência para IgG anti-*T. gondii* de acordo com o tipo de neoplasia, em pacientes tratados no Hospital Escola da UFPel e no CERON, em Pelotas, RS, em 2010.

Câncer	IgG IFI*		Total	Prev %	IgG IFI**		Total	Prev %
	Reag	NR			Reag	NR		
Colo do útero	6	2	8	75,0	6	2	8	75,0
Cólon e Reto	22	6	28	78,6	22	6	28	78,6
Esôfago	4	0	4	100,0	3	0	3	100,0
Estômago	5	0	5	100,0	4	0	4	100,0
Linfoma	3	2	5	60,0	5	0	5	100,0
Mama	21	4	25	84,0	21	4	25	84,0
Pulmão	19	1	20	95,0	16	1	17	94,1
Total	80	15	95	84,2	75	15	90	83,3

*Amostra zero (antes de iniciar quimioterapia) **Segunda amostra (coleta com um mínimo de 14 dias e um máximo de 71 dias após a amostra zero, média=26,4)

IFI – Imunofluorescência Indireta Reag – Reagente NR – Não reagente Prev - Prevalência

Constatou-se que, o desconhecimento da toxoplasmose entre os pacientes foi de 60% e, apenas 6,3%, afirmaram ter realizado o exame para esta parasitose.

De acordo com análise realizada dos prontuários 61,1% (58/95) dos pacientes realizavam quimioterapia adjuvante, 28,4% (27/95) paliativa e 10,5% (10/95) neoadjuvante. Deste número total de pacientes, 30,5% possuíam metástase. Em relação à realização de quimioterapia concomitante com radioterapia, observou-se que 57,9% realizavam somente quimioterapia, 35,8% quimioterapia e radioterapia e em 6,3% esta informação não foi obtida.

Na análise bivariada, dentre alguns fatores relacionados com a soropositividade para IgG anti-*T.gondii* apenas a variável idade foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$). A idade dos pacientes variou de 19 a 85 anos (média=54,97). A prevalência na amostra zero apresentou diferença significativa por faixa etária ($p = 0,024$) crescendo conforme o aumento da idade, com um OR=19,75 quando foram confrontadas todas as faixas etárias contra a faixa etária de 19 a 29 anos, resultando, através do teste de Fisher exato, em um valor de $p = 0,011$. O mesmo ocorreu na segunda amostra em que a prevalência também apresentou diferença

significativa por faixa etária com um $p=0,031$, $OR= 18,50$ e pelo teste de Fisher exato um valor de $p=0,01$ (tab. 3).

Tabela 3 - Prevalência de IgG anti-*T.gondii* de acordo com a faixa etária

Faixa Etária	IgG IFI*		Total	Prevalência %	IgG IFI**		Total	Prevalência %
	Pos	Neg			Pos	Neg		
19 – 29	1	3	4	25,00	1	3	6	25,00
30 – 41	6	2	8	66,67	6	2	8	66,67
42 – 52	24	3	27	88,89	24	3	27	88,89
53 – 63	25	5	30	83,33	22	5	27	81,48
64 – 74	21	2	23	91,30	19	2	21	90,48
75 – 85	3	0	3	100,00	3	0	3	100,00
Total	80	15	95	84,21	75	15	90	83,33

*Amostra zero **Segunda amostra

Pos=Positivos Neg=Negativos

IFI=Imunofluorescência Indireta

* $p=0,024$ ** $p=0,031$

Em relação à sorologia positiva para IgM anti-*T.gondii*, verificou-se que as variáveis, consideradas estatisticamente significativas, foram o óbito que, pelo teste de Mantel-Haenszel, apresentou um Risco Relativo (RR) de 4,78 ($1,01 < RR < 22,56$) vezes mais chance dos pacientes soropositivos, para esta classe de anticorpos, irem a óbito, comparados com os soronegativos e a raça que, pelo teste de Fisher exato, apresentou um RR de 10,88 ($2,61 < RR < 45,31$) vezes mais chance da raça negra desenvolver a parasitose, comparada à raça branca, conforme tab. 4.

Tabela 4 - Variáveis estatisticamente significativas reagentes para IgM anti-*T.gondii*

Variáveis	IgM (IFI ou ELISA)		RR	P
	Reagente	Não Reagente		
Óbito				
Sim	2	7	4,78 (1,01<RR<22,56)	0,040
Não	4	82		
Raça				
Negra	3	5	10,88 (2,61<RR<45,31)	0,007
Branca	3	84		
RR – Risco Relativo	IFI – Imunofluorescência Indireta		ELISA – Ensaio Imunoenzimático	

Discussão

A soroprevalência da infecção por *T. gondii* no grupo de pacientes oncológicos foi elevada, comparada com estudos realizados em outros países. Na Turquia, Yazar et al. (2004) encontraram uma prevalência de 63% e, na China, dados inferiores foram descobertos por Yuan et al. (2007) com 23,98% de prevalência para IgG anti-*T.gondii*, utilizando somente a técnica de ELISA. A

prevalência de IgM específica neste estudo (6,3%) foi similar à constatada por Yazar et al. (2004) com 6,5%, porém, superior à verificada por Yuan et al. (2007) com 2,25%. Verificou-se que a frequência de pacientes com câncer foi maior no sexo feminino comparado com o masculino, o mesmo sendo observado nestes estudos.

A prevalência para IgG anti-*T.gondii* encontrada neste grupo de portadores de neoplasias foi superior, comparada com outras populações estudadas no Brasil e em outros países. No Brasil, a prevalência encontrada em gestantes foi de 68,6% em Fortaleza (SROKA et al., 2010), 59,8% em Porto Alegre (VARELLA et al., 2003), 54,8% em Pelotas (CADEMARTORI et al., 2008) e de 53,03% em Curitiba (VAZ et al., 2010). Em um grupo de doadores de sangue foi encontrada uma prevalência de 57,5% no Sul do Brasil (LOGES, 2010), 51,8% no Norte da Índia (ELHENCE et al., 2010) e resultado inferior relatado em Durango no México com 7,4% de soropositivos (ALVARADO-ESQUIVEL et al., 2007). Em indivíduos suscetíveis a imunodepressão taxas de positividade para IgG anti-*T.gondii* de 67,8% foram encontradas em Bombaim (MEISHERI, MEHTA, PATEL, 1997), 80% na região Sul do Brasil (XAVIER, 2009) em pacientes com HIV/SIDA e 56,06% em pacientes com insuficiência renal crônica (YAZAR et al., 2003).

Yazar et al. (2004) e Yuan et al. (2007) detectaram maior prevalência de *T. gondii* em pacientes oncológicos do que em voluntários saudáveis. Confrontando os resultados obtidos, com estudos realizados em Pelotas, RS (CADEMARTORI et al., 2008; XAVIER, 2009; LOGES, 2010), verificou-se que a prevalência em pacientes oncológicos foi superior a estas outras populações estudadas.

No presente estudo, foram utilizados dois métodos de diagnóstico, IFI e ELISA, para aumentar a precisão, além da realização da ECLIA para a confirmação da presença de IgM detectados por estas técnicas. A taxa de soropositivos para cada ensaio foi, respectivamente, de 84,21% para amostra zero e 83,33% na segunda amostra pela técnica de IFI, enquanto que por ELISA as duas análises foram 100% reagentes para IgG anti-*T.gondii*. Esta diferença no resultado entre as duas técnicas pode ser explicada pela especificidade e sensibilidade dos ensaios, sendo a técnica de IFI mais específica e com menor sensibilidade. No entanto, a técnica de ELISA demonstra maior sensibilidade e menor especificidade (EVANS et al., 2002; SHAAPAN; EL-NAWAWI; TAWFIK, 2008).

Uchôa et al. (1999) realizaram a comparação das técnicas de ELISA e IFI e verificaram que a técnica de ELISA padronizada apresentou 96,7% de sensibilidade

e 75% de especificidade para IgG anti-*T.gondii*, enquanto que pela técnica de IFI a sensibilidade foi de 83,33% e especificidade de 79,1%. Em alguns casos, como neste estudo, a concordância entre os resultados obtidos por IFI e ELISA não foi absoluta. Estas diferenças podem ser explicadas devido ao uso de antígenos distintos, na IFI utiliza-se o parasito íntegro, conseqüentemente, a resposta ocorre contra antígenos de superfície da membrana do protozoário. Na técnica de ELISA, o antígeno é solúvel, ocorrendo resposta contra antígenos citoplasmáticos e superficiais de membrana.

A frequência de títulos baixos foi evidenciada neste estudo (32 e 64) entre os pacientes oncológicos soropositivos, não sendo detectada a presença de títulos altos (maiores que 1024). Estes resultados corroboram com um estudo que foi realizado com pacientes HIV positivos, em que a maior frequência observada também foram títulos baixos (XAVIER, 2009). A tendência verificada foi um aumento da DO para IgG em 71,1% dos pacientes. Mesmo a variação sendo pequena entre as duas análises, este fato pode ser explicado através da média de 26 dias entre as coletas, tempo curto para que se obtenha um aumento relativamente significativo de anticorpos. No entanto, clínico e laboratorialmente esta variação individual não tem valor de diagnóstico. Segundo Hill e Dubey (2002) o ideal seria realizar duas coletas, sendo a segunda coleta duas a quatro semanas após a primeira e, no caso desta segunda amostra sanguínea apresentar título sorológico dezesseis vezes maior que a primeira, indicaria uma infecção aguda.

Verificou-se que seis pacientes apresentaram IgM específica pelas técnicas de IFI ou ELISA. Estas amostras foram testadas através da técnica de ECLIA, sendo que em uma das amostras foi encontrado resultado reagente nas duas análises. Esta amostra apresentou reação positiva por ELISA, pois a técnica por imunocaptura evita a interferência de falsos positivos por intermédio de fatores reumatóides e falsos negativos pela competição de IgG, presentes na técnica de IFI. Portanto, a técnica de ELISA tem sido demonstrada mais sensível (CANTOS et al., 2000; JOBIM; DA SILVA, 2004), sendo capaz de detectar baixos níveis de IgM residuais, os quais não indicam uma infecção recente, sendo capazes de permanecer meses e até anos após uma infecção aguda (LEITE et al., 2008). No caso das concentrações de IgM serem inconclusivas, o ideal seria a realização de outros testes de diagnóstico para a confirmação desta classe de anticorpos.

O diagnóstico da toxoplasmose torna-se cada vez mais complexo, sendo dificultado com o aparecimento de ensaios altamente sensíveis, necessitando a utilização de várias técnicas de diagnóstico laboratorial, além de correlacionar com dados epidemiológicos e clínicos para se obter um resultado conclusivo.

Em pacientes imunocomprometidos, o diagnóstico definitivo da toxoplasmose deve ser realizado pela detecção direta do parasito (MONTROYA; LIESENFELD, 2004), através da demonstração de componentes como antígenos ou segmentos de DNA do protozoário (FERREIRA et al., 2007).

Durante o estudo, nove pacientes foram a óbito, dentre estes, dois indivíduos apresentaram reação positiva para IgM e IgG anti-*T.gondii* e, através da técnica de ELISA, observou-se que houve diminuição da DO de IgM e aumento de IgG, podendo-se suspeitar de uma infecção aguda. Entretanto, Elhence et al. (2010) sugerem que altos níveis de IgG detectados, podem indicar uma infecção recente.

Confrontando a soroprevalência encontrada para IgG anti-*T.gondii* com os estudos realizados em pacientes portadores de neoplasias (YAZAR et al., 2004; YUAN et al., 2007), verificou-se que as taxas de positividade para cada tipo de câncer foi superior a estes estudos, isso poderia ser explicado pelos hábitos culturais, alimentares e sociais de cada região, sendo observado um aumento da prevalência para o câncer do tipo linfoma, o que pode ser uma provável infecção recente ou reativação de *T. gondii* ou, pela técnica utilizada, ser considerada subjetiva.

O desconhecimento da toxoplasmose foi observado em 60% dos pacientes, dados semelhantes foram relatados por Cademartori et al. (2008), que observaram que o nível de desconhecimento entre gestantes em Pelotas, no Rio Grande do Sul, foi de 64,9%. Segundo estes autores é um fator relevante, porém, pouco mencionado na literatura.

A incidência da toxoplasmose varia de acordo com a área geográfica e com o grupo populacional, sendo evidente a crescente soroprevalência com o aumento da idade (MONTROYA; LIESENFELD, 2004). A tendência de quanto maior a faixa etária, maior a soroprevalência, foi verificada neste estudo, concordando com a maioria dos levantamentos realizados em diferentes populações (COÊLHO; KOBAYASHI; CARVALHO JR., 2003; SPALDING et al., 2005; ALVARADO-ESQUIVEL et al., 2007; LOPES et al., 2009).

Neste estudo, foi verificado que as variáveis, óbito ($p=0,040$) e raça ($p=0,007$), apresentaram significância estatística em pacientes oncológicos que apresentaram IgM anti-*T.gondii* na técnica de IFI ou ELISA. Os pacientes soropositivos para esta classe de anticorpos apresentaram um risco relativo de 4,78 vezes mais chance de ir a óbito, comparados com os soronegativos, fato comprovado através de um relato de caso assintomático de toxoplasmose cerebral em um paciente portador de Leucemia Linfocítica crônica (ABEDALTHAGAFI et al., 2010). Quanto ao aspecto racial, observou-se que indivíduos da raça negra apresentaram um risco relativo de 10,88 vezes mais chance de desenvolverem a parasitose, comparada com a raça branca. Esta variável não foi considerada significativa em um estudo realizado em gestantes, por Varella et al. (2003), em contraste com um estudo realizado em Barra Mansa, no estado do Rio de Janeiro, onde foi observada uma maior frequência de lesões retinocoroidianas na raça negra, sendo questionada a suscetibilidade dos negros ao *T.gondii*, além da relação com fatores epidemiológicos e socioeconômicos (ALEIXO et al., 2009).

Em conclusão, pacientes portadores de neoplasias devem ser monitorados para *T.gondii*. Deve-se alertar o corpo clínico em relação à alta prevalência encontrada neste estudo para que exames parasitológicos sejam realizados em pacientes com câncer para manter um acompanhamento, evitando, assim, um quadro de toxoplasmose grave ou até mesmo fatal, sendo importante ressaltar que para a confirmação de uma reativação ou infecção recente devem ser utilizadas técnicas laboratoriais com maior acurácia, para que o diagnóstico seja preciso e seguro.

REFERÊNCIAS

ABEDALTHAGAFI, M.; RUSHING, E. J.; GARVIN, D.; CHESON, B.; OZDEMIRLI, M. Asymptomatic diffuse “encephalitic” cerebral toxoplasmosis in a patient with chronic lymphocytic leukemia: case report and review of the literature. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 3, n.1, p. 106-109, 2010.

ALEIXO, A. L. Q. C.; BENCHIMOL, E. I.; NEVES, E. S.; SILVA, C. S. P.; COURA, L. C.; AMENDOEIRA, M. R. R. Frequências de lesões sugestivas de toxoplasmose ocular em uma população rural do Estado do Rio de Janeiro. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 2, p. 165-169, 2009.

ALVARADO-ESQUIVEL, C.; MERCADO-SUAREZ, M. F.; RODRÍGUEZ-BRIONES, A.; FALLAD-TORRES, L.; AYALA-AYALA, J. O.; NEVAREZ-PIEDRA, L. L.; DURAN-MORALES, E.; ESTRADA-MARTÍNEZ, S.; LIESENFELD, O.; MÁEQUEZ-CONDE, J. A.; MARTÍNEZ-GARCÍA, S. A. Seroepidemiology of infection with *Toxoplasma gondii* in healthy blood donors of Durango, Mexico. **BMC Infectious Diseases**, v. 7, n. 75, p. 1-7, 2007.

CADEMARTORI, B. G.; FARIAS, N. A. R.; BROD, C. S. Soroprevalência e fatores de risco à infecção pelo *Toxoplasma gondii* em gestantes de Pelotas, sul do Brasil. **Revista Panamericana de Infectologia**, v. 10, n. 4, p. 30-35, 2008.

CANTOS, G. A.; PRANDO, M. D.; SIQUEIRA, M. V.; TEIXEIRA, R. M. Toxoplasmose: ocorrência de anticorpos anti *Toxoplasma gondii* e diagnóstico. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, n. 4, p. 335-341, 2000.

CARME, B.; DEMAR, M.; AJZENBERG, D.; DARDÉ, M. L. Severe acquired Toxoplasmosis caused by wild cycle of *Toxoplasma gondii*, French Guiana. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, n. 4, p. 656-658, 2009.

CÉRÈDE, O.; DUBREMETZ, J. F.; SOËTE, M.; DESLÉE, D.; VIAL, H.; BOUT, D.; LEBRUN, M. Synergistic role of micronemal proteins in *Toxoplasma gondii* virulence. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 201, n.3, p. 453-463, 2005.

COELHO, R. A. L.; KOBAYASHI, M.; CARVALHO JR, L. B. Prevalence of IgG antibodies specific to *Toxoplasma gondii* among blood donors in Recife, Northeast Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 45, n. 4, p. 229-231, 2003.

DEAN, A. G.; DEAN, J. A.; COLULOMBIER, D.; BRENDEL, K. A.; SMITH, D. C.; BURTON, A. H.; DICKER, R. C.; SULLIVAN, K. M.; FARGAN, R. F.; ARNER T. G. **Epi Info version 6:04 a word processing database, and statistics program for public health on IBM . compatible microcomputer**. Atlanta, Georgia, 1995.

DUBEY, J. P.; LINDSAY, D. S.; SPEER, C. A. Structure of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites and sporozoites, and biology and development of tissue cysts. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, p. 267-299, 1998.

EDELHOFER, R.; PROSSINGER, H. Infection with *Toxoplasma gondii* during pregnancy: Seroepidemiological studies in Austria. **Zoonoses Public Health**, v. 57, n. 1, p. 18-26, 2010.

ELHENCE, P.; AGARWAL, P.; PRASAD, K. N.; CHAUDHARY, R. K. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in North Indian blood donors: Implications for transfusion transmissible toxoplasmosis. **Transfusion Apheresis Science**, v. 43, n. 1, p. 37-40, 2010.

EVANS, R.; ASHBURN, D.; CHATTERTON, J.; JOSS, A.; HO-YEN, D. How to detect current toxoplasma infection. **British Journal of Biomedical Science**, v. 59, n. 1, p. 4-6, 2002.

EVERING, T.; WEISS, L. M. The immunology of parasite infections in immunocompromised hosts. **Parasite Immunology**, v. 28, n. 11, p. 549-565, 2006.

FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Some aspects of protozoan infections in immunocompromised patients – A Review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 4, p. 443-457, 2002.

FERREIRA, M.; BICHERI, M. C. M.; NUNES, M. B.; FERREIRA, C. C. M. Diagnóstico laboratorial da infecção por *Toxoplasma gondii* na gestação. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 39, n. 1, p. 37-38, 2007.

HILL, E. D.; DUBEY, J. P. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 8, n. 10, p. 634-640, 2002.

HILL, E.D.; CHIRUKANDOTH, S.; DUBEY, J.P. Biology and epidemiology of *Toxoplasma gondii* in man and animals. **Animal Health Research Reviews**, v.6, n. 1, p. 41-61, 2005.

JOBIM, E. M.; DA SILVA, J. E. P. Toxoplasmose, uma doença congênita. **Saúde**, v. 30, n. 1-2, p. 50-56, 2004.

LEITE, M.; SICILIANO, S.; ROCHA, L. S. A.; JUSTA, M. T. R.; CÉSAR, K. R.; GRANATO, C. F. H. Correlation between specific IgM levels and percentage IgG-class antibody avidity to *Toxoplasma gondii*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 50, n. 4, p. 237-242, 2008.

LOGES, Luciana Angelo. **Avaliação soropidemiológica de *Toxoplasma gondii* em doadores de sangue de Pelotas, Sul do Brasil**. 2010. 61f. Dissertação (Mestrado em Parasitologia)-Programa de Pós-Graduação em Parasitologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

LOPES, F. M. R.; BREGANÓ-MITSUKA, R.; GONÇALVES, D. D.; FREIRE, R. L.; KARIGYO, C. J. T.; WEDY, G. F.; MATSUO, T.; REICHE, E. M. V.; MORIMOTO, H. K.; CAPOBIANGO, J. D.; INOUE, I. T.; GARCIA, J. L.; NAVARRO, I. T. Factors associated with seropositivity for anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in pregnant women of Londrina, Paraná, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 2, p. 378-382, 2009.

MEISHERI, Y. V.; MEHTA, S.; PATEL, U. A prospective study of seroprevalence of toxoplasmosis in general population, and in HIV/AIDS patients in Bombay, India. **Journal of Postgraduate Medicine**, v. 43, n. 4, p. 93-97, 1997.

MILLER, C. M.; BOULTER, N. R.; IKIN, R. J.; SMITH, N. C. The immunobiology of the innate response to *Toxoplasma gondii*. **International Journal for Parasitology**, v. 39, n. 1, p. 23-29, 2009.

MONTOYA, J.G.; LIESENFELD, O. Toxoplasmosis. **The Lancet**, v.363, n. 9425, p. 1965-1976, 2004.

SHAAPAN, R. M.; EL-NAWAWI, F. A.; TAWFIK, M. A. Sensitivity and specificity of various serological tests for the detection of *Toxoplasma gondii* infection in naturally infected sheep. **Veterinary Parasitology**, v. 153, n. 3-4, p. 359-362, 2008.

SPALDING, S. M.; AMENDOEIRA, M. R. R.; KLEIN, C. H.; RIBEIRO, L. C. Serological screening and toxoplasmosis exposure factors among pregnant women in South of Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, n.2, p. 173-177, 2005.

SROKA, S.; BARTELHEIMER, N.; WINTER, A.; HEUKELBACH, J.; ARIZA, L.; RIBEIRO, H.; OLIVEIRA, F. A.; QUEIROZ, A. J.; ALENCAR, C. JR.; LIESENFELD, O. Prevalence and risk factors of toxoplasmosis among pregnant women in Fortaleza, Northeastern Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 83, n. 3, p. 528-533, 2010.

UCHÔA, C. M. A.; DUARTE, R.; LAURENTINO-SILVA, V.; ALEXANDRE, G. M. C.; FERREIRA, H. G.; AMENDOEIRA, M. R. R. Padronização de ensaio imunoenzimático para pesquisa de anticorpos das classes IgM e IgG anti *Toxoplasma gondii* e comparação com a técnica de imunofluorescência indireta. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 32, n. 6, p. 661-669, 1999.

VARELLA, I. S.; WAGNER, M. B.; DARELA, A. C.; NUNES, L. M.; MÜLLER, R. W. Seroprevalence of toxoplasmosis in pregnant women. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n. 1, p. 69-74, 2003.

VAZ, R. S.; THOMAZ-SOCCOL, V.; SUMIKAWA, E.; GUIMARÃES, A. T. Serological prevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in pregnant women from Southern Brazil. **Parasitology Research**, v. 106, n. 3, p. 661-665, 2010.

WEISS, L. M.; DUBEY, J. P. Toxoplasmosis: A history of clinical observations. **International Journal for Parasitology**, v. 39, n. 8, p. 895-901, 2009.

XAVIER, Graciela Augusto. **Avaliação soropidemiológica de *Toxoplasma gondii* em pacientes HIV positivos em Pelotas, sul do Brasil**. 2009. 86f. Dissertação (mestrado em Parasitologia) – Programa de Pós-Graduação em Parasitologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

YAZAR, S.; DEMIRTAS, F.; YALÇIN, S.; YAMAN, O.; TOKGOZ, B.; UTAS, C.; SAHIN, I. Anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in haemodialysis patients with chronic renal failure. **Yonsei Medical Journal**, v. 44, n. 2, p. 288-292, 2003.

YAZAR, S.; YAMAN, O.; ESER, B.; ALTUNTAS, F.; KURNAZ, F.; SAHIN, I. Investigation of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in patients with neoplasia. **Journal of Medical Microbiology**, v.53, n. pt 12, p.1183-1186, 2004.

YUAN, Z.; GAO, S.; LIU, Q.; XIA, X.; LIU, X.; LIU, B.; HU, R. *Toxoplasma gondii* antibodies in cancer patients. **Cancer Letters**, v. 254, n. 1, p. 71-74, 2007.

CONCLUSÕES

É alta a soroprevalência para *T. gondii* em pacientes portadores de neoplasias.

A soroprevalência para *T. gondii* em pacientes oncológicos aumentou com a idade.

A soroprevalência de IgM para *T. gondii* em pacientes oncológicos foi maior em indivíduos da raça negra.

A soroprevalência de IgM para *T. gondii* em pacientes oncológicos foi maior naqueles que foram a óbito durante o tratamento.

Há um elevado desconhecimento da população em estudo (60%) sobre a toxoplasmose.

A maioria dos indivíduos soropositivos para IgG anti-*T.gondii* apresentam baixas titulações (até 128).

A concordância entre os resultados obtidos por IFI e por ELISA não foi absoluta.

O diagnóstico da doença aguda continua sendo inconclusivo, pois a presença de anticorpos residuais, a alta sensibilidade e menor especificidade das técnicas dificultam a interpretação dos resultados.

É necessária a utilização de métodos com maior acurácia, como técnicas moleculares, que detectam a presença de antígenos ou segmentos de DNA do protozoário.

Exames para toxoplasmose devem ser realizados durante o período em que o paciente estiver realizando tratamento quimioterápico evitando, assim, consequências graves e até mesmo fatais.

REFERÊNCIAS

ABEDALTHAGAFI, M.; RUSHING, E. J.; GARVIN, D.; CHESON, B.; OZDEMIRLI, M. Asymptomatic diffuse “encephalitic” cerebral toxoplasmosis in a patient with chronic lymphocytic leukemia: case report and review of the literature. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 3, n.1, p. 106-109, 2010.

ALVARADO-ESQUIVEL, C.; MERCADO-SUAREZ, M. F.; RODRÍGUEZ-BRIONES, A.; FALLAD-TORRES, L.; AYALA-AYALA, J. O.; NEVAREZ-PIEDRA, L. L.; DURAN-MORALES, E.; ESTRADA-MARTÍNEZ, S.; LIESENFELD, O.; MÁEQUEZ-CONDE, J. A.; MARTÍNEZ-GARCÍA, S. A. Seroepidemiology of infection with *Toxoplasma gondii* in healthy blood donors of Durango, Mexico. **BMC Infectious Diseases**, v. 7, n. 75, p. 1-7, 2007.

ALVARADO-ESQUIVEL, C.; LIESENFELD, O.; TORRES-CASTORENA, A.; ESTRADA-MARTÍNEZ, S.; URBINA-ÁLVAREZ, J. D.; DE LA ROCHA, M. R.; MÁRQUEZ-CONDE, J. A.; DUBEY, J. P. Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* infection in patients with vision and hearing impairments, cancer, HIV, or undergoing hemodialysis in Durango, Mexico. **The Journal of Parasitology**, v. 96, n. 3, p. 505-508, 2010.

ANTONIAZZI, E.; GUAGLIANO, R.; MERONI, V.; PEZZOTTA, S.; BIANCHI, P. E. Ocular impairment of toxoplasmosis. **Parassitologia**, v. 50, n. 1-2, p. 35-36, 2008.

AREAL, K. R.; MIRANDA, A. E. Soroprevalência de toxoplasmose em gestantes atendidas na rede básica de saúde de Vitória, ES. **NewsLab**, v. 87, p. 122-129, 2008.

BAHIA-OLIVEIRA, L. M. G.; JONES, J. L.; AZEVEDO-SILVA, J.; ALVES, C. C. F.; ORÉFICE, F.; ADDISS, D. G. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in North Rio de Janeiro state, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 9, n. 1, p. 55-62, 2003.

BLADER, I. J.; SAEIJ, J. P. Communication between *Toxoplasma gondii* and its host: impact on parasite growth, development, immune evasion, and virulence. **Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica**, v. 117, n. 5-6, p.458-476, 2009.

BOJAR, I.; SZYMANSKA, J. Environmental exposure of pregnant women to infection with *Toxoplasma gondii* – State of the art. **Agricultural and Environmental Medicine**, v. 17, n. 2, p. 209-214, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Ações de enfermagem para o controle do câncer uma proposta de integração ensino-serviço. 3.ed. Rio de Janeiro: INCA, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro: INCA, 2009

CADEMARTORI, B. G.; FARIAS, N. A. R.; BROD, C. S. Soroprevalência e fatores de risco à infecção pelo *Toxoplasma gondii* em gestantes de Pelotas, sul do Brasil. **Revista Panamericana de Infectologia**, v. 10, n. 4, p. 30-35, 2008.

CARME, B.; BISSUEL, F.; AJZENBERG, D.; BOUYNE, R.; AZNAR, C.; DEMAR, M.; BICHAT, S.; LOUVEL, D.; BOURBIGOT, A. M.; PENEAU, C.; NERON, P.; DARDÉ, M. L. Severe acquired toxoplasmosis in immunocompetent adult patients in French Guiana. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 40, n. 11, p. 4037-4044, 2002.

CARME, B.; DEMAR, M.; AJZENBERG, D.; DARDÉ, M. L. Severe acquired toxoplasmosis caused by wild cycle of *Toxoplasma gondii*, French Guiana. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, n. 4, p. 656-658, 2009.

CÉRÈDE, O.; DUBREMETZ, J. F.; SOËTE, M.; DESLÉE, D.; VIAL, H.; BOUT, D.; LEBRUN, M. Synergistic role of micronemal proteins in *Toxoplasma gondii* virulence. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 201, n.3, p. 453-463, 2005.

CONTRERAS, M. C.; SANDOVAL, L.; SALINAS, P.; MUÑOZ, P.; VARGAS, S. Utilidad diagnóstica de ELISA IgG, IgM, IgA y ELISA avidéz de IgG em toxoplasmosis reciente y crônica. **Boletín Chileno de Parasitología**, v. 55, n. 1-2, p. 1-10, 2000.

DA COSTA, T. L.; DA SILVA, M. G.; RODRIGUES, I. M. X.; BARBARESCO, A. A.; AVELINO, M. M.; DE CASTRO, A. M. Diagnóstico Clínico e Laboratorial da Toxoplasmose. **NewsLab**, n.85, p. 88-104, 2007.

DA COSTA, T. L.; DA SILVA, M. G.; AVELAR, J. B.; DO AMARAL, W. N.; AVELINO, M. M.; DE CASTRO, A. M. *Toxoplasma gondii*: toxoplasmose, com ênfase no diagnóstico. **Revista de Patologia Tropical**, v. 37, n. 3, 191-207, 2008.

DA SILVA, S. R.; AGUILLAR, O. M. Assistência de enfermagem e acompanhamento domiciliar em quimioterapia antineoplásica. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v.55, n.2, p.123-127, 2002.

DA SILVA, D. S.; BAHIA-OLIVEIRA, L. M. G.; SHEN, S. K.; KWOK, O. C. H.; LEHMAN, T.; DUBEY, J. P. Prevalence of *Toxoplasma gondii* in chickens from an area in southern Brazil highly endemic to humans. **The Journal of Parasitology**, v. 89, n.2, p. 394-396, 2003.

DEMAR, M.; AJZENBERG, D.; MAUBON, D.; DJOSSOU, F.; PANCHOE, D.; PUNWASI, W.; VALERY, N.; PENEAU, C.; DAIGRE, J. L.; AZNAR, C.; COTTRELLE, B.; TERZAN, L.; DARDÉ, M. L.; CARME, B. Fatal outbreak of human toxoplasmosis along the Maroni River: epidemiological, clinical, and parasitological aspects. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 7, p. e88-95, 2007.

DE MOURA, L.; BAHIA-OLIVEIRA, L. M. G.; WADA, M. Y.; JONES, J. L.; TUBOI, S. H.; CARMO, E. H.; RAMALHO, W. M.; CAMARGO, N. J.; TREVISAN, R.; GRAÇA, R. M. T.; DA SILVA, A. J.; MOURA, I.; DUBEY, J. P.; GARRETT, D. O. Waterborne Toxoplasmosis, Brazil, from Field to gene. **Emerging Infectious Diseases**, v. 12, n. 2, p. 326-329, 2006.

DIAS, R. A. F.; NAVARRO, I. T.; RUFFOLO, B. B.; BUGNI, F. M.; DE CASTRO, M. V.; FREIRE, R. L. *Toxoplasma gondii* in fresh pork sausage and seroprevalence in butchers from factories in Londrina, Paraná state, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 47, n. 4, p. 185-189, 2005.

DUBEY, J. P. Infectivity and pathogenicity of *Toxoplasma gondii* oocysts for cats. **The Journal of Parasitology**, v. 82, n.6, p. 957-961, 1996a.

DUBEY, J. P. Strategies to reduce transmission of *Toxoplasma gondii* to animals and humans. **Veterinary Parasitology**, v. 64, n. 1-2, p. 65-70, 1996b.

DUBEY, J. P.; LINDSAY, D. S.; SPEER, C. A. Structure of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites and sporozoites, and biology and development of tissue cysts. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, p. 267-299, 1998.

DUBEY, J. P. Tachyzoite-induced life cycle of *Toxoplasma gondii* in cats. **The Journal of Parasitology**, v. 88, n.4, p. 713-717, 2002.

DUBEY, J.P. Toxoplasmosis – a waterborne zoonosis. **Veterinary Parasitology**, v.126, n. 1-2, p.57-72, 2004.

DUBEY, J. P.; SUNDAR, N.; GENNARI, S. M.; MINERVINO, A. H.; FARIAS, N. A.; RUAS, J. L.; DOS SANTOS, T. R.; CAVALCANTE, G. T.; KWOK, O. C.; SU, C. Biologic and genetic comparison of *Toxoplasma gondii* isolates in free-range chickens from the northern Pará state and the southern state Rio Grande do Sul, Brazil revealed highly diverse and distinct parasite populations. **Veterinary Parasitology**, v. 143, n. 2, p. 182-188, 2007.

DUBEY, J. P.; JONES, J. L. *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. **International Journal for Parasitology**, v. 38, n. 11, p. 1257-1278, 2008.

EDELHOFER, R.; PROSSINGER, H. Infection with *Toxoplasma gondii* during pregnancy: Seroepidemiological studies in Austria. **Zoonoses Public Health**, v. 57, n. 1, p. 18-26, 2010.

EVANS, R.; ASHBURN, D.; CHATTERTON, J.; JOSS, A.; HO-YEN, D. How to detect current *Toxoplasma* infection. **British Journal of Biomedical Science**, v. 59, n. 1, p. 4-6, 2002.

EVERING, T.; WEISS, L. M. The immunology of parasite infections in immunocompromised hosts. **Parasite Immunology**, v. 28, n. 11, p. 549-565, 2006.

FERNANDES, R. C. S.; VASCONCELLOS, V. P.; DE ARAÚJO, L. C.; MEDINA-ACOSTA, E. Vertical transmission of HIV and *Toxoplasma* by reactivation in a chronically infected woman. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, p. 70-71, 2009.

FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Some aspects of protozoan infections in immunocompromised patients – A Review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 4, p. 443-457, 2002.

FERREIRA, M.; BICHERI, M. C. M.; NUNES, M. B.; FERREIRA, C. C. M. Diagnóstico laboratorial da infecção por *Toxoplasma gondii* na gestação. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 39, n. 1, p. 37-38, 2007.

FROMONT, E. G.; RICHE, B.; RABILLOUD, M. *Toxoplasma* seroprevalence in a rural population in France: detection of a household effect. **BMC Infectious Diseases**, v. 9, n. 76, p. 1-7, 2009.

FUSCO, G.; RINALDI, L.; GUARINO, A.; PROROGA, Y. T. R.; PESCE, A.; GIUSEPPINA, D. M.; CRINGOLI, G. *Toxoplasma gondii* in sheep from the Campania region (Italy). **Veterinary Parasitology**, v. 149, n. 3-4, p. 271-274, 2007.

GATES, RH. Infecções após Quimioterapia. In: GATES, RH. **Segredos em Infectologia: respostas necessárias ao dia a dia em rounds, na clínica, em exames orais e escritos**. Porto Alegre: Artmed, 2000. p. 127-139.

HILL, E. D.; DUBEY, J. P. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 8, n. 10, p. 634-640, 2002.

HILL, E. D.; CHIRUKANDOTH, S.; DUBEY, J. P. Biology and epidemiology of *Toxoplasma gondii* in man and animals. **Animal Health Research Reviews**, v.6, n. 1, p. 41-61, 2005.

HOLLAND, Gary N. Ocular Toxoplasmosis: A Global Reassessment. Part I: Epidemiology and Course of Disease. **American Journal of Ophthalmology**, v.136, n.6, p. 973-988, 2003.

HOLLAND, G. N.; CRESPI, C. N.; TEM DAM-VAN LOON, N.; CHARONIS, A. C.; YU, F.; BOSCH-DRIESSEN, L. H.; ROTHOVA, A. Analysis of recurrence patterns associated with toxoplasmic retinochoroiditis. **American Journal of Ophthalmology**, v. 145, n. 6, p.1007-1013, 2008.

HOLLAND, Gary N. Ocular Toxoplasmosis: the influence of patient age. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 2, p. 351-357, 2009.

JONES, J. L.; LOPEZ, A.; WILSON, M.; SCHULKIN, J.; GIBBS, R. Congenital toxoplasmosis: a review. **Obstetrics and Gynecology**, n.56, p.296-305, 2001.

JONES, J. L.; LOPEZ, B.; MURY, M. A.; WILSON, M.; KLEIN, R.; LUBY, S.; MAGUIRE, J. H. *Toxoplasma gondii* infection in rural Guatemalan children. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 72, n. 3, p. 295-300, 2005.

JONES, J. L.; KRUSZON-MORAN, D.; SANDERS-LEWIS, K.; WILSON, M. *Toxoplasma gondii* Infection in the United States, 1999–2004, Decline from the Prior Decade. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 77, n. 3, p. 405-410, 2007.

JONGERT, E.; ROBERTS, C. W.; GARGANO, N.; FORSTER-WALDL, E.; PETERSEN, E. Vaccines against *Toxoplasma gondii*: challenges and opportunities. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 2, p. 252-266, 2009.

KAWAZOE, U. *Toxoplasma gondii*. In: Neves D. P. **Parasitologia Humana**. 10 ed. São Paulo: Atheneu, 2002; p. 147-156.

KIJLSTRA, A.; JONGERT, E. Control of the risk oh human toxoplasmosis transmitted by meat. **International Journal for Parasitology**, v. 38, n. 12, p. 1359-1370, 2008.

KIM, K.; WEISS, L. M. *Toxoplasma*: the next 100 years. **Microbes and Infection**, v. 10, n. 9, p. 978-984, 2008.

KOMPALIC-CRISTO, A.; BRITTO, C.; FERNANDES, O. Diagnóstico molecular da toxoplasmose: revisão. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 41, n. 4, p. 229-235, 2005.

LANZER, M.; GROSS, U.; MOLL, H. Mechanisms of parasite persistence and immune invasion. **Parasitology Today**, v. 13, n.1, p. 1-3, 1997.

LEITE, M.; SICILIANO, S.; ROCHA, L. S. A.; JUSTA, M. T. R.; CÉSAR, K. R.; GRANATO, C. F. H. Correlation between specific IgM levels and percentage IgG-class antibody avidity to *Toxoplasma gondii*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 50, n. 4, p. 237-242, 2008.

LOGES, Luciana Angelo. **Avaliação soropidemiológica de *Toxoplasma gondii* em doadores de sangue de Pelotas, sul do Brasil. 2010.** 61f. Dissertação (Mestrado em Parasitologia)-Programa de Pós-Graduação em Parasitologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

MEIRELES, L. R.; TSUTSUI, V. S.; DO CARMO, C. V.; GALISTEO JR, A. J.; HIRAMOTO, R. M.; TERENTOWICZ, H. C. K.; DE ANDRADE JUNIOR, H. F. Quantitative *Toxoplasma gondii* oocyst detection by a modified Kato Katz test using

Kinyoun Staining (KKK) in ME49 strain experimentally infected cats. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 50, n. 3, p. 187-190, 2008.

MILLAR, P. R.; DAGUER, H.; VICENTE, R. T.; DA COSTA, T.; DE CARLI, A. L.; SOBREIRO, L. G.; AMENDOEIRA, M. R. R. Soroprevalência de anticorpos anti *Toxoplasma gondii* em trabalhadores de um matadouro de suínos e em indivíduos com outras atividades na cidade de Palmas, Paraná, Brasil. **Ciência Rural**, v. 37, n. 1, p. 292-295, 2007.

MILLER, C. M.; BOULTER, N. R.; IKIN, R. J.; SMITH, N. C. The immunobiology of the innate response to *Toxoplasma gondii*. **International Journal for Parasitology**, v. 39, n. 1, p. 23-29, 2009.

MONTOYA, Jose G. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection na toxoplasmosis. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 185, n. S1, p. S73-S82, 2002.

MONTOYA, J.G.; LIESENFELD, O. Toxoplasmosis. **The Lancet**, v.363, n. 9425, p. 1965-1976, 2004.

MONTOYA, J. G.; REMINGTON, J. S. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 47, n. 4, p. 554-566, 2008.

MORE, G.; BASSO, W.; BACIGALUPE, D.; VENTURINI, M. C.; VENTURINI, L.; Diagnosis of *Sarcocystis cruzi*, *Neospora caninum*, and *Toxoplasma gondii* infections in cattle. **Parasitology Research**, v. 102, n.4, p. 671–675, 2008.

NICOLLE, C.; MANCEAUX, L (1909). On a new protozoan in gundis (*Toxoplasma* N. Gen). **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 2, p. 1-2, 2009.

ROSSI, C. L.; NASCIMENTO, F. S.; MAZON, S. B.; DIAS, D. F.; VIGORITO, A. C.; DE SOUZA, C. A. Serological monitoring of a *Toxoplasma* infection after hematopoietic stem cell transplantation. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 52, n.4, p. 225-227, 2010.

SAEIJ, J. P. J.; BOYLE, J. P.; BOOTHROYD, J. C. Differences among the three major strains of *Toxoplasma gondii* and their specific interactions with the infected host. **Trends in Parasitology**, v. 21, n. 10, p. 476-481, 2005.

SCHAFFNER, A. Pretransplant evaluation for infections in donors and recipients os solid organs. **Clinical Infectious Diseases**, v.33, n.S1, p. S9-S14, 2001.

SHAAPAN, R. M.; EL-NAWAWI, F. A.; TAWFIK, M. A. Sensitivity and specificity of various serological testes for the detection of *Toxoplasma gondii* infection in naturally infected sheep. **Veterinary Parasitology**, v. 153, n. 3-4, p. 359-362, 2008.

SILVEIRA, Cláudio. Toxoplasmose – Levantamento bibliográfico de 1997 a 2000. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 64, n. 3, p. 263-270, 2001.

SILVEIRA, C.; JUNIOR BELFORT, R.; MUCCIOLI, C.; ABREU, M. T.; MARTINS, M. C.; VICTORA, C.; NUSSENBLATT, R. B.; HOLLAND, G. N. A follow-up study of *Toxoplasma gondii* infection in southern Brazil. **American Journal of Ophthalmology**, v. 131, n. 3, p. 351-354, 2001.

SILVEIRA, C.; GARGANO, N.; KIJLSTRA, A.; PETERSEN, E. *Toxoplasma* vaccines: appropriate end points and sample size in future human clinical trials. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 7, n. 8, p. 905-908, 2009.

SKARIAH, S.; MCINTYRE, M. K.; MORDUE, D. G. *Toxoplasma gondii*: determinants of tachyzoite to bradyzoite conversion. **Parasitology Research**, v. 107, n. 2, p. 253-260, 2010.

SPALDING, S. M.; AMENDOEIRA, M. R. R.; KLEIN, C. H.; RIBEIRO, L. C. Serological screening and toxoplasmosis exposure factors among pregnant women in South of Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, n.2, p. 173-177, 2005.

SPLENDRE, A (1909). On a new protozoan parasite of rabbits. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 2, p. 1-2, 2009.

SUBAUSTE, C. S.; WESSENDARP, M. CD40 Restrains in vivo growth of *Toxoplasma gondii* independently of gamma interferon. **Infection and Immunity**, v. 74, n. 3, p. 1573–1579, 2006.

TENTER, A.; HECKEROTH, A. R.; WEISS, L. M. *Toxoplasma gondii*: animals to humans. **International Journal for Parasitology**, v. 30, n. 12-13, p. 1217-1258, 2000.

TENTER, Astrid M. *Toxoplasma gondii* in animals used for human consumption. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 2, p. 364-369, 2009.

TOUAHRI, T.; PULIK, M.; FEZOUI, H.; GENET, P.; LIONNET, F.; LOUVEL, D. Toxoplasmic encephalitis in a non-HIV patient with follicular lymphoma. **International Journal of Hematology**, v. 75, n. 1, p. 111-112, 2002.

WEISS, L. M.; DUBEY, J.P. Toxoplasmosis: A history of clinical observations. **International Journal for Parasitology**, v. 39, n. 8, p. 895-901, 2009.

XAVIER, Graciela Augusto. **Avaliação soropidemiológica de *Toxoplasma gondii* em pacientes HIV positivos em Pelotas, sul do Brasil**. 2009. 86f. Dissertação (Mestrado em Parasitologia) – Programa de Pós Graduação em Parasitologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

XIAO, Y.; YIN, J.; JIANG, N.; XIANG, M.; HAO, L.; LU, H.; SANG, H.; LIU, X.; XU, H.; ANKARKLEV, J.; LINDH, J.; CHEN, Q. Seroepidemiology of human *Toxoplasma gondii* infection in China. **BMC Infectious Diseases**, v. 10, n. 4, p. 1-5, 2010.

YAZAR, S.; DEMIRTAS, F.; YALÇIN, S.; YAMAN, O.; TOKGOZ, B.; UTAS, C.; SAHIN, I. Anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in haemodialysis patients with chronic renal failure. **Yonsei Medical Journal**, v. 44, n. 2, p. 288-292, 2003.

YAZAR, S.; YAMAN, O.; ESER, B.; ALTUNTAS, F.; KURNAZ, F.; SAHIN, I. Investigation of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in patients with neoplasia. **Journal of Medical Microbiology**, v.53, n. pt 12, p.1183-1186, 2004.

YUAN, Z.; GAO, S.; LIU, Q.; XIA, X.; LIU, X.; LIU, B.; HU, R. *Toxoplasma gondii* antibodies in câncer patients. **Cancer Letters**, v. 254, n. 1, p. 71-74, 2007.

ZAJDENWEBER, M.; MUCCIOLI, C.; JUNIOR BELFORT, R. Acometimento ocular em pacientes com AIDS e toxoplasmose do sistema nervoso central – antes e depois do HAART. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 68, n. 6, p. 773-775, 2005.

APÊNDICES

APÊNDICE A

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS INSTITUTO DE BIOLOGIA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PARASITOLOGIA

TERMO DE CONSCIENTIMENTO LIVRE, APÓS ESCLARECIMENTO

Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa realizada pela mestrandia em Parasitologia, pela Universidade Federal de Pelotas, Farmacêutica e Bioquímica, Jaqueline Radin, sobre “ESTUDO PROSPECTIVO DE TOXOPLASMOSE EM PACIENTES ONCOLÓGICOS EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO.”

Este estudo tem como objetivo investigar a importância da realização de exames laboratoriais para Toxoplasmose durante o período de realização da quimioterapia, pois se esta doença for diagnosticada precocemente poderão ser evitadas sérias complicações. Também será avaliado através do preenchimento de um questionário epidemiológico respondido pelo paciente, a associação da Toxoplasmose com fatores relacionados ao câncer. Esta pesquisa está sendo realizada sob a orientação do Prof. Dr. Claudiomar Soares Brod e co-orientação da Prof^a. Dr^a. Cláudia Pinho Hartleben.

Você receberá os resultados dos exames e poderá obter todas as informações que quiser. A sua participação será voluntária e poderá desistir a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento. Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Terá a segurança de não ser identificado (a) e que serão mantidos todos os preceitos éticos e legais após o término do trabalho.

Pelotas ____/____/____

Assinatura do voluntário

Assinatura da pesquisadora

Assinatura do orientador

APÊNDICE B

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS INSTITUTO DE BIOLOGIA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PARASITOLOGIA

QUESTIONÁRIO EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO

Número:		NUM:
Nome:		NOME
Endereço:		END
Cidade:		CID
Sexo:	1. Masculino 2. Feminino	SEXO
Data de Nascimento:	Idade:	IDADE
Raça:	1. Branca 2. Negra	RAÇA
<u>Fatores epidemiológicos e clínicos</u>		
1. Tipo de Neoplasia:		TN:
	1. Mama	
	2. Pulmão	
	3. Esôfago	
	4. Estômago	
	5. Cólon	
	6. Reto	
	7. Colo de Útero	
	8. Linfoma	
2. Possui metástase?	1. Sim 2. Não	MET:
3. Já ouviu falar em toxoplasmose?	1. Sim 2. Não	OUVTOXO:
4. Já realizou exame para toxoplasmose?	1. Sim 2. Não	EXTOXO:
5. Médico:		MEDICO
6. Já realizou cirurgia para retirada do tumor?	1. Sim 2. Não	CIRURGIA:
7. Tipo de quimioterapia realizada?	1. Neoadjuvante 2. Adjuvante 3. Paliativa	TIPOQUIMIO:
8. Faz quimioterapia concomitante com a radioterapia?	1. Sim 2. Não	QCONCR:
9. Intervalo entre os ciclos:		ICICLO

ANEXOS

ANEXO A**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
INSTITUTO DE BIOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PARASITOLOGIA**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF. 124/09

Pelotas, 07 de dezembro de 2009.

Ilmo. Sr.
Prof. Dr. Claudiomar Soares Brod

Projeto: "Estudo Prospectivo de Toxoplasmose em Pacientes Oncológicos em Tratamento Quimioterápico".

Prezado Pesquisador;

Vimos, por meio deste, informá-lo que o projeto supracitado foi analisado e **APROVADO**, por esse Comitê, em reunião de 26 de novembro de 2009, quanto às questões éticas e metodológicas, incluindo o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com a Resolução 196/96 do CNS.

Assinatura manuscrita em tinta preta, legível como Patrícia Abrantes Duval.

Patrícia Abrantes Duval
Coordenadora do CEP/FAMED/UFPEL

ANEXO B
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
INSTITUTO DE BIOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PARASITOLOGIA

TOXOPLASMOSE

O *Toxoplasma gondii* é o agente causador da Toxoplasmose, uma zoonose de distribuição geográfica mundial, que apresenta alta prevalência, podendo atingir mais de 60% da população em determinados países. A forma mais grave desta doença é encontrada em crianças recém nascidas, portanto vem apresentando quadro grave de evolução em indivíduos com o sistema imunológico gravemente comprometido.

A Toxoplasmose não é transmitida de pessoa para pessoa, exceto nos casos de transmissão congênita (mãe para filho), transfusão de sangue e transplante de órgãos. O ser humano adquire a infecção por três vias principais:

Transmissão por alimentos

- Ingestão de carne mal cozida contaminada;
- Ingestão accidental por não lavar bem as mãos, após manusear um alimento contaminado;
- Ingestão de algum alimento que foi contaminado com facas, utensílios, tábuas de corte ou outros alimentos, que tiveram contato com carne crua contaminada.

Transmissão de animais para humanos

Os gatos têm um papel importante na disseminação da Toxoplasmose. O parasito é transmitido através das fezes do gato na forma de oocistos.



A infecção pode ocorrer através da:

- Ingestão accidental de oocistos, após limpeza de caixas de areia contendo fezes contaminadas;
- Ingestão accidental de oocistos depois de tocar ou ingerir qualquer coisa que tenha entrado em contato com as fezes de um gato infectado;
- Ingestão accidental de oocistos presentes no solo contaminado;
- Beber água contaminada.

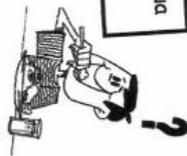
Transmissão congênita

A transmissão para um feto em desenvolvimento pode ocorrer se a mãe adquirir a infecção durante a gravidez. A mãe pode não apresentar sintomas, mas podem ocorrer graves consequências para o feto. A mulher que já foi infectada anteriormente, não há risco de produzir infecção congênita.



MEDIDAS DE PREVENÇÃO DA TOXOPLASMOSE

Não comer carne crua
ou mal cozida



Lavar bem as frutas e verduras
antes de comer



Beber água filtrada ou
fervida



Lavar a mãos antes e depois
de manusear com alimentos



Ao mexer com a terra ou
caixa de areia lave bem as
mãos ou use luvas

