

Ana Rita Ferreira da Silva

***Toxoplasma gondii*: Epidemiologia em Portugal e na Europa**

Escola Superior de Saúde Fernando Pessoa

Porto, 2022



Ana Rita Ferreira da Silva

***Toxoplasma gondii*: Epidemiologia em Portugal e na Europa**

Escola Superior de Saúde Fernando Pessoa

Porto, 2022

Ana Rita Ferreira da Silva

***Toxoplasma gondii*: Epidemiologia em Portugal e na Europa**

Trabalho apresentado à Escola Superior de Saúde

Fernando Pessoa como parte dos requisitos

para a obtenção da licenciatura em Análises

Clínicas e Saúde Pública

---

Ana Rita Ferreira da Silva

## **RESUMO:**

**Objetivos gerais:** Revisão a nível taxonómico, ciclo de vida e modo de transmissão de *Toxoplasma gondii*. Como pode ser feito o diagnóstico, quais as formas de tratamento e como prevenir a infeção.

**Objetivos específicos:** Prevalência da toxoplasmose nos últimos anos em Portugal e na Europa.

**Material e Métodos:** Pesquisa de artigos científicos relacionados com o tema, onde foram incluídos os artigos que apresentavam como amostragem mulheres em idade fértil, toxoplasmose congénita e indivíduos imunocomprometidos, em Portugal e Europa. Pesquisa dos relatórios mais recentes de infeção.

**Descrição:** A toxoplasmose é uma doença que ainda provoca muitos casos de infeção nos dias de hoje tanto em Portugal como na Europa. A população que deve ter mais atenção no que toca a esta infeção são as mulheres em idade fértil e os indivíduos imunocomprometidos (prevenção). O diagnóstico feito no princípio da infeção e posterior início do tratamento é o padrão-chave para travar a infeção.

**Palavras-chave:** *Toxoplasma gondii*, epidemiologia, seroprevalência, Portugal, Europa, mulheres em idade fértil, toxoplasmose congénita

**ABSTRACT:**

**General objectives:** Taxonomic review, life cycle and mode of transmission of *Toxoplasma gondii*. How the diagnosis can be made, what forms of treatment and how to prevent infection.

**Specific objectives:** Prevalence of toxoplasmosis in recent years in Portugal and Europe.

**Material and Methods:** Research of scientific articles related to the topic. Articles that presented as samples women of childbearing age, congenital toxoplasmosis, immunocompromised individuals in Portugal and Europe were included. Search for the most recent infection reports.

**Description:** Toxoplasmosis is a disease that still causes many cases of infection today both in Portugal and in Europe. The population that should pay more attention to this infection are women of childbearing age and immunocompromised individuals (prevention). The diagnosis made at the beginning of the infection and subsequent initiation of treatment is the key pattern to stop the infection.

**Keywords:** *Toxoplasma gondii*, epidemiology, seroprevalence, Portugal, Europe, women of childbearing age, congenital toxoplasmosis

## **DEDICATÓRIAS**

É com muito orgulho que dedico este trabalho aos meus pais, por todos os esforços e sacrifícios que fizeram para que a chegada deste dia fosse possível.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, pela confiança depositada em mim, por me apoiarem sempre e ouvirem os meus desabafos quando as coisas corriam menos bem e por todas as palavras de carinho e apoio que têm a dizer. Sou o que sou graças a eles.

Às minhas amigas Jéssica e Diana que me apoiaram e ajudaram sempre em tudo o que precisei e acreditaram sempre que conseguiria concluir esta etapa.

Ao Edi e à Filipa que foram os meus grandes companheiros de viagem durante estes quatro anos, pela amizade, pelo carinho e pela preocupação e atenção que sempre tiveram por mim.

Por último, mas com igual importância à minha orientadora a Professora Doutora Fátima Cerqueira, por ser uma excelente professora demonstrando sempre preocupação pelos seus alunos, pelos conselhos transmitidos no sentido de melhorar este trabalho, pelo interesse demonstrado em ajudar e pela atenção e dedicação prestadas. O meu muito obrigada a uma grande profissional que é sem dúvida um exemplo de profissionalismo a seguir.

## ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS .....	VI (6)
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VII (7)
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	VIII (8)
ÍNDICE DE ACRÓNIMOS, SIGLAS E ABREVIATURAS .....	9
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 <i>Toxoplasma gondii</i> – Taxonomia .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Ciclo de vida .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2.1 Formas infetantes .....</b>	<b>2</b>
<b>1.2.2 Transmissão .....</b>	<b>3</b>
<b>1.3 DIAGNÓSTICO .....</b>	<b>4</b>
<b>1.3.1 Microscopia .....</b>	<b>4</b>
<b>1.3.2 Exames sorológicos.....</b>	<b>4</b>
<b>1.3.2.1 ELISA Indireto .....</b>	<b>5</b>
<b>1.3.2.2 ELISA Sanduíche .....</b>	<b>5</b>
<b>1.3.2.3 Teste do corante.....</b>	<b>6</b>
<b>1.3.3 Técnicas moleculares .....</b>	<b>6</b>
<b>1.4 TRATAMENTO .....</b>	<b>7</b>
<b>1.4.1 Tratamento da toxoplasmose durante a gravidez .....</b>	<b>7</b>
<b>1.4.2 Tratamento da toxoplasmose em indivíduos imunocomprometidos .</b>	<b>7</b>
<b>1.5 PREVENÇÃO.....</b>	<b>7</b>
<b>2. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>8</b>
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>3.1 Estudos de seropositividade .....</b>	<b>12</b>
<b>4. CONCLUSÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>5. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>16</b>
<b>6. ANEXOS.....</b>	<b>18</b>
<b>6.1 Seropositividade em mulheres.....</b>	<b>19</b>

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Seropositividade em mulheres..... 19

Tabela 2: Seropositividade em homens ..... 19

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Esquema taxonómico (Souza & Belfort, 2014) .....	1
Figura 2: Endodiogenia (CDC / Dr.Alexander Sulzer) .....	2
Figura 3: Ciclo de vida - Toxoplasma gondii .....	3
Figura 4:Exames de diagnóstico de toxoplasmose de acordo com o paciente (Robert- Gangneux F & Dardé ML 2012) .....	5
Figura 5: Ilustração ELISA indireto e ELISA sanduíche ( <a href="https://www.hhub.com.br/noticias/metodo-elisa">https://www.hhub.com.br/noticias/metodo-elisa</a> ) .....	5

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Países pertencentes à União Europeia:e as suas percentagens de casos reportados.....	5
Gráfico 2A: Países que apresentaram dados todos os anos (2014-2019) com número de casos >6 por ano.....	5
Gráfico 2B: Países que apresentaram dados todos os anos (2014-2019) com número de casos <6 por ano .....	6
Gráfico 3: Número de casos de Toxoplasmose Congénita em Portugal em crianças com <1ano.....	6
Gráfico 4: Percentagens de casos positivos e negativos nos recém-nascidos (Andrade JV et al,2016).....	7
Gráfico 5: Percentagem da transmissão vertical em cada trimestre de gravidez (Andrade JV et al, 2016).....	7
Gráfico 6: Seronegatividade e seropositividade em doadores de sangue (Rodrigues FT et al, 2020).....	9
Gráfico 7: N° de casos de infeção em 4 regiões de Portugal durante 3 décadas (Gargaté MJ et al, 2016).....	10

## **ÍNDICE DE ACRÓNIMOS, SIGLAS E ABREVIATURAS**

DGS – Direção Geral de Saúde

DNA – Ácido desoxirribonucleico (*Deoxyribonucleic acid*)

ECDC – Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças (*European Centre for Disease Prevention and Control*)

ELISA – Enzyme Linked Immunosorbent Assay

LVT – Lisboa e Vale do Tejo

PCR – Polymerase Chain Reaction

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

## 1. INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma doença que pode colocar vidas em risco. É de grande relevância ser abordada, sendo pertinente realizar uma revisão bibliográfica dos estudos e dados relativos aos últimos anos. Esta revisão vai permitir ter uma visão geral dos casos de infecção a nível europeu, mostrando assim se os diversos países, com o atual conhecimento que existe sobre a toxoplasmose, conseguiram proteger as suas populações informando-as de todos os problemas que esta doença pode causar e como a podem prevenir.

### 1.1 *Toxoplasma gondii* – Taxonomia

*Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), parasita que pertence à família Sarcocystidae (Figura 1), é um protozoário intracelular obrigatório (Souza & Belfort, 2014; Kochanowsky & Koshy, 2018). O termo *Toxoplasma* vem do grego *toxon* (arco) e *plasma* (molde) devido à sua morfologia arqueada (Figura 2A). Por sua vez o termo *gondii* é referente aos roedores africanos, os *gundi*, onde foi observado por Nicolle & Manceaux em 1909, um protozoário que causava infecção disseminada e fatal. Os seus descobridores criaram o género *Toxoplasma* onde apenas existe uma espécie, *T. gondii* (Souza & Belfort, 2014).

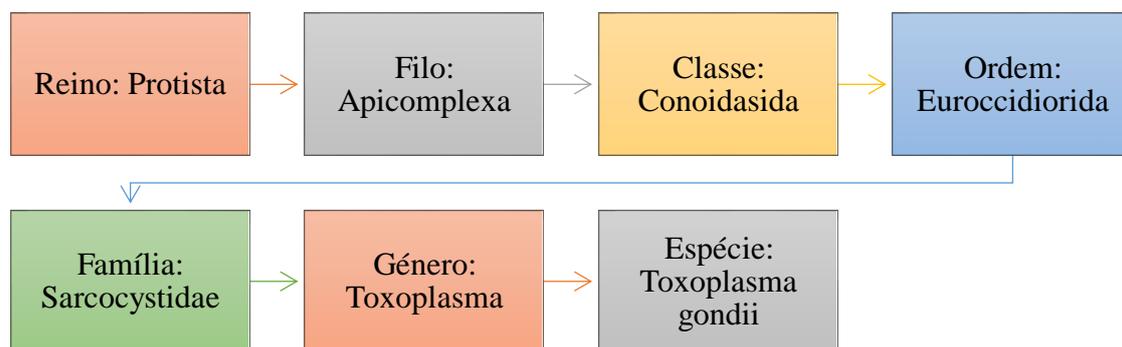


Figura 1: Esquema taxonómico (adaptado de Souza & Belfort, 2014)

### 1.2 Ciclo de vida

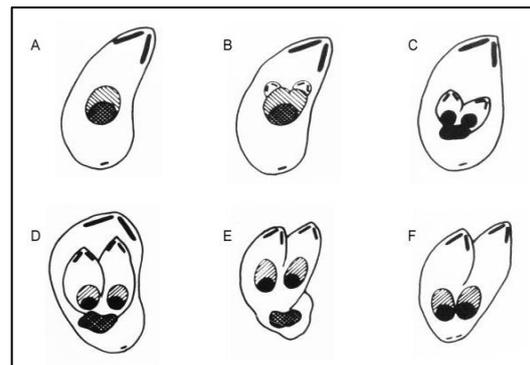
*Toxoplasma gondii* é um parasita heteroxénico ou seja, durante o ciclo de vida (Figura 3) tem mais do que um hospedeiro (Souza & Belfort, 2014). O ciclo de vida deste parasita tem as duas fases: sexuada e assexuada (Kochanowsky & Koshy, 2018). A fase sexuada ocorre apenas nos gatos (hospedeiros definitivos) onde *T. gondii* vai diferenciar-se em gametócitos feminino e masculino permitindo assim a reprodução sexuada, que

ocorre no epitélio intestinal do hospedeiro definitivo (Kochanowsky & Koshy, 2018). Já a fase assexuada pode ocorrer em humanos ou outros animais de sangue quente (aves e mamíferos) e estes são chamados de hospedeiros intermediários (Souza & Belfort, 2014). Para se realizar a reprodução assexuada vai haver a formação de duas células-filha dentro da célula mãe, que vai ser consumida durante o processo originando dois parasitas independentes (Souza & Belfort, 2014; Kochanowsky & Koshy, 2018). Este processo é denominado de endodiogenia (Figura 2).

### 1.2.1 Formas infetantes

As formas infetantes do parasita são taquizoítos, cistos teciduais e oocistos esporulados (Souza & Belfort, 2014; Kochanowsky & Koshy, 2018).

Os taquizoítos são responsáveis pela fase aguda da infecção e a sua reprodução ocorre por endodiogenia, ou seja, reprodução assexuada (Souza & Belfort, 2014). É uma forma infetante com replicação muito rápida, dentro dos vários tipos celulares dos hospedeiros intermediários, sendo que nos hospedeiros definitivos a sua multiplicação é nas células epiteliais não intestinais (Souza & Belfort, 2014). A sua rápida replicação vai fazer com que haja a disseminação por todo o hospedeiro e é para onde a resposta imunológica está mais direcionada (Kochanowsky & Koshy, 2018).



A – *T. gondii*

B – O núcleo começa a mudar e torna-se concêntrico, de onde saem duas partes salientes em forma de cone (conoides)

C – O desenvolvimento dos conoides leva à separação do núcleo em dois.

D – Crescimento das células-filha no interior da célula-mãe

E e F – As células-filha estão completamente formadas e dividem-se englobando a célula-mãe e tornam-se formas parasitárias independentes de *T.gondii*.

Figura 2: Endodiogenia (CDC / Dr.Alexander Sulzer)

Nos tecidos os taquizoítos vão dar origem aos bradizoítos que são formas infetantes de multiplicação lenta (Kochanowsky & Koshy, 2018). A sua diferenciação em bradizoíto vai levar ao desenvolvimento de cistos teciduais, que são indicativos de uma infecção crónica (Souza & Belfort, 2014). Os cistos contêm no seu interior muitos bradizoítos que evitam a resposta imunológica permitindo assim que o parasita estabeleça uma infecção prolongada, podendo durar a vida toda do hospedeiro (Kochanowsky & Koshy, 2018). Os cistos teciduais desenvolvem-se com maior frequência no tecido

muscular e nervoso (cérebro), músculo esquelético e cardíaco e olhos, podendo também formar-se com menor frequência noutros órgãos como pulmões, rins e fígado (Souza & Belfort, 2014; Kochanowsky & Koshy, 2018).

Por último, os oocistos são formados no epitélio intestinal do gato por reprodução sexuada e vão ser eliminados nas fezes, sendo que nesta altura são imaturos. Ao entrarem em contacto com o meio ambiente e com as condições adequadas de humidade e temperatura, os oocistos vão esporular. Normalmente este processo de maturação demora entre 1 a 5 dias desde o momento que os oocistos são eliminados. Os oocistos esporulados são agora considerados formas infetantes do parasita sendo que infetam tanto os hospedeiros definitivos como os intermediários (Souza & Belfort, 2014).

### 1.2.2 Transmissão

A transmissão de *T. gondii* pode acontecer pela ingestão de alimentos que contêm cistos teciduais ou oocistos, como a carne crua ou mal cozinhada, frutas e legumes mal lavados e água não tratada, ou pela inalação/ingestão de oocistos esporulados que foram eliminados pelo hospedeiro definitivo nas fezes (Souza & Belfort, 2014; Kochanowsky & Koshy, 2018). Também pode ocorrer transmissão vertical, em que os taquizoítos atravessam a placenta (Toxoplasmose congénita), e transmissão através de transfusão sanguínea ou transplante de órgãos (Souza & Belfort, 2014).

A infeção congénita resulta de uma infeção primária materna que é adquirida durante a gestação e as consequências para o feto dependem do estado em que a gravidez

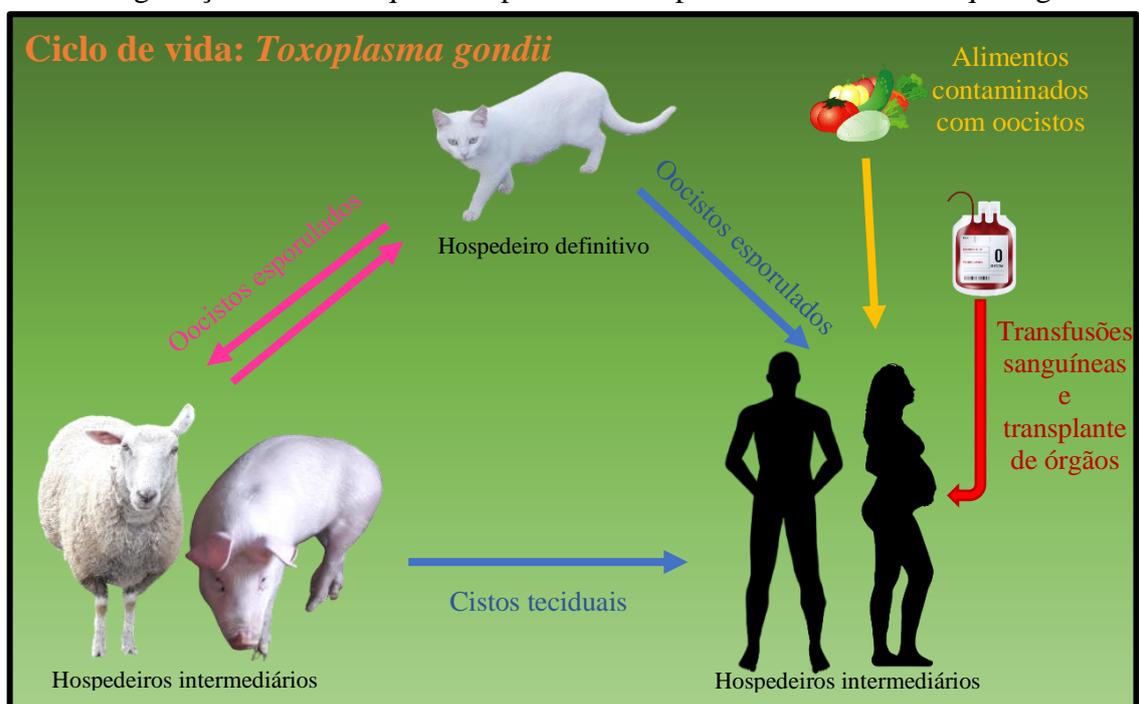


Figura 3: Ciclo de vida - *Toxoplasma gondii*

se encontra (em que trimestre). A placenta tem como uma das funções proteger o feto de infecções e por ainda ser pouco permeável no 1º trimestre a transmissão acontece em 10 a 25 % dos casos (Andrade JV et al, 2016; Robert-Gangneux F & Dardé ML, 2012). À medida que a gravidez vai avançando a placenta vai ficando mais permeável e no terceiro trimestre a transmissão ocorre em 60 a 70% dos casos. Nesta altura os neonatos infetados normalmente são assintomáticos ou têm manifestações clínicas leves. Quando a transmissão ocorre no 1º trimestre as consequências podem ser desastrosas podendo levar a malformações severas ou até mesmo ao aborto (Andrade JV et al, 2016; Robert-Gangneux F & Dardé ML, 2012).

### **1.3 DIAGNÓSTICO**

#### **1.3.1 Microscopia**

A toxoplasmose pode ser diagnosticada através da microscopia onde vai ser detetado *T. gondii* em amostras de água, fecais, ambientais e de tecidos (Liu Q et al, 2015). Em grandes volumes de amostras de oocistos nas fezes, na água e no ambiente, as amostras podem ser filtradas ou centrifugadas para melhorar a análise. Os cistos teciduais são corados para distinguir os parasitas pela coloração com Giemsa e hematoxilina e eosina. Com estes métodos é possível a obtenção de resultados fiáveis, mas uma vez que são demorados, normalmente são mais utilizados para o diagnóstico da toxoplasmose os exames sorológicos (Liu Q et al, 2015).

#### **1.3.2 Exames sorológicos**

Estes exames são usados para detetar diferentes classes de anticorpos ou antigénios. Os anticorpos IgA são os primeiros a ser produzidos e podem persistir por vários meses, sendo considerados marcadores da infeção aguda (Liu Q et al, 2015). Os anticorpos IgM são detetados cerca de uma semana após a infeção, atingem o seu pico máximo (quantidade máxima) após cerca de um mês e, a partir daí, o seu título começa a decrescer. Por volta dos seis meses após a infeção deixam de ser detetados (Robert-Gangneux F & Dardé ML, 2012). Os anticorpos IgG indicam uma infeção que já não é muito recente, atingem o seu pico máximo 2-3 meses após o seu aparecimento e vão diminuindo, permanecendo por toda a vida no organismo em quantidades residuais (Robert-Gangneux F & Dardé ML, 2012). Os exames sorológicos são utilizados para diagnosticar a infeção, nomeadamente em mulheres grávidas, fetos, recém-nascidos, transplantados e imunocomprometidos (figura 4). Existem várias técnicas que podem ser

<p>▶ Mulheres grávidas, pacientes transplantados</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecção primária</li> <li>• Diagnóstico: sorologia</li> <li>• Detecção IgA, detecção IgM/IgG (ELISA), teste do corante</li> <li>• Amostra: soro</li> </ul>
<p>▶ Fetos / recém-nascidos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecção primária materna</li> <li>• Diagnóstico: Testes pré-natais baseados na detecção do parasita / Detecção do parasita e sorologia</li> <li>• Detecção: PCR / PCR e detecção IgM, IgA, IgG</li> <li>• Amostras: líquido amniótico / sangue do cordão umbilical, soro do recém-nascido</li> </ul>
<p>▶ Pacientes imunocomprometidos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxoplasmose disseminada ou cerebral</li> <li>• Diagnóstico: detecção do parasita</li> <li>• Detecção: PCR, culturas celulares e histologia</li> <li>• Amostras: sangue, líquido cefalorraquidiano, amostras de tecidos</li> </ul>

Figura 4: Exames de diagnóstico de toxoplasmose de acordo com o paciente (Robert-Gangneux F & Dardé ML 2012)

utilizadas na detecção dos anticorpos. Uma das mais usadas é a ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) e foram desenvolvidos dois tipos para a detecção dos antígenos ou anticorpos do *T. gondii*, que são ELISA indireto e ELISA sanduíche (Liu Q et al, 2015).

### 1.3.2.1 ELISA Indireto

A fase sólida está revestida com antígenos e ao ser adicionada a amostra com anticorpos específicos vai haver formação de um complexo antígeno-anticorpo. A este complexo é possível a ligação de um anticorpo secundário, ligado a uma enzima. O substrato vai ser modificado pela enzima originando uma reação de cor que vai permitir avaliar a reação (Figura 5) ((Liu Q et al, 2015).

### 1.3.2.2 ELISA Sanduíche

No ELISA sanduíche (Figura 5) a fase sólida está revestida por anticorpos de captura e ao ser adicionada a amostra os antígenos específicos vão-se ligar formando um complexo antígeno-anticorpo. Este complexo vai ser detetado pelo anticorpo de detecção que está ligado a uma enzima. Para a avaliação da



Figura 5: Ilustração ELISA indireto e ELISA sanduíche (<https://www.hhub.com.br/noticias/metodo-elisa>)

reação acontece o mesmo procedimento que no ELISA indireto, a enzima vai modificar o substrato originando o aparecimento de um composto corado (Liu Q et al, 2015).

### **1.3.2.3 Teste do corante**

Este teste (Figura 4) é também um exame sorológico, aliás foi desenvolvido em 1948 por Sabin e Feldman e ainda é considerado como padrão de ouro do diagnóstico (Liu Q et al, 2015). Este procedimento utiliza os parasitas vivos (taquizoítos) e soro humano saudável como fator acessório (Liu Q et al, 2015). Os anticorpos presentes no soro vão neutralizar os taquizoítos vivos e o corante (azul de metileno) não entrará no parasita. O azul de metileno é um corante vital, ou seja, só penetra em células vivas. Se não houver anticorpos no soro o parasita vai capturar o corante ficando assim com uma cor azulada (Souza & Belfort, 2014). A desvantagem deste teste é a utilização de parasitas vivos que são preparados em culturas celulares ou retirados de animais, sendo necessário uma manutenção rigorosa. Por esse motivo normalmente este teste só é realizado em laboratórios de referência e pesquisa (Souza & Belfort, 2014; Liu Q et al, 2015).

### **1.3.3 Técnicas moleculares**

As técnicas moleculares não detetam a presença de antígenos ou anticorpos, mas sim a presença de ácidos nucleicos na amostra. Um dos métodos utilizados é a PCR (*Polymerase Chain Reaction*).

Este método deteta e quantifica a infecção mesmo em amostras com baixa carga parasitária, sendo bastante mais sensível que outras técnicas moleculares. Para além da detecção e quantificação, esta técnica também vai fazer a amplificação do DNA (ácido desoxirribonucleico). Para isso são utilizados primers, que são um segmento de DNA com bases complementares a uma sequência de DNA do parasita (sequência-alvo), neste caso do *T. gondii* e a DNA polimerase (enzima). A amplificação tem três etapas (Figura 7): (i) desnaturação da dupla hélice de DNA por ação do calor; (ii) hibridização onde há a junção do primer à sequência de DNA a ser amplificada; (iii) duplicação da sequência alvo por ação da DNA polimerase (Souza & Belfort, 2014). Os ciclos são realizados a diferentes temperaturas e se a sequência alvo for detetada o teste é positivo.

O PCR também pode ser utilizado para avaliar a progressão da infecção e a eficácia do tratamento estimando qual a intensidade da infecção por *T. gondii* (Liu Q et al, 2015).

## **1.4 TRATAMENTO**

### **1.4.1 Tratamento da toxoplasmose durante a gravidez**

Após uma infecção primária por parte da mãe existe o risco de haver transmissão vertical, podendo originar toxoplasmose congênita. No sentido de o evitar é feito um tratamento pré-natal em que é administrado à mãe espiramicina. Nesta altura devem ser realizadas amniocentese e ultrassonografia fetal para se descartar a infecção fetal (Dunay IR et al, 2018).

Se a infecção materna for detetada mais à frente na gravidez o tratamento a ser feito é pirimetamina + sulfadiazina + ácido folínico. No caso de o feto estar infetado (PCR positivo a partir do líquido amniótico) deve continuar-se a terapêutica até ao parto. Se porventura o feto não estiver infetado a medicação pode continuar até ao parto alternando mensalmente com espiramicina para proteção do feto (Dunay IR et al, 2018).

No momento do nascimento, se o recém-nascido tem infecção congénita, deve fazer o tratamento de pirimetamina + sulfadiazina + ácido folínico durante o seu primeiro ano de vida para reduzir sequelas oculares e neurológicas (Dunay IR et al, 2018; Souza & Belfort, 2014). As crianças em tratamento devem realizar análises com regularidade: hemograma (mielotoxicidade induzida pelos medicamentos utilizados); exames bioquímicos (ureia, creatinina e transaminases); e exames à urina (o uso de sulfadiazina pode provocar proteinúria e presença de cristais na urina) (Souza & Belfort, 2014).

### **1.4.2 Tratamento da toxoplasmose em indivíduos imunocomprometidos**

A terapêutica utilizada nos indivíduos imunodeprimidos é pirimetamina + sulfadiazina + ácido folínico, sendo que a dosagem deve ser ajustada em função do peso corporal de cada indivíduo. Devem ser monitorizados regularmente no que respeita a função hepática, função renal e hemograma. Também devem manter uma hidratação adequada para prevenir danos renais (cristais na urina) (Dunay IR et al, 2018). Para indivíduos que são intolerantes a derivados de sulfadiazina é utilizado como tratamento alternativo pirimetamina + clindamicina + ácido folínico. No caso de os indivíduos terem restrições ao uso de medicação por via oral é utilizado sulfametoxazol-trimetoprim por via endovenosa (Souza & Belfort, 2014).

## **1.5 PREVENÇÃO**

Para a prevenção da toxoplasmose congénita são utilizadas estratégias como a

identificação das mulheres que são suscetíveis à infecção e a limitação do risco de contaminação durante a gravidez (prevenção primária); identificação da infecção durante a gravidez, evitando ou limitando a transmissão vertical pelo tratamento da grávida (prevenção secundária); realização do diagnóstico fetal e tratamento do feto se positivo, e identificação, diagnóstico e tratamento dos recém-nascidos, mesmo que assintomáticos (prevenção terciária) (Souza & Belfort, 2014).

A prevenção primária é feita através de medidas higiénicas que devem ser aplicadas antes e durante a gravidez. Algumas dessas medidas são (Souza & Belfort, 2014):

- Evitar contacto com gatos;
- Não alimentar os gatos com carne crua e mantê-los bem alimentados para que não ingiram os animais que caçam;
- Trocar a caixa de areia diariamente para evitar a maturação dos oocistos (a grávida não o deve fazer);
- Lavar abundantemente com água corrente legumes, verduras e frutas antes de os consumir crus;
- Ao fazer jardinagem, limpeza do quintal ou outras situações que envolvam o contacto com terra é imprescindível a utilização de luvas e máscara;
- Não ingerir carne crua ou mal cozinhada;
- A congelação da carne permite diminuir a infecciosidade dos oocistos;
- Não ter contacto com fontes de água não tratada (rios, lagos) (Souza & Belfort, 2014).

A prevenção nos indivíduos não infetados que são imunocomprometidos é semelhante à prevenção primária das grávidas. Devem evitar o contacto com gatos, com o solo e as caixas de areia que podem estar contaminadas, evitar o consumo de alimentos crus, principalmente carnes onde os cistos teciduais se encontram viáveis, e ter uma higiene cuidadosa de alimentos e água (Souza & Belfort, 2014).

## **2. MATERIAL E MÉTODOS**

Realização de uma pesquisa bibliográfica para, com base nos dados presentes na bibliografia, dar a conhecer o estado atual da infecção por *T. gondii* em Portugal e na Europa.

Foi feita uma pesquisa de estudos de revisão nas bases de dados Pubmed, Google scholar e Science Direct. Foram incluídos os estudos cuja amostragem eram mulheres em idade fértil, mulheres grávidas, recém-nascidos, dadores de sangue e indivíduos

imunocomprometidos no norte, centro e sul de Portugal e Europa. Também foram pesquisados os relatórios mais recentes de infeção de toxoplasmose congénita e toxoplasmose cerebral na Direção geral da Saúde (DGS) e no Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças (ECDC).

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A toxoplasmose é uma doença de declaração obrigatória em Portugal e por isso tem sido monitorizada ao longo dos anos. Contudo, não são conhecidos casos reportados desde 2018 no caso da toxoplasmose congénita e 2019 no caso da toxoplasmose cerebral.

Nos países pertencentes à União Europeia, a situação é diferente da encontrada em Portugal, no que toca à toxoplasmose congénita, uma vez que há registos até 2019. Dos 28 países pertencentes à União Europeia (incluindo o Reino Unido, que deixou de fazer parte em 2020), alguns reportaram casos todos os anos, enquanto outros nunca reportaram (gráfico 1). Foram 19 países (aproximadamente 71%) que sempre reportaram, entre 2014 e 2019, mesmo em situações em que não havia casos. Destes 19, destacam-se 4 que são os países com maior número de casos por ano, superior a 6 casos por ano (gráfico 2A). São eles a Polónia, Reino Unido, França e Alemanha, sendo que França é o país com mais casos de infeção, tendo atingido um máximo de infeções em 2015 com 246 casos (Gráfico 2A) (EDCD – Annual Epidemiological report for 2018 /The European Union Health 2020 Zoonoses Report). Esta situação é deveras preocupante pois comparando com os restantes países o número de casos na França é muito superior. O

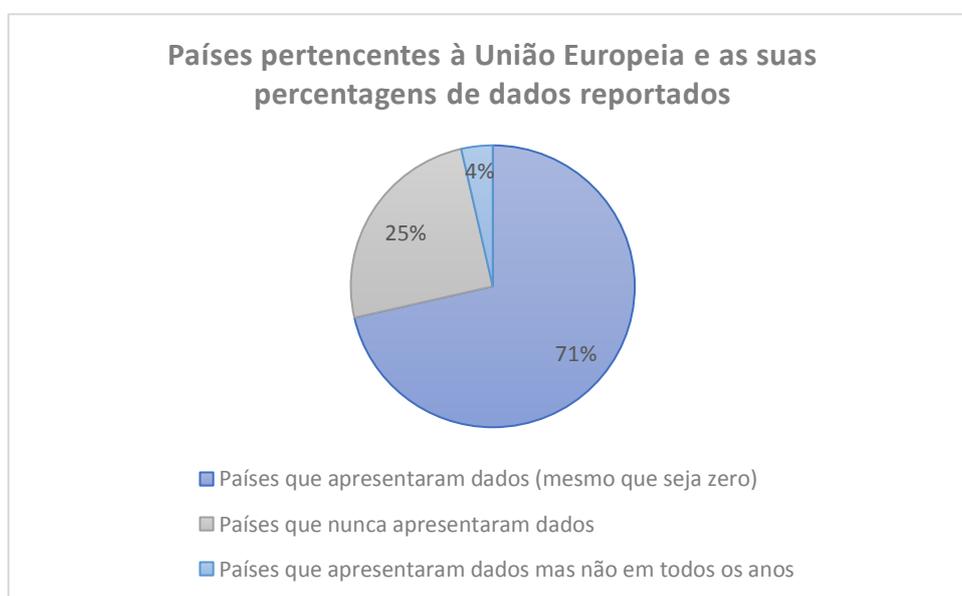


Gráfico 1: Países pertencentes à União Europeia: e as suas percentagens de casos reportados (dados obtidos de ECDC – Annual Epidemiological Report for 2018 / The European Union One Health 2020 Zoonoses Report)

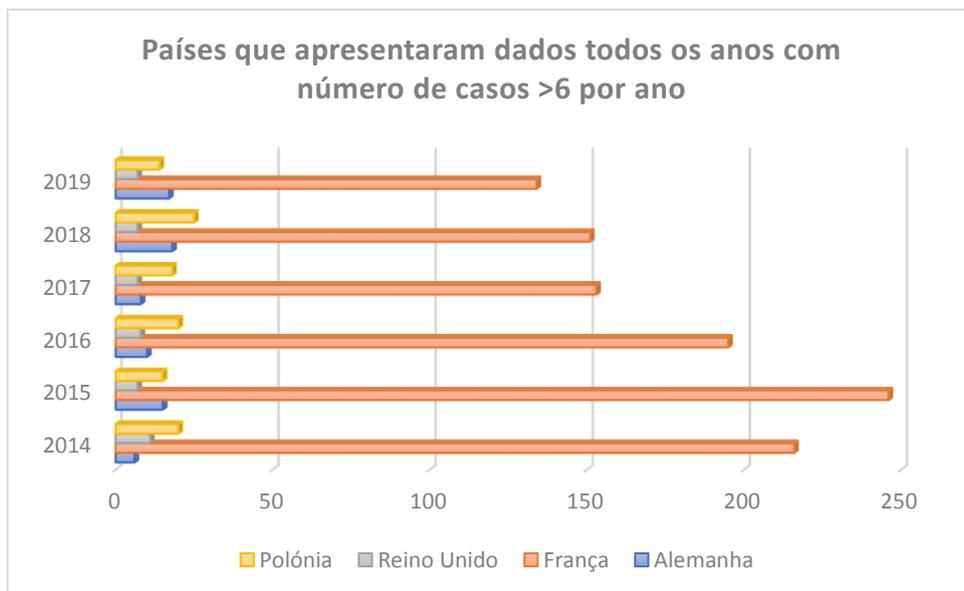


Gráfico 2A: Países que apresentaram dados todos os anos (2014-2019) com número de casos >6 por ano (dados obtidos de ECDC – Annual Epidemiological Report for 2018 / The European Union One Health 2020 Zoonoses Report)

máximo de infeções de toxoplasmose congénita na Polónia foi 25 casos em 2018, no

Reino Unido foi 11 em 2014 e na Alemanha foi 18 em 2018 (Gráfico 2A). E se compararmos com os países que tiveram registos inferiores a 6 casos por ano, ainda se evidencia mais a superioridade de casos na França (Gráfico 2B). Temos países com zero casos de infeção de 2014 a 2019 como é o caso de Chipre, Luxemburgo e Malta, entre 1-2 casos como a Bulgária, Croácia, Eslováquia, Estónia, Finlândia, Irlanda, Letónia, Lituânia e Roménia e entre 5-10 casos temos a Eslovénia, Espanha, Hungria e República Checa (Gráfico 2B).

Dos 28 países, 1 apresentou resultados, mas não em todos os anos sendo a sua percentagem aproximadamente de 4% (Gráfico 1). Esse país é a Grécia que começou a

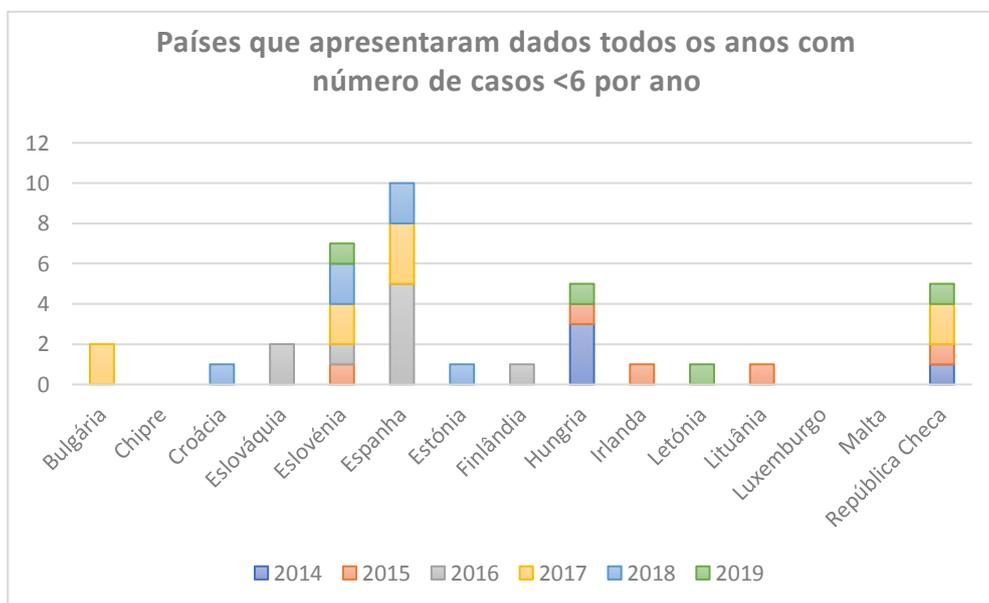


Gráfico 2B: Países que apresentaram dados todos os anos (2014-2019) com número de casos <6 por ano (dados obtidos de ECDC – Annual Epidemiological Report for 2018 / The European Union One Health 2020 Zoonoses Report) – as diferentes cores correspondem ao número de casos nos diferentes anos.

reportar o número de casos em 2017 sendo que tem zero casos de infeção até 2019 (ECDC – Annual Epidemiological report for 2018 / The European Union One Health 2020 Zoonoses Report).

Os restantes 7 países formam os 25% que não apresentaram dados em nenhum ano e são eles a Áustria, a Bélgica, Dinamarca, Itália, Holanda, Portugal e Suécia (Gráfico 1). A falta de dados destes países não nos permite ter uma visão completa dos casos de toxoplasmose congénita na União Europeia, mas, com os dados que temos, podemos concluir que existe um elevado número de casos, sendo o principal responsável por isso a França.

No que diz respeito a Portugal, de acordo com a fonte utilizada (ECDC – Annual Epidemiological report for 2018 / The European Union One Health 2020 Zoonoses Report) não há registos de dados, mas segundo a DGS existem casos reportados de 2016 a 2018 (Gráfico 3). Na região Norte verifica-se a existência de 3 casos em 2016-2017, onde 1 criança era do sexo feminino e 2 do sexo masculino. Já na região de Lisboa e Vale do Tejo (LVT) em 2017-2018 foram notificados 6 casos, 1 do sexo feminino e os restantes do sexo masculino. As crianças tinham idades inferiores a 1 ano. Pelos dados observados podemos concluir que entre 2016 e 2018 os indivíduos do sexo masculino foram os mais afetados pela infeção.

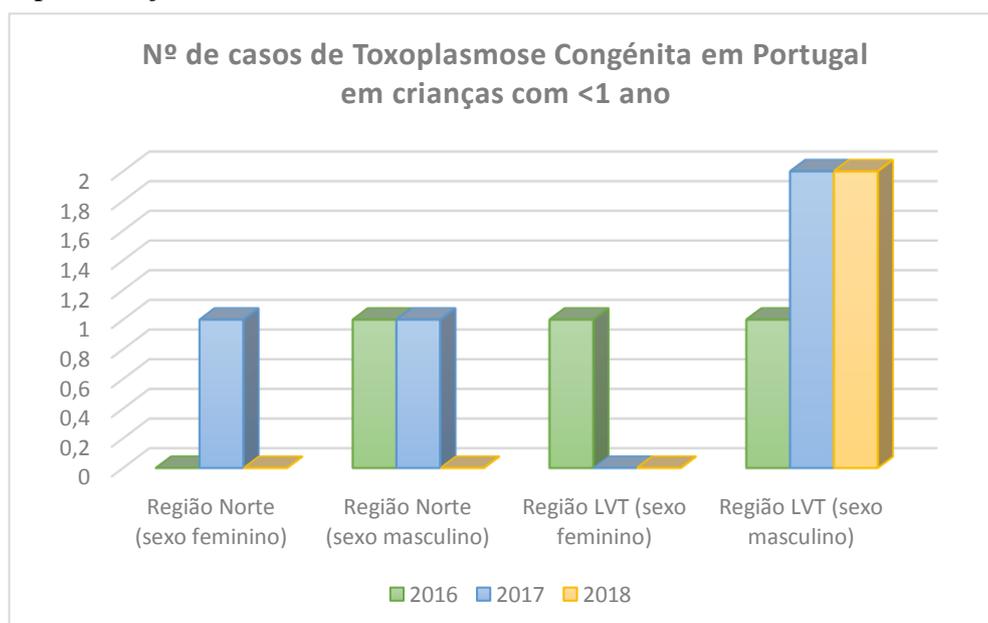


Gráfico 3: Número de casos de Toxoplasmose Congénita em Portugal em crianças com <1ano (dados obtidos de <https://dados.gov.pt/pt/datasets/doencas-de-declaracao-obrigatoria-1/>)

### 3.1 Estudos de seropositividade

Em Portugal foi realizado um estudo no centro do país onde participaram 89 recém-nascidos com risco de toxoplasmose congénita nascidos entre 2000 e 2015. Foram confirmados 22 casos positivos, cerca de 25% dos recém-nascidos (gráfico 4), onde 9 casos eram do sexo masculino e os restantes 13 eram do sexo feminino. A transmissão vertical ocorreu com maior frequência no 1º trimestre em comparação com o 2º e o 3º (gráfico 5). Consequentemente, cerca de 80% dos recém-nascidos apresentaram sintomas como calcificação intracraniana, hepatomegalia e/ou elevação das transaminases e retinocoroidite e os restantes 20% foram assintomáticos (Andrade JV

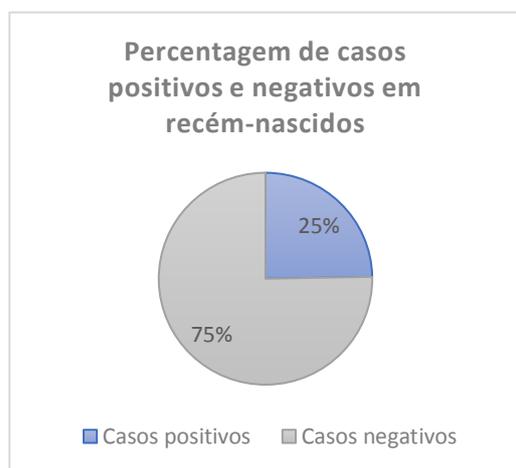


Gráfico 4: Percentagens de casos positivos e negativos nos recém-nascidos (Dados obtidos de Andrade JV et al, 2016)

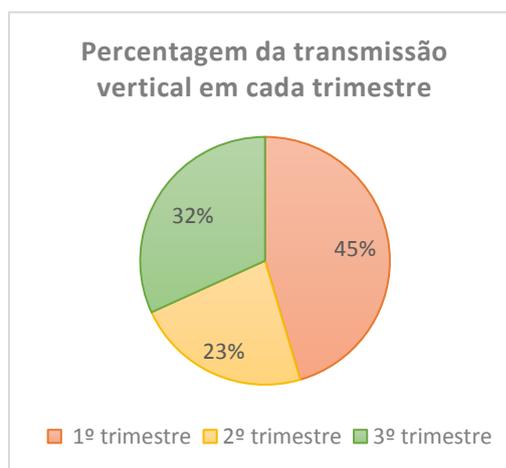


Gráfico 5: Percentagem da transmissão vertical em cada trimestre de gravidez (Dados obtidos de Andrade JV et al, 2016)

et al, 2016). Ao analisar os dados obtidos percebemos que é normal grande parte dos casos confirmados apresentarem sintomas, uma vez que a transmissão ocorreu no 1º trimestre em cerca de 45% dos recém-nascidos (gráfico 5) e nesta altura o feto ainda não tem condições de defesa que lhe permitam lutar contra a infeção. Para além disso as consequências poderão ser mais severas e devastadoras que os sintomas apresentados anteriormente, se a progenitora não começar o tratamento contra a infeção assim que seja diagnosticada. Ao contrário do que foi observado em Portugal entre 2016 e 2018, a infeção afetou com maior frequência indivíduos do sexo feminino.

Pelas consequências que a infeção congénita pode provocar aos fetos é de grande importância as mulheres serem testadas (presença dos anticorpos imunoglobulinas IgM e imunoglobulinas IgG), tanto as que já estão grávidas como as que estão em idade fértil, ou seja dos 15 aos 49 anos de idade (World Health Organization – Reproductive Health Indicators).

Através do estudo realizado em Portugal por Lopes AP e os seus colaboradores (tabela 1) verificamos que a percentagem de mulheres dos 15 aos 44 anos infetadas foi de

24%, com 94% dessas infecções a apresentarem somente anticorpos IgG, 4% ambos os anticorpos (IgG e IgM) e 2% só apresentavam anticorpos IgM. A presença de anticorpos IgM indica que a infecção está ativa e é recente. A seropositividade deste estudo é muito próxima da seropositividade de outro estudo, também realizado em Portugal por Lobo ML e os seus colaboradores, onde foram avaliadas mulheres grávidas e 22% dessas mulheres estavam infetadas (tabela 1). Destas infecções 50% apresentavam apenas anticorpos IgG e as restantes 50% tinham ambos os anticorpos. É de grande importância perceber que tipo de anticorpos a grávida apresenta, uma vez que a presença de anticorpos IgG é indicativo de uma infecção antiga e se houver transmissão vertical da infecção também é possível a passagem destes anticorpos para o feto permitindo assim a sua proteção (Lopes AP et al, 2011). Esta passagem de anticorpos só é possível no 3º trimestre de gestação devido à maior permeabilidade da placenta.

Para além da transmissão vertical, a toxoplasmose também pode ser transmitida através de transfusões de sangue. De acordo com as conclusões de Rodrigues FT e os seus colaboradores, o risco de transmissão da infecção por transfusão sanguínea é baixo, mas tendo em conta que *T. gondii* consegue sobreviver no sangue armazenado é de grande importância que os doadores de sangue sejam testados. Principalmente porque as transfusões de sangue podem ser necessárias para indivíduos imunocomprometidos,



Gráfico 6: Seronegatividade e seropositividade em doadores de sangue por região (dados obtidos de Rodrigues FT et al, 2020)

mulheres grávidas e recetores de transplantes de órgãos que são considerados grupos de risco para esta infecção (Rodrigues FT et al, 2020). Cerca de 41% das mulheres dadoras de sangue testaram positivo à infecção (tabela 1) e 36% dos homens também testaram positivo (tabela 2). A seropositividade observada está distribuída pelas três regiões de Portugal (Norte, Centro e Sul) e é aproximadamente 38% (gráfico 6).

A percentagem da seropositividade das mulheres dadoras de sangue é elevada (41%), mas como não foram só analisadas mulheres em idade fértil não é possível ter uma ideia clara se existe grande ou pequena probabilidade de infecção congénita nestas mulheres. Mas nos casos das mulheres entre os 15 e 44 anos com seropositividade de 24% e as mulheres grávidas com 22% (tabela 1) conseguimos perceber que a possibilidade de

haver infecção congénita está entre os 20-25%. Comparando com os dados observados anteriormente no estudo realizado em recém-nascidos a percentagem destes que testaram positivo à infecção foi exatamente 25% (gráfico 4). Portanto podemos considerar que apesar de não ser uma percentagem muito elevada ainda é uma percentagem significativa de mulheres em idade fértil que podem ter infecção congénita em Portugal.

A toxoplasmose é a infecção do sistema nervoso central mais comum em indivíduos infetados com VIH/SIDA (Vírus da Imunodeficiência Humana / Síndrome da Imunodeficiência Adquirida). Os indivíduos podem ser infetados em qualquer altura da sua vida mesmo antes de estarem infetados pelo VIH. A forma de replicação lenta do parasita, o bradizoito, vai levar à formação de cistos nos tecidos que vão permanecer adormecidos (infecção latente) até que haja uma perda progressiva de imunidade celular (Ayoade F, 2021). Aí a infecção vai ser ativada. Esta situação acontece em indivíduos imunocomprometidos (SIDA), após a realização de um transplante e tratamento para doenças crónicas (quimioterapia). A infecção latente é frequentemente assintomática, enquanto que na infecção ativa os sintomas mais comuns são dor de cabeça, confusão, letargia, convulsões, défices neurológicos focais e pode estar presente febre (Ayoade F, 2021). Esta sintomatologia pode originar encefalite toxoplásmica, que é a manifestação mais predominante desta doença (Robert-Gangneux F & Dardé ML, 2012). A seropositividade desta infecção encontrada em Portugal nas mulheres infetadas pelo VIH em 2018 e 2019 foi 17% e 13% respetivamente, enquanto na União Europeia foi 8% em 2017 e 9% em 2020 (tabela 1). Tendo em conta estes valores podemos concluir que existe maior possibilidade de um indivíduo do sexo feminino infetado com HIV/SIDA desenvolver toxoplasmose cerebral em Portugal do que na União Europeia.

No que diz respeito à seropositividade da toxoplasmose cerebral nos homens infetados com VIH/SIDA temos em Portugal 6% tanto em 2018 como em 2019 (tabela 2). Já na União Europeia em 2017 e 2020 a seropositividade foi de 5% (tabela 2). De acordo com os dados observados a seropositividade em Portugal e na União Europeia foi praticamente igual pelo que a probabilidade de um indivíduo se infetar também é aproximadamente a mesma. Comparando com a seropositividade observada nas mulheres infetadas com VIH/SIDA podemos concluir que as mulheres têm maior probabilidade de terem toxoplasmose cerebral do que os homens.

No geral, na população portuguesa, os casos de toxoplasmose variam dependendo da região do país (gráfico 7). Ao longo de três décadas foi realizado um estudo por

Gargaté MJ e os seus colaboradores onde participaram indivíduos de ambos os géneros, dos 8 meses aos 46 anos de idade, pertencentes a 18 distritos de Portugal. Na região Norte os casos mantiveram-se aproximadamente constantes, no Centro e no Sul os casos diminuíram consideravelmente, enquanto que na região de Lisboa aumentaram para o dobro (gráfico 7). Esta variação dos números de casos nas regiões poderá ser explicada pela progressiva mudança da população das várias regiões para Lisboa ao longo das últimas décadas. De qualquer forma percebemos que Portugal apresenta um elevado número de casos e que é importante continuar a alertar os cidadãos para os perigos de uma infeção provocada pelo *T. gondi*.

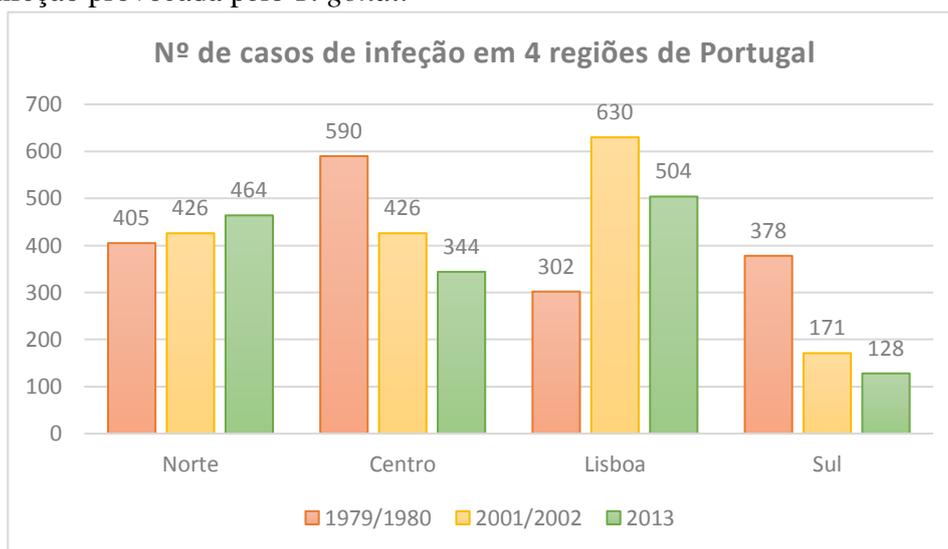


Gráfico 7: Nº de casos de infeção em 4 regiões de Portugal durante 3 décadas (Gargaté MJ et al, 2016)

#### 4. CONCLUSÃO

Com o aparecimento da infeção por SARS-COV-2 em 2020 as populações descuraram as outras doenças, uma delas a toxoplasmose. A população mais afetada por esta infeção, as mulheres em idade fértil e os indivíduos imunocomprometidos, ainda apresentam elevadas percentagens de infeção tanto em Portugal como na Europa. Em Portugal foi observado que nas mulheres em idade fértil infetadas existe a probabilidade de 25 % de infeção congénita. Na Europa, a França foi considerado o país com maior número de infeções tendo atingindo um máximo de 246 casos num só ano. A infeção congénita pode provocar ao feto malformações severas ou até mesmo o aborto se não for detetada e tratada no início da infeção (administração de espiramicina à mãe). No que diz respeito à toxoplasmose cerebral as mulheres infetadas com VIH/SIDA têm maior probabilidade de infeção do que os homens tanto em Portugal como na Europa. No geral, a terapêutica utilizada é pirimetamina + sulfadiazina + ácido fólico.

Concluindo, tanto Portugal como a restante Europa deve informar melhor as suas

populações acerca das consequências que esta infeção pode causar e também como a podem prevenir de modo a diminuir as infeções.

## 5. BIBLIOGRAFIA

1. Andrade JV, Resende CTA, Correia JCFNSC, Martins CMBSC, Faria CCF, Figueiredo MCM, Bastos VMN, Andrade NJS, Andrade IGMV. Recém-nascidos com risco de toxoplasmose congênita, revisão de 16 anos (Newborns at risk for congenital toxoplasmosis, review of 16 years). *Sci Med*. 2018;28(4):ID32169. DOI: 10.15448/1980-6108.2018.4.32169
2. Congenital toxoplasmosis – Annual epidemiological report for 2018, European Centre for disease prevention and control. (2021). Disponível em <<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/congenital-toxoplasmosis-annual-epidemiological-report-2018>>.
3. Direção de serviço de informação e análise, divisão de epidemiologia e vigilância. Doenças de declaração obrigatória 2013-2016. (2017). Disponível em <<https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/22529/1/Doen%C3%A7as%20de%20Declara%C3%A7%C3%A3o%20Obrigat%C3%B3ria%202013-2016%2C%20Volume%20I%20-%20Portugal.pdf>>.
4. Dunay IR, et alii. (2018). *Treatment of Toxoplasmosis: Historical Perspective, Animal Models, and Current Clinical Practice*. *Clinical Microbiology Review*. 2018 Sep 12;31(4):e00057-17. doi: 10.1128/CMR.00057-17.
5. Gargaté, M., et alii. (2016). *Toxoplasma gondii seroprevalence in the Portuguese population: comparison of three cross-sectional studies spanning three decades*. *BMJ Open* 2016;6:e011648. doi:10.1136/bmjopen-2016-011648
6. HIV/AIDS surveillance in Europe 2018, World Health Organization, European Centre for Disease Prevention and Control. doi:10.2900/848493
7. HIV/AIDS surveillance in Europe 2021, World Health Organization, European Centre for Disease Prevention and Control. doi:10.2900/65321
8. Infeção VIH e SIDA em Portugal – 2019, Ministério de Saúde. Direção-Geral da Saúde/Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Lisboa: DGS/INSA; 2019

9. Infeção VIH e SIDA em Portugal – 2020, Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde/Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Lisboa: DGS/INSA; 2020
10. Kochanowsky, J., Koshy, A. (2018). *Toxoplasma gondii*. *Current Biology Magazine*, 28 (14), R770-R771.
11. Liu, Q., *et alii*. (2015). Diagnosis of toxoplasmosis and typing of *Toxoplasma gondii*. *Parasites Vectors* **8**, 292 (2015). <https://doi.org/10.1186/s13071-015-0902-6>
12. Lobo, M., *et alii*. (2016). *Portugal and Angola: Similarities and differences in Toxoplasma gondii seroprevalence and risk factors in pregnant women*. *Epidemiol Infect.* 145 (01), 30-40. doi:10.1017/S0950268816001904
13. Lopes, A., *et alii*. (2011). *Seroepidemiology of Toxoplasma gondii infection in women from North of Portugal in their childbearing years*. *Epidemiol. Infect.* (2012), 140, 872-877. doi:10.1017/S0950268811001658
14. Robert-Gangneux F, Dardé ML. *Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis*. *Clinical Microbiology Review*. 2012 Apr;25(2):264-96. doi: 10.1128/CMR.05013-11.
15. Rodrigues, F., *et alii*. (2020) *Seroepidemiology of Toxoplasma gondii in blood donors in Portugal*. *Transfus Apher Sci.* 2020 Aug;59(4):102777. doi: 10.1016/j.transci.2020.102777.
16. Souza, W., and Belfort, R. (2014). *Toxoplasmose & Toxoplasma gondii*. Rio de Janeiro, Editora Fiocruz. <https://doi.org/10.7476/9788575415719>.
17. The European Union Health 2020 Zoonoses Report, European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control. (2021). doi: 10.2903/j.efsa.2021.6971
18. World Health Organization, (2006). *Reproductive Health Indicators: guidelines for their generation, interpretation and analysis for global monitoring*. Disponível em [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43185/924156315X\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43185/924156315X_eng.pdf)>.

## **6. ANEXOS**

Tabela 1: Seropositividade em mulheres

<b>Seropositividade em mulheres</b>					
<b>Amostragem</b>	<b>Nº de participantes</b>	<b>Região (cidade) / Países</b>	<b>Nº casos confirmados (%)</b>	<b>Período de estudo / Ano</b>	<b>Referências</b>
<b>Mulheres em idade fértil (15-44 anos)</b>	401	Norte de Portugal	98 (24%)	Janeiro 2009 – Dezembro 2010	Lopes AP et al, 2011
<b>Mulheres grávidas (16-45 anos)</b>	155	Lisboa	34 (22%)	Abril 2010 – Janeiro 2011	Lobo ML et al, 2016
<b>Mulheres dadoras de sangue (18-65 anos)</b>	251	Norte, Centro e Sul de Portugal	102 (41%)	Setembro 2015 – Julho 2017	Rodrigues FT et al, 2020
<b>Infeção por VIH/SIDA</b>	925	União Europeia	74 (8%)	2017	HIV/AIDS surveillance in Europe 2018
	77	Portugal	13 (17%)	2018	Infeção VIH/SIDA em Portugal – 2019
	60	Portugal	8 (13%)	2019	Infeção VIH/SIDA em Portugal – 2020
	579	União Europeia	51 (9%)	2020	HIV/AIDS surveillance in Europe 2021

Tabela 2: Seropositividade em homens

<b>Seropositividade em homens</b>					
<b>Amostragem</b>	<b>Nº de participantes</b>	<b>Região (cidade) / Países</b>	<b>Nº casos confirmados (%)</b>	<b>Período do estudo / Ano</b>	<b>Referências</b>
<b>Homens dadores de sangue (18-65 anos)</b>	268	Norte, Centro e Sul de Portugal	96 (36%)	Setembro 2015 – Julho 2017	Rodrigues FT et al, 2020
<b>Infeção por VIH/SIDA</b>	2812	União Europeia	135 (5%)	2017	HIV/AIDS surveillance in Europe 2018
	149	Portugal	9 (6%)	2018	Infeção VIH/SIDA em Portugal – 2019
	112	Portugal	7 (6%)	2019	Infeção VIH/SIDA em Portugal – 2020
	1722	União Europeia	93 (5%)	2020	HIV/AIDS surveillance in Europe 2021

