

COMENTÁRIOS SÔBRE O COMPORTAMENTO DA REAÇÃO DE SABIN-FELDMAN EM RELAÇÃO AO DIAGNÓSTICO E CONTRÔLE DE CURA DA TOXOPLASMOSE

VICENTE AMATO NETO (*)

São efetuados comentários sôbre o comportamento da reação de Sabin-Feldman, em relação ao diagnóstico e contrôle de cura da toxoplasmose baseados fundamentalmente na experiência decorrente da observação, inclusive de caráter evolutivo, de casos da modalidade adquirida, forma linfoglandular, da infecção.

Estão essas considerações apresentadas de acôrdo com diferentes aspectos, a seguir especificados:

- introdução;
- intensidades de positividade da reação de Sabin-Feldman;
- relação entre intensidades de positividade da reação de Sabin-Feldman e gravidade da toxoplasmose;
- especificidade da reação de Sabin-Feldman;
- sensibilidade da reação de Sabin-Feldman;
- distinção entre toxoplasmose-infecção e toxoplasmose-doença por meio da reação de Sabin-Feldman;
- ascensão do resultado da reação de Sabin-Feldman e período de tempo necessário para confirmação do diagnóstico de toxoplasmose-doença;
- oscilações dos resultados da reação de Sabin-Feldman;
- comparação de resultados proporcionados pelas reações de Sabin-Feldman e da imunofluorescência para o diagnóstico da toxoplasmose;
- vantagem da realização concomitante das reações de Sabin-Feldman e de fixação do complemento;
- algumas outras observações referentes à reação de Sabin-Feldman;
- importância da cuidadosa interpretação dos resultados da reação de Sabin-Feldman.

No âmbito do nosso interesse por questões relativas às doenças transmissíveis, preocupamo-nos também com diversos aspectos concernentes à toxoplasmose e, de maneira mais intensiva, nos últimos cinco anos. Tivemos, então, oportunidade de diagnosticar muitos casos humanos de infecção pelo *Toxoplasma gondii* e, especialmente, da modalidade adquirida dessa protozoose. Entre eles predominam nitidamente os de forma linfoglandular e corres-

pondentes sobretudo a crianças e jovens.

Globalmente, no período de tempo referido, pudemos observar cêrca de 300 casos da doença e o tipo linfoglandular predominou bastante entre eles. A análise de dados clínicos, laboratoriais e terapêuticos pertinentes a essa casuística permitiu a coleta de múltiplas informações que pretendemos, paulatinamente, ir divulgando.

Através da presente comunicação, efetuaremos comentários sôbre o comporta-

* Livre-docente de Clínica de Doenças Tropicais e Infectuosas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico-chefe do Serviço de Doenças Transmissíveis, do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. Professor de Doenças Transmissíveis, da Faculdade de Medicina da Universidade de Campinas.

mento da reação de Sabin-Feldman em relação ao diagnóstico e controle de cura da toxoplasmose. Consideramos necessário e oportuno registrar estas nossas verificações porque a experiência que tivemos a oportunidade de acumular, com referência à prova sorológica citada, encerra conhecimentos certamente úteis no sentido de permitir cotejamento com dados correlatos, coletados por outros pesquisadores, como também no de condicionar mais adequadas condutas de caráter prático. Como só recentemente a toxoplasmose passou a ser alvo de pesquisas mais numerosas e intensivas, o que acima de tudo demonstrou que ela não é uma simples curiosidade médica, mas um real e expressivo problema clínico-sanitário, pareceu-nos conveniente abordar, traduzindo pormenores decorrentes de vivência pessoal do assunto, facetas ligadas ao teste de Sabin-Feldman, com a finalidade de prestar colaboração nessa fase de investigações tão produtivas e esclarecedoras.

INTRODUÇÃO

A reação de Sabin-Feldman, também referida como prova do corante ou "dye test", é exame sorológico clássico e fundamental no que diz respeito ao diagnóstico da toxoplasmose. De execução trabalhosa e com baixo rendimento, tem ainda a sua realização envolta em dificuldades e inconvenientes, tais como o perigo de contaminação e necessidade do denominado fator acessório, ainda não passível de substituição por soros de animais; mesmo assim, entretanto, ela é o esteio comparativo de todos os outros testes laboratoriais, sorológicos, preconizados para o reconhecimento da infecção devida ao *Toxoplasma gondii*, como decorrência da confiança que inspira. Esse é o motivo pelo qual, habitualmente, os resultados fornecidos por outras provas são apresentados em conjunto ou comparados com os proporcionados pela reação de Sabin-Feldman.

Executamos a reação seguindo as diretrizes indicadas por Sabin & Feldman (14) e, conforme informaremos nos itens subsequentes, conseguimos múltiplas deduções sobre a toxoplasmose e podemos constatar as virtudes e peculiaridades desse original teste.

Tentativas, no sentido de aplicar os princípios nos quais está baseada a prova de

Sabin-Feldman, ao diagnóstico de outras protozooses, não foram bem sucedidas até agora e restringiram à toxoplasmose o campo de utilidade da mesma. Empregando formas culturais, tentamos executar exame laboratorial idêntico com a finalidade de detectar etiologicamente casos de doença de Chagas, leishmaniose visceral e leishmaniose tegumentar americana; não obtivemos sucesso e, assim, ficamos sem confirmação otimistas verificações iniciais, referidas por Scorza & cols. (15) em trabalho publicado sobre o diagnóstico da infecção devida ao *Trypanosoma cruzi* e a nós comunicadas em relação às outras doenças parasitárias mencionadas. Ao que parece, as inusitadas e sem paralelo características da reação de Sabin-Feldman são inerentes a específicas propriedades do *Toxoplasma gondii*.

Intensidade de positividade da reação de Sabin-Feldman — No soro de doentes com toxoplasmose são reconhecíveis, com frequência e mesmo rotineiramente, elevados teores de anticorpos, através da prova de Sabin-Feldman. Sem temor de errar, podemos lembrar que testes sorológicos aplicáveis no diagnóstico de outras doenças não exibem esse comportamento de maneira habitual e, nesse fato, reside uma das mais destacáveis características do teste do corante. Graus de positividade de 1/8.000 a 1/256.000 são comuns e, inegavelmente, em outras condições, não notamos usualmente tal comportamento.

Resultados positivos a 1/512.000 não são raros e, em duas oportunidades, eles atingiram a 1/1.000.000 e 1/4.000.000. Estes números retratam ocorrência, sem dúvida, digna de destaque.

A reação de hemaglutinação e, especialmente, a de imunofluorescência, consideradas como tradutoras de positivities semelhantes às reveladas pelo "dye test", assinalam, portanto, cifras idênticas às citadas.

As intensas positivities referidas não devem ser encaradas, então, como surpreendentes. Simplesmente, é preciso considerá-las como devidas a técnica diversa das clássicas e, assim, eventuais critérios comparativos ficam prejudicados.

Relação entre intensidade da positividade da reação de Sabin-Feldman e gravidade da toxoplasmose — Com segu-

rança, estamos capacitados a informar que não notamos relação entre o grau de positividade do teste do corante e a gravidade do comprometimento orgânico presente em casos de toxoplasmose. Nos soros de pacientes com formas linfoglândulares benignas a prova, com frequência, assinala a existência de elevados teores de anticorpos e, pelo contrário, não é estranhável que testes correspondentes a indivíduos bastante acometidos exprimam números de 1/4.000 ou apenas pouco maiores. Como apreciação de caráter amplo e global, podemos, em suma, afirmar que não existe paralelismo entre gravidade da infecção pelo *Toxoplasma gondii* e intensidade da positividade do "dye test".

A afirmação acima é realmente importante sob o ponto de vista prático, pois o desconhecimento do fato tem causado desnecessárias e evitáveis apreensões entre leigos e médicos, o que podemos atribuir ao desconhecimento de situações só recentemente esclarecidas, como fruto das recentes e intensas pesquisas relativas à toxoplasmose.

No que diz respeito a pessoas com toxoplasmose assintomática ou inaparente, a reação de Sabin-Feldman pode apresentar-se intensamente positiva, corroborando o que anteriormente foi mencionado.

Especificidade da reação de Sabin-Feldman — Quando pôde ser notado que provas efetuadas com os soros de muitos indivíduos resultavam positivas, dúvidas sobre a especificidade da reação foram ganhando vulto. Testes intradérmicos paralelamente indicavam, em determinadas populações, os elementos infetados e registravam percentagens semelhantes às apontadas pelo exame sorológico. Alguns autores, por seu turno, baseados em experimentações que levaram a cabo, deram destaque a essa possível interpretação.

Algumas publicações frisaram a possibilidade de certas infecções, não toxoplasmóticas, determinarem a positividade do teste de Sabin-Feldman. Mais especificamente, a sarcosporidiose e as infecções por *Trypanosoma cruzi* e *Trichomonas vaginalis*, segundo essas investigações, é que poderiam condicionar tal ocorrência.

Mühlfordt (12), por exemplo, relatou que o teste de Sabin-Feldman pode ser usado para diagnosticar infecções por *Sarcocys-*

tis, não sendo capaz, por outro lado, de diferenciar sarcosporidiose de toxoplasmose. Michalzik (11), com o sêro de mulheres infetadas pelo *Trichomonas vaginalis*, obteve positividade em 64% dos casos. Awad & Lainson (4) confirmaram os achados de Mühlfordt (12) e Awad (2) descreveu teste idêntico, usando porém, esporos de *Sarcocystis tenella*, tendo evidenciado, análogamente, positividade em sarcosporidiose e toxoplasmose. Awad (3), em outra investigação, inoculando animais, representados por camundongos e coelhos, com *Trichomonas vaginalis* e *Trypanosoma cruzi*, demonstrou que a prova de Sabin-Feldman tornava-se positiva.

Diante desses relatos, ficou abalada a especificidade do teste do corante, tendo mesmo Awad & Lainson (5) salientado que tal recurso diagnóstico deve ser, quanto ao seu resultado, devidamente interpretado, não podendo merecer, quando isolado, muito relevo a propósito do juízo etiológico.

Com o progredir das observações concernentes à toxoplasmose passou a ser aceita, cada vez mais difundida e intensamente, a convicção de que a reação de Sabin-Feldman revela o parasitismo pelo *Toxoplasma gondii* e a conceituação de duas modalidades da protozoose, infecção e doença, à semelhança do que sucede quanto à tuberculose e é consubstanciado pela prova cutânea da tuberculina, dirimiu múltiplos motivos de equívocos e explicou convincentemente concretas situações epidemiológicas. Assim, ficou patente que muitas pessoas podem encontrar-se infetadas, enquanto que só algumas outras são reconhecidas, em determinadas ocasiões, como verdadeiramente doentes, apresentando acometimentos variáveis em intensidades e feições clínico-laboratoriais.

A partir de gânglios linfáticos, retirados com finalidade diagnóstica, de muitos dos doentes que tivemos ocasião de observar e, mais raramente, de órgãos de indivíduos que morreram fundamentalmente vitimados pela toxoplasmose ou como decorrência de outra afecção, geralmente grave, associada, isolamos através de inoculações no peritônio de camundongos, com frequência expressivas, o *Toxoplasma gondii*. A positividade da reação de Sabin-Feldman, em tais circunstâncias, expressa por valores iguais ou superiores a 1/4.000 e configurando a existência de toxoplasmose-

-doença, constitui valiosíssimo argumento favorável à especificidade da prova do corante.

Cathie (8) é defensora do ponto de vista de que infecções por *Trypanosoma cruzi* e *Trypanosoma gambiense* ou por *Trichomonas vaginalis* não influem no resultado do teste do corante para diagnóstico da toxoplasmose; mencionou, além disso, que o mesmo ocorre quanto à prova de fixação do complemento, ao ser usado antígeno de ovo embrionado, quando são examinados soros de indivíduos com malária. Salientou que, a propósito da prova de Sabin-Feldman, nem tôdas as observações relativas a animais podem ser extensivas ao que sucede com o homem e que a aplicabilidade do teste do corante e da reação de fixação do complemento para o diagnóstico da toxoplasmose é perfeitamente válida.

Tendo alguns pesquisadores, conforme já lembramos, mencionado que certas protozooses podem determinar falsos resultados do teste de Sabin-Feldman, Meira & cols. (10) efetuaram, com os soros de 93 pacientes com leishmaniose tegumentar americana, doença de Chagas nas fases aguda ou crônica, malária, leishmaniose visceral e infecções intestinais pela *Entamoeba histolytica* ou pelo *Balantidium coli*, a referida prova e, em alguns casos a reação de fixação do complemento para o diagnóstico da toxoplasmose. Os resultados obtidos foram idênticos aos constatados em populações normais e os valores encontrados não permitem confusão com os que costumam ocorrer em casos de toxoplasmose-doença. De acôrdo com êsses autores, na prática, com finalidade diagnóstica, não deve ser temida a influência de tais protozooses no sentido de falsear os resultados em relação a situações alvo de esclarecimentos.

Sensibilidade da reação de Sabin-Feldman — Questão que envolve elevado interesse prático diz respeito à necessidade de reconhecermos a possibilidade de que, em face de casos de toxoplasmose-doença, o "dye test" não evidencie positividade de qualquer ordem ou não revele teores de anticorpos requeridos para consubstanciar essa situação clínica, ou seja, cifras superiores a 1/256 ou 1/1.024, conforme comentaremos em outro item. Além de procurarmos evidenciar se ocorrências como essas

realmente são patentes e viáveis, é preciso tentarmos esclarecer com que frequências elas tornam-se manifestas.

A título de exemplo, destacamos caso observado por Reynolds & cols. (13) e relativo a paciente submetido a transplante renal e vítima, no período pós-operatório, de toxoplasmose generalizada e responsável por êxito letal. Provas de Sabin-Feldman, repetidamente, evidenciaram resultados não significativos no sentido de permitirem o diagnóstico de toxoplasmose-doença. Talvez drogas imunossupressoras, usadas em virtude do transplante citado, tenham exercido alguma influência e motivado a falta de uma normal ascensão das quantidades de anticorpos séricos mas êsse assunto, por si só, é merecedor de estudos e especulações específicas.

De nossa parte, aproveitamos a ocasião para referir que isolamos de gânglios linfáticos cervicais, de menina com doença de Hodgkin, o *Toxoplasma gondii*, por inoculação no peritônio de camundongos, sendo que, em relação ao caso, testes de Sabin-Feldman, em várias oportunidades, resultaram sempre negativos a 1/16. Havia tumoração localizada na face lateral esquerda do pescoço, a qual ressurgiu depois de remoção cirúrgica; o período de observação teve a duração de pelo menos dois anos.

Ficam, assim, relatadas pelo menos duas circunstâncias nas quais a reação de Sabin-Feldman demonstrou falta de sensibilidade, especialmente quanto à tradução de existência de toxoplasmose-doença.

Evidentemente, as múltiplas investigações que, em muitos países, estão sendo realizadas a propósito da toxoplasmose, dentro em breve fornecerão maiores subsídios para melhor e mais definitivo conhecimento do assunto.

Distinção entre toxoplasmose-infecção e toxoplasmose-doença por meio da reação de Sabin-Feldman — Não houve, até o momento, acôrdo entre os que se dedicam a estudos pertinentes à toxoplasmose acêrca do resultado do teste do corante capaz de separar os casos de infecção adquirida em determinada época e com positividade residuais, daqueles que correspondem a verdadeiros acometimentos ativos e vigentes em certa ocasião, mesmo que assintomáticos ou oligossintomáticos, mas também, mui-

tas vêzes, exibindo manifestações ou evidências de comprometimentos orgânicos de múltiplos tipos.

Enquanto que alguns estudiosos do assunto situam na diluição do soro de 1/256 o limite separador entre as condições citadas, outros consideram o valor de 1/1.024 como o resultado indicativo dessa apreciação. Em outras palavras, números superiores a 1/256 ou a 1/1.024, conforme os pontos de vistas acima expostos, poderiam distinguir toxoplasmose-infecção de toxoplasmose-doença. Lógicamente, êstes comentários aplicam-se à interpretação de exame isolado e, convém salientar, deduções sempre mais judiciosas e corretas advirão de análises evolutivas.

De acôrdo com a experiência que pudemos adquirir, julgamos que provas positivas em diluições maiores do que 1/1.024 expressam melhor a ocorrência de doença ativa em determinado momento. Tais resultados são muito comuns e freqüentemente encontráveis sem paralelismo com dados motivadores de suspeitas clínicas. Por outro lado, testes indicativos de positivities a 1/4.000 ou mais não raramente estão associados à presença de elementos compatíveis com distúrbios atribuíveis à toxoplasmose. Aceitando a cifra de 1/256 como limítrofe, notaríamos habitualmente exceções a essas duas modalidades de observações ou maneiras de qualificar os casos em apreciação.

A toxoplasmose-doença, quando assintomática, sem dúvida constitui óbice à conveniente e final dedução sobre tal problema. De qualquer forma, porém, no que concerne aos demais indivíduos acometidos e que se encontram em fase de elucidação diagnóstica, a impressão que anteriormente emitimos parece satisfatória.

Ascensão do resultado da reação de Sabin-Feldman e período de tempo necessário para confirmação do diagnóstico de toxoplasmose-doença — Fundamentais para a comprovação da etiologia toxoplasmótica de determinada condição clínica são as modificações ascendentes das cifras apontadas pela prova do corante. São elas, lógicamente, mais informativas que a apreciação de um único resultado isolado e essas paulatinas e crescentes alterações, até ser atingido número igual ou maior do que

1/4.000, são praticamente equivalentes, sob o ponto de vista diagnóstico, ao isolamento do *Toxoplasma gondii* a partir de diferentes materiais.

Em relação a determinados casos clínicos, em geral da forma linfoglandular da infecção, tivemos a oportunidade de praticar seguimento sorológico evolutivo, desde fase muito inicial das manifestações sintomáticas e semiológicas. Em contraposição a positivas já precoces, verificamos em algumas ocasiões que só depois de decorridos um ou dois meses os valores anteriores, considerados baixos e inexpressivos, transformaram-se em outros definitivamente esclarecedores, de 1/4.000 ou mais. Podemos também constatar que demoras bem maiores ocorreram em diversas situações, mas é necessário reconhecer e frisar que quanto a elas não executamos análises repetidas, a curtos prazos, como as mencionadas anteriormente e em geral levadas a efeito semanalmente ou cada quinze dias, no máximo.

Essas deduções devem ditar, obviamente, conduta inquestionável sob o ponto de vista prático e correspondente à obrigatoriedade de repetição, seguidamente, do "dye test" em face a caso suspeito; ainda mais, tal período de observação e acompanhamento sorológico deve ser prolongado, como é fácil deduzir das considerações antes registradas.

Idêntico modo de agir precisará ser adotado a propósito da execução de inquéritos referentes a coletividades, em especial quando eventuais surtos de toxoplasmose estiverem sendo investigados. Maneira mais estática de proceder não revelará, certamente, a verdadeira situação presente no ambiente alvo do estudo.

Reação de Sabin-Feldman e contróle de cura da toxoplasmose — Dados de ordem clínica possibilitam, evidentemente, avaliar a evolução do acometimento devido ao *Toxoplasma gondii*, mas a apreciação somente poderá ser mais completa e rigorosa quando suplementada pela execução de provas laboratoriais, como aliás sucede no que diz respeito a múltiplos processos mór-bidos.

É preciso reconhecer, entretanto, que o comportamento de diferentes determinações não está suficientemente estudado

quanto à toxoplasmose. O hemograma, a velocidade de hemossedimentação, a dosagem da mucoproteína e das transaminases séricas e a análise eletroforética das proteínas do soro, por exemplo, talvez venham a oferecer subsídios diagnósticos e relativos ao controle de cura da infecção, mas devemos aguardar comunicações conclusivas sobre esses assuntos.

O teste de Sabin-Feldman, porém, já tem sido bastante usado com a finalidade de julgar as características do decurso da parasitose. Podemos, a propósito, efetuar muitas observações, algumas das quais bastante prolongadas e fundamentalmente ligadas à forma linfoglandular. Excepcionalmente, alguns indivíduos não receberam medicações consideradas específicas, por apresentarem manifestações muito discretas ou em virtude de outras causas, como impossibilidade de tratamento, falta de supervisão médica ou, até mesmo, desinteresse e desleixo por parte dos pacientes; de qualquer forma, serviram como termos de comparação. Os demais, em geral durante trinta ou quarenta dias consecutivos, foram medicados através de uma das seguintes condutas terapêuticas: a) sulfadiazina e pirimetamina; b) sulfadiazina, pirimetamina e penimepiciclina; c) espiramicina; d) espiramicina e sulfametoxipirimidina; e) sulfametoxazol. No momento, julgamos dispensável consignar maiores detalhes acerca dos esquemas usados, mas queremos destacar que o "dye test" apresentou, nas fases pós-tratamentos, comportamentos diversos e, em suma, consubstanciados em três: a) resultados inalterados; b) acentuação das positivities após o término do uso das drogas; c) decréscimo das cifras, em comparação com as anteriores ao início da administração dos medicamentos prescritos. A terceira eventualidade, mais otimista, infelizmente parece ser a mais rara. As ascensões, por seu turno, nem sempre são duradouras e as persistências de resultados idênticos aos prévios são comuns e mantêm-se durante longos períodos de tempo, em alguns casos.

Esses acontecimentos não são habituais em comparação com o que sucede relativamente a outras infecções. Não é possível, atualmente, interpretá-los com segurança e, apenas como opiniões desprezíveis, acreditamos ser viável lembrar que eles eventualmente estejam, rigorosamente, re-

fletindo condições ligadas à infecção, ou seja, mais precisamente, modificações das íntimas relações recíprocas entre parasito e hospedeiro; em sentido oposto, porém, talvez espelhem tão somente comportamento sorológico original e algo inusitado, desprovido de significado mais profundo no sentido de indicar fatos de maior profundidade concernentes à protozoose. As ascensões de números revelados pela reação, pós-tratamentos, seriam devidas, hipoteticamente, a destruições de parasitos e, em particular, de pseudocistos, mas essa e as outras tentativas de explicações antes apontadas estão à espera de definitivas confirmações.

Independentemente das causas desses fatos, duas situações concretas e muito expressivas sob o ponto de vista prático, além da dificuldade criada quanto à possibilidade de mais preciso controle de cura, devem ser destacadas e estão a seguir consideradas.

A persistência de positivities elevadas, desconhecida por muitos médicos e até por facultativos especializados, o que é compreensível em face do fato de ser a toxoplasmose doença só recentemente melhor conhecida, através de critério simplista e obtido por dedução do que ocorre à evolução de outras infecções, faz com que repetidos tratamentos tenham lugar, de maneira talvez desnecessária pelo menos em relação à grande maioria dos casos, uma vez que não são mais expressivas ou preocupantes as manifestações clínicas. Além disso, essas atitudes afiguram-se em geral inconvenientes, pois as drogas consideradas úteis são capazes de desencadear distúrbios colaterais às vezes muito significativos. É oportuno ainda frisar que não consideramos muito eficazes os esquemas terapêuticos disponíveis; eles freqüentemente proporcionam resultados discretos e muitas vezes indistinguíveis do que sucede no decurso espontâneo do processo. Esta impressão opõe-se ainda mais à efetivação de tratamentos repetidos, na vigência de condições clínicas não exuberantes e aparentemente controladas e pouco ou nada expressivas. Diante dessas contingências, temos optado pela execução de exames clínicos periódicos, habitualmente complementados através de dados fornecidos por hemogramas; assim, acreditamos,

é praticado acompanhamento seguro e lógico, sem a adoção de medidas possivelmente inúteis e com a devida e aconselhável cautela.

A outra situação diz respeito a mulheres grávidas que apresentaram a fase inicial, aguda, da toxoplasmose em época anterior, pouco ou bastante remota, tendo algumas já transmitido congênitamente a infecção. Tratadas ou não especificamente, passam a merecer cuidados médicos em período de gestação, evidenciando a reação de Sabin-Feldman, ainda, positividade elevada. Constituem, assim, importantes problemas, os quais vêm sendo alvo de interpretações variadas e, infelizmente, não categóricas e definitivas. Tais questões, basicamente, são das seguintes ordens: conveniência de repetição ou instituição de tratamento, possibilidade de transmissão da infecção ao produto da concepção nesse estágio do processo, riscos atribuíveis às drogas nessa condição específica, eficácia dos medicamentos quanto a impedimento de instalação de anormalidades congênitas e conveniência de interrupção da gravidez, segundo fatores éticos, morais, legais, religiosos e pessoais e a critério dos envolvidos na situação. Acreditamos, como muitos estudiosos do assunto, que contaminação congênita não é provável nessas eventualidades, quando o período mais crucial, ativo, da infecção já ocorreu; mas as questões citadas, profundamente delicadas, só serão definitiva e claramente solucionadas quando as observações mais numerosas e esclarecedoras tiverem sido coletadas.

Oscilações dos resultados da reação de Sabin-Feldman — Em contraposição à uniformidade de comportamento notada em casos de toxoplasmose-infecção ou de toxoplasmose-doença, são às vezes constatadas oscilações até mesmo desorientantes, em outras oportunidades. Nos soros de indivíduos assintomáticos ou de doentes, sobretudo em época posterior à correspondente ao período agudo da infecção, respectivamente quando são baixos, inferiores ou iguais a 1/1.024, ou elevados, superiores a essa cifra, os teores de anticorpos evidenciados, podem ser verificadas flutuações dos resultados. Esses acontecimentos, apurados mesmo quando o teste é executado por um único e experiente laboratorista, talvez decorram de fatores de caráter

puramente técnico e ligados à intimidade da prova, mas é admissível também que, com muita sensibilidade, traduzam fenômenos intrínsecos pertinentes à infecção.

Essas oscilações, na verdade, em muitas ocasiões são fugazes e praticamente inconseqüentes, pois situam-se em faixas numéricas que não condicionam conjecturas capazes de ditarem procedimentos de ordem prática, como os de natureza terapêutica de diferentes naturezas. Já o mesmo não ocorre em outras situações, inexistindo paralelamente modificações clínicas.

As causas dessas oscilações não estão ainda devidamente esclarecidas, sendo que elas representam, sem dúvida, mais uma curiosa faceta relativa à reação de Sabin-Feldman que, além de estruturada em concepção original, mostra-se comumente envolvida em acontecimentos com frequência diversos dos correlatos a outras provas sorológicas.

Dois tipos de apreciações, entretanto, devem ser, de forma mais detida, efetuados.

Pelo menos no que concerne à modalidade linfoglandular da toxoplasmose adquirida, recrudescências ou recaídas clínicas são verificáveis e, sobre tal possibilidade, estudiosos que já acumularam experiência suficiente não parecem ter mais dúvidas. Nessas circunstâncias, oscilações dos resultados, com demonstração de níveis mais altos de positividade, surgem de maneiras obviamente coerentes e não criam as dificuldades de interpretação antes mencionadas.

Ascensões detectáveis durante períodos de gravidez representam o outro fato digno de referência neste item. No decurso da gestação, motivadas por causas não indicadas com clareza, alguns autores acreditam que resultados anteriores, baixos, sofreriam modificação sensível, atingindo números significativamente mais elevados. Estariam em jogo recrudescimento da doença ou ativação de processo latente ou, então, simples e inconseqüente alteração sorológica ficaria, nessas condições, evidente. Antes de mais nada, é conveniente, por meio de inquéritos sistematizados e bem conduzidos, verificar se essas oscilações são comuns e merecedoras de destaque e cuidado em tarefas de ordem prática, ficando a questão a merecer um esclarecimento final.

Terminando estas anotações sobre oscilações de resultados do teste de Sabin-Feldman, julgamos conveniente aproveitar a oportunidade para lembrar, apenas como mera conjectura, que elas possam corresponder a exacerbações causadas por fatores diversos, como outras infecções supervenientes ou concomitantes, a exemplo do que ocorre na reação anamnésica. Trata-se, no entanto, de simples referência não documentada e merecedora de apropriada comprovação.

Comparação de resultados proporcionados pelas reações de Sabin-Feldman e da imunofluorescência para o diagnóstico da toxoplasmose — A propósito deste aspecto da confirmação sorológica da infecção devida ao *Toxoplasma gondii*, tivemos ocasião de confirmar integralmente as informações fornecidas por Camargo (7), ao ser utilizada a técnica indireta para a execução do teste de imunofluorescência. Em outras palavras, evidenciamos sempre resultados iguais ou mais elevados, a favor dessa prova de aplicação mais recente, sendo de uma ou duas diluições séricas a diferença verificada quando cifras maiores são apuradas, em comparação ao "dye test". Assim, devidamente conhecido esse comportamento, é fácil interpretar os fatos, diante de uma situação concreta. Em geral, convém ressaltar, nenhuma dificuldade torna-se patente, mas no limiar de separação entre toxoplasmose-infecção e toxoplasmose-doença ou, em sentido mais amplo, quando a finalidade é tentar reconhecer a maior ou menor antiguidade do processo, é possível a vigência de qualquer dificuldade, diante da diversidade de resultados constatados; mais precisamente, a reação de imunofluorescência positiva em diluição de 1/4.000 pode corresponder teste de Sabin-Feldman refletindo o valor de $1/1.024$, o que condiciona disparidade notória, especialmente se considerarmos as referências, sobre a questão, efetuadas em item anterior. Por esse motivo, quando a prova da imunofluorescência é executada isoladamente, parece-nos prudente conceder maior elasticidade à interpretação dos resultados e, automaticamente, pressupor que, paralelamente, o teste de Sabin-Feldman talvez revelasse número inferior.

A reação da imunofluorescência está amparada por algumas vantagens destacá-

veis: dispensa do fator acessório, maior rapidez de execução, maior rendimento e inegável segurança ao ser considerado o risco de contaminação do laboratorista.

Colaborando para que o paralelismo com o teste do corante, já citado, fique melhor documentado, à base de explicação básica mais segura, pesquisa recente, de autoria de Calero & Gutiérrez (6), evidenciou que a prova de hemaglutinação está relacionada com anticorpos de tipos 19S e 7S, enquanto que os testes de Sabin-Feldman e da imunofluorescência, sendo este executado pela técnica indireta, mantêm correlação com os referidos como 7S.

Os resultados mais elevados, às vezes fornecidos pela reação da imunofluorescência, decorreriam de qualidade da técnica no sentido de apontar positividade maiores, mérito que esse procedimento laboratorial já mostrou possuir também com relação a outras infecções.

É provável que, dentro em breve, mercê do acúmulo de maior experiência e conhecimento do que sucederá em algumas condições especiais, como inquéritos epidemiológicos, gravidez e seguimento sorológico pertinente a recém-nascidos, por exemplo, o receio de abandonar a realização rotineira do teste de Sabin-Feldman desapareça, ganhando terreno, definitivamente, a prova da imunofluorescência.

Vantagem da realização concomitante das reações de Sabin-Feldman e de fixação do complemento — Considerando que o teste do corante torna-se positivo antes do que a prova de fixação do complemento, assim permanecendo também durante maior período de tempo, é indiscutível a vantagem favorável ao "dye test" em termos de diagnóstico e execução de inquéritos epidemiológicos. Entretanto, admite-se que qualquer grau de positividade da reação de fixação do complemento seja informativo de atividade da doença, o que não é realizável pela reação de Sabin-Feldman e afigura-se de inegável valor sobretudo quanto ao controle de cura da protozoose. Entretanto, conforme acentuou Araújo (1), a natureza do antígeno usado influi sobre o modo no que se refere a essa questão, tornando essa forma de analisá-la não isenta de críticas, desde que, em certas circunstâncias, o teste sorológico em aprêço comporta-se praticamente como o do corante.

Sem sabermos porque, a reação de fixação do complemento, em diferentes centros médicos, é menos utilizada do que outras provas sorológicas, como as de Sabin-Feldman, imunofluorescência e hemaglutinação. Temos também agido da mesma maneira, mas pretendemos alterar essa conduta, o que é desejável que aconteça também por parte de outros pesquisadores que se interessam pelos diferentes aspectos ligados à toxoplasmose.

Parece, por outro lado, oportuno desenvolver técnicas quantitativas de fixação do complemento aplicáveis à toxoplasmose, à semelhança do que já se faz, até mesmo ampla e rotineiramente em relação a outras infecções; disso decorrerão, certamente, aprimoramentos das condutas atualmente adotadas, especialmente com referência à avaliação da atividade e cura da parasitose causada pelo *Toxoplasma gondii*.

Algumas outras observações referentes à reação de Sabin-Feldman — Recentemente, pudemos efetuar as três verificações a seguir relatadas, relativas ao teste do corante. Dizem elas respeito a aspectos que, com frequência, entram em cogitação nas deliberações de caráter diagnóstico. De maneira resumida, essas constatações estão adiante enumeradas.

1 — No líquido céfalo-raquidiano de doentes com toxoplasmose adquirida, forma linfoglandular, o teor de anticorpos revelado pelo "dye test" é clara e intensamente inferior ao existente no soro. As diferenças por nós apuradas foram sempre muito grandes, evidenciando resultados de 2.000 a 8.000 vezes menores, por exemplo.

Nesses casos, não estavam presentes indícios de comprometimento do sistema nervoso.

Fato idêntico, ou seja, desproporção sensível entre números correspondentes ao líquido e ao soro, notamos no que concerne a poucos pacientes com toxoplasmose congênita, estudados meses ou anos após o nascimento.

2 — Não percebemos, até o momento, em pesquisa ainda incipiente, diferenças dignas de registro entre os valores decorrentes de execução da reação de Sabin-Feldman com soro inativado ou não. Pelo menos em São Paulo, esta faceta relacionada

com o teste de corante chegou a merecer comentários, pois a inativação, talvez em observações não suficientemente documentadas, foi apontada como fator capaz de proporcionar cifras mais elevadas. Como já referimos, nos estudos que empreendemos sobre esse problema, ficou sem confirmação tal assertiva, provavelmente apenas hipotética.

3 — No soro de alguns doentes infetados por salmonelas e, mais precisamente, com febres tifóide e paratifóides, registramos nítida positividade, com números elevados, da reação de Sabin-Feldman. Inversamente, houve aglutinação, até em diluições aceitas como diagnósticas, em face aos antígenos usados na reação sorológica pertinente à confirmação etiológica dessas infecções bacterianas.

Estamos levando a efeito investigação sistematizada com referência a essas curiosas ocorrências e já tivemos ocasião de notar que elas não são habituais ou muito comuns; pelo contrário, só estão presentes esporadicamente. De qualquer forma, criam confusões facilmente compreensíveis. Pretendemos, em publicação específica, abordar mais detalhadamente tal questão, procurando interpretá-la convenientemente.

Importância da cuidadosa interpretação dos resultados da reação de Sabin-Feldman — Fatos anteriormente mencionados, acreditamos, deixaram patente a necessidade de interpretar devidamente os resultados fornecidos pela reação de Sabin-Feldman, nem sempre sendo válidas deduções decorrentes de analogias com o que sucede em relação a outros testes sorológicos. Fatores ligados à própria prova e peculiaridades da doença determinam, fundamentalmente, essa forma de agir.

Como complemento a essas considerações, apontamos agora alguns outros detalhes, destinados a proporcionar condutas objetivas, aceitáveis e lógicas.

A possibilidade de apresentar-se a toxoplasmose como acometimento assintomático ou sensivelmente oligossintomático cria condição digna da maior atenção, uma vez que valores elevados a ela devidos poderão causar rotulagem errônea de outro processo eventualmente concomitante. Além do desagradável e inconveniente erro

diagnóstico, resultará então, provavelmente, adoção de conduta capaz de ser responsável por malefícios de monta. É, portanto, preciso agir cautelosamente, de molde a não valorizar condições que podem ser meramente enganadoras, realizando sempre análise global de cada caso em particular e não esquecendo a existência das condições clínicas referidas, de etiologia toxoplasmótica.

Múltiplos conhecimentos concernentes à toxoplasmose só recentemente foram obtidos e outros encontram-se em fase de aquisição atual, o que é facilmente compreensível, em face do maior interesse que ela despertou nos últimos anos e agora. Dentro desse panorama, está incluída a descrição de novas modalidades clínicas da infecção e, se levarmos em conta o fato citado no parágrafo anterior, ficará evidente a confusão que, também sob este aspecto, às vezes tornar-se-á viável. Novos tipos clínicos não podem ser aceitos com facilidade e sem o amparo da necessária documentação, preferivelmente etiológica; além disso, impõe-se a conveniente interpretação dos resultados indicados pelo teste do corante.

Entre os casos que pudemos observar de febre de origem indeterminada, vários de toxoplasmose foram incluídos nos últimos anos, determinando, pelo menos no ambiente onde trabalhamos, sensível modificação do panorama relativo à elucidação dessas tão apaixonantes e, às vezes, des-

concertantes situações clínicas. A infecção pelo *Toxoplasma gondii*, agora mais conhecida e lembrada, passou a representar, então, a etiologia concernente a muitos pacientes com febre de diagnóstico difícil. Esse aprimoramento, no entanto, deve ser encarado como progresso ponderável e, ao mesmo tempo, moderar entusiasmos descabidos em certas oportunidades, pois elevadas positivities da reação de Sabin-Feldman podem estar correspondendo a formas assintomáticas ou oligossintomáticas da parasitose, eventualmente associadas a outra e mais importante afecção, realmente responsável pelo problema clínico em foco. Assim, mais uma vez, fica patente a necessidade de cuidadosa interpretação.

Finalizando estes comentários, mencionamos a possibilidade de acometimentos localizados, devidos ao protozoário, não se traduzirem por resultados muito expressivos do teste do corante. É o que pode acontecer, conforme tem sido aventado por muitos estudiosos do assunto, quando presentes lesões cório-retinianas. Esclarecimento melhor decorreria, segundo Desmonts (9), de execução da reação de Sabin-Feldman com soro e humor aquoso e determinação do teor de gamaglobulina nesses mesmos materiais, sendo convenientemente equacionados os valores obtidos. Como consideramos pouquíssima prática a retirada de humor aquoso para fins diagnósticos, não conseguimos acumular maior experiência sobre essa questão.

S U M M A R Y

Sabin-Feldman reaction is being analyzed in what regards diagnosis and control of cure of toxoplasmosis, an evaluation based fundamentally upon experience, including observation of the evolutive character of the acquired, lymphoglandular form of the infection.

These considerations, dealing with the different aspects at issue, are exposed as follows:

- *introduction;*
- *grades of positivity of the Sabin-Feldman reaction;*
- *relation between the grades of positivity of Sabin-Feldman reaction and the seriousness of toxoplasmosis;*
- *specificity of Sabin-Feldman reaction;*
- *sensitivity of Sabin-Feldman reaction;*
- *differentiation between toxoplasmosis-infection and toxoplasmosis-disease by means of Sabin-Feldman reaction;*
- *the raise of Sabin-Feldman reaction and the period of time required for confirmation of the diagnosis of toxoplasmosis-disease;*
- *Sabin-Feldman reaction and the control of cure of toxoplasmosis;*

- oscillation in the results of Sabin-Feldman reaction;
- comparison of results provided by Sabin-Feldman reaction and by immunofluorescence for the diagnosis of toxoplasmosis;
- advantage of a concomitant performance of Sabin-Feldman reaction and the complement fixation test;
- further observations regarding Sabin-Feldman reaction;
- the importance of a careful interpretation of Sabin-Feldman reaction.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — ARAÚJO, F.C. — Contribuição para o estudo da toxoplasmose em Portugal. Tese. Fac. Med. Univ. Lisboa, 1964.
- 2 — AWAD, F.I. — The diagnosis of toxoplasmosis. Lack of specificity of Sabin-Feldman dye test. *Lancet*, 267: 1055-1056, 1954.
- 3 — AWAD, F.I. — A new dye test for *Toxoplasma* and *Sarcocystis* infections by use of *Sarcocystis tenella* spores. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 48: 337-341, 1954.
- 4 — AWAD, F.I. & LAINSON, R. — A note on the serology of sarcosporidiosis and toxoplasmosis. *J. Clin. Path.*, 7: 152-156, 1954.
- 5 — AWAD, F.I. & LAINSON, R. — Toxoplasmosis. *Lancet*, 266: 574-575, 1954.
- 6 — CALERO, J.R. & GUTIÉRREZ, J. A. M. — Estudio de las fracciones de los anticuerpos (γ M, γ A, γ G) responsables de las pruebas sorológicas en la toxoplasmosis: inmunofluorescencia indirecta, hemoaglutinación y dye test. *Rev. Iber. Parasitol.* 26: 391-403, 1966.
- 7 — CAMARGO, M.E. — Improved technique of indirect immunofluorescence for serological diagnosis of toxoplasmosis. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, 6: 117-118, 1964.
- 8 — CATHIE, I.A.B. — II. An appraisal of the diagnostic value of the serological tests for toxoplasmosis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 51: .. 104-110, 1957.
- 9 — DESMONTS, G. — Renseignements fournis par l'examen de l'humeur aqueuse au cours des uvéites toxoplasmiques. *Congressos Internacionais de Medicina Tropical e Malária*, VII, Rio de Janeiro, 1.º a 11 de setembro de 1963. *In Resumos de Trabalhos*, pp. 196-197.
- 10 — MEIRA, J.A., AMATO NETO, V., NOBREGA, P. & TRAPP, E.E. — Resultados de reações sorológicas para o diagnóstico da toxoplasmose efetuadas com o soro de pacientes com protozooses. *Hospital (Rio)*, 55: 641-648, 1959.
- 11 — MICHALZIK, K. — *Trichomonas vaginalis* und positive Seroreaktion auf Toxoplasmose. *Deutsch. Med. Wscht.*, 78: 307, 1953.
- 12 — MÜHLPFORDT, H. — Das Verhalten Sarcosporidien-infizierter Tiere im Sero-Farbstest auf Toxoplasmose nach Sabin-Feldman. *Z. Tropenmed. Parasit.*, 3: 205-215, 1951.
- 13 — REYNOLDS, E.S., WALLS, K.W. & PFEIFFER, R.I. — Generalized toxoplasmosis following renal transplantation. Report of a case. *Arch. Intern. Med.*, 118: 401-405, 1966.
- 14 — SABIN, A.F. & FELDMAN, H.A. — Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoan parasite (toxoplasma). *Science*, 108: 660-663, 1948.
- 15 — SCORZA, J.V., ALVAREZ, A., RAMOS, I., DAGERT C., VÁSQUEZ, A. D. & TORREALBA, J. F. — Nuevo método rápido para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas en su fase crónica. (Aplicación del "Dye test" de Sabin y Feldman). *Arch. Venez. Med. Trop.*, 3: 121-135, 1959.

PRÊMIO "PROF. PEDREIRA DE FREITAS"

Instituído pelo Serviço de Doenças Transmissíveis do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, com a finalidade de prestar homenagem à memória desse eminente professor universitário e cientista brasileiro.

A concessão do prêmio em questão estará subordinada à regulamentação a seguir especificada.

1. Constará o prêmio de diploma, de medalha e da quantia de NCr\$ 500,00 (quinhentos cruzeiros novos).

2. A láurea será atribuída ao melhor trabalho concorrente, de acordo com o parecer da comissão julgadora.

3. Poderão concorrer trabalhos, não obrigatoriamente elaborados por médicos, que digam respeito a aspectos etiológicos, clínicos e terapêuticos referentes a doenças transmissíveis.

4. Os trabalhos concorrentes, de autoria de médicos ou de outros pesquisadores brasileiros, deverão ter sido publicados no período compreendido entre 1.º de julho de 1967 e 30 de junho de 1968.

5. A publicação, em qualquer idioma, poderá ter ocorrido em revistas científicas nacionais ou estrangeiras.

6. Os trabalhos, em cinco vias impressas, serão encaminhados à Secretaria da Comissão Científica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (Rua Pedro de Toledo, 1800), estando devidamente especificadas as intenções de concorrer ao prêmio.

7. O término do prazo de entrega ocorrerá no dia 31 de julho de 1968, impreterivelmente.

8. O julgamento estará a cargo da Comissão Científica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

9. A comissão julgadora estará constituída por cinco membros;

a) o Dr. Rubens Campos, professor de Parasitologia da Faculdade de Ciências Médicas dos Hospitais da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e professor assistente-docente de Parasitologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;

b) o Dr. Marcelo O. A. Corrêa, médico-chefe da Seção de Parasitologia do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo;

c) o médico-chefe do Serviço de Doenças Transmissíveis do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo;

d) dois outros membros indicados pela Comissão Científica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo e não obrigatoriamente pertencentes ao corpo clínico dessa instituição.

10. O prêmio será entregue no dia 8 de agosto de 1968, data da inauguração da enfermaria do Serviço de Doenças Transmissíveis do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

11. Quando o trabalho laureado fôr de autoria de mais de uma pessoa, serão concedidos diplomas individuais mas apenas uma medalha, além da quantia fixa estipulada.

12. A decisão da comissão julgadora será irrecorrível.

13. A concessão do prêmio ocorrerá anualmente e a quantia referida no item 1 decorrente de doação do Serviço de Doenças Transmissíveis do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, poderá ser alterada, sendo tal fato sempre comunicado com a devida antecedência.