

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Pediatria

Andréa Lucchesi De Carvalho

**ESTUDO DE 114 CASOS DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA ACOMPANHADOS
NO SETOR DE INFECTOLOGIA PEDIÁTRICA DO DEPARTAMENTO DE
PEDIATRIA, FM-UFMG, NO PERÍODO DE 1982-1996.**

Belo Horizonte

2001

Andréa Lucchesi De Carvalho

**ESTUDO DE 114 CASOS DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA ACOMPANHADOS
NO SETOR DE INFECTOLOGIA PEDIÁTRICA DO DEPARTAMENTO DE
PEDIATRIA, FM-UFMG, NO PERÍODO DE 1982-1996.**

Dissertação apresentada ao Colegiado do Curso de Pós-Graduação em Medicina, área de concentração Pediatria, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito para obtenção do grau de Mestre em Pediatria.

Orientador: Professor Edward Tonelli

Coorientador: Professora Gláucia Manzan Queiroz de Andrade.

Belo Horizonte

2001

C331e Carvalho, Andrea Lucchesi de.
Estudo de 114 casos de Toxoplasmose Congênita acompanhados no setor de Infectologia Pediátrica da Departamento de Pediatria, FM-UFMG, no período de 1982-1996 [recurso eletrônico]. / Andrea Lucchesi de Carvalho. - - Belo Horizonte: 2001.
126f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Edward Tonelli.
Coorientador (a): Gláucia Manzan Queiroz de Andrade.
Área de concentração: Pediatria.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Toxoplasmose Congênita. 2. Terapêutica. 3. Infecções. 4. Terapêutica. 5. Sinais e Sintomas. 6. Dissertação Acadêmica. I. Tonelli, Edward. II. Andrade, Gláucia Manzan Queiroz de. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 725

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 7009
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3248.9641 FAX: (31) 3248.9939



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **ANDRÉIA LUCCHESI DE CARVALHO**, nº de registro 9861262. Às quatorze horas do dia **dezessete do mês de setembro de dois mil e um**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Curso em 23/07/2001, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"ESTUDO DE 114 CASOS DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA ACOMPANHADOS NO SETOR DE INFECTOLOGIA PEDIÁTRICA DO DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FM-UFMG, NO PERÍODO DE 1982-1996"**; requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina - Área de Concentração em Pediatria. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Edward Tonelli, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Edward Tonelli (orientador)	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Profª. Mariza Márcia Mussi Pinhata	Instituição: USP/RP	Indicação: <u>Aprovada</u>
Profª. Heliane Brant Machado Freire	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>

Pelas indicações, a candidata foi considerada Aprovada.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte dezessete de setembro de dois mil e um.

Prof. Edward Tonelli /orientador Edward Tonelli

Profª. Mariza Márcia Mussi Pinhata Mariza Mussi

Profª. Heliane Brant Machado Freire Heliane Freire

Prof. Francisco José Penna/Coordenador Francisco José Penna

PROF. FRANCISCO JOSÉ PENNA
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em ~~Pediatria~~
FACULDADE DE MEDICINA - UFMG

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Aos meus pais, Mário e Célia, pela importância em minha formação e seu amor.

Ao Salomão, Sarah, Deborah Cidinha, Gisele e vovó Mária pelo carinho, apoio e a enorme paciência durante a elaboração desta tese.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À professora Gláucia Manzan Queiroz de Andrade, pelo papel em minha formação acadêmica, estimada mestra, orientadora e pelo apoio e disponibilidade em todas as fases deste estudo.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Edward Tonelli, meu orientador, pela oportunidade.

Ao professor Fernando Oréfice, pela sua competência profissional e sua disponibilidade na realização dos exames oftalmológicos.

Aos professores Ricardo Neves Godinho e Tânia Mara Lima Gonçalves pela atenção e pela disponibilidade na realização da avaliação auditiva.

Ao professor Eugênio Marcos Andrade Goulart pela atenção e disponibilidade no tratamento estatístico dos dados.

Aos colegas da Infectologia Pediátrica: Inácio Roberto de Carvalho, Stella B. B. Braga Ana Lúcia Nogueira pelo apoio, incentivo e amizade.

A professora Maria Aparecida Martins pelo seu papel na minha formação acadêmica e por sua amizade.

Aos acadêmicos Valesca, Renata e Bernardo pela ajuda na coleta dos dados.

RESUMO

A toxoplasmose congênita, frequente no Brasil, é geralmente assintomática no recém-nascido, mas quando sintomática pode levar a grave comprometimento da criança com lesões oculares e neurológicas. Estudos observacionais, não controlados, tem mostrado benefício do tratamento das crianças acometidas, durante o primeiro ano de vida, com diminuição na ocorrência de reativações oculares, diminuição das sequelas neurológicas e menor ocorrência de deficiência auditiva. Este estudo tem por objetivo avaliar os aspectos clínicos e laboratoriais da toxoplasmose congênita com ênfase na época de aparecimento e duração das manifestações clínicas; comparar as evoluções clínicas, oftalmológicas, auditivas e neurológicas entre crianças tratadas no primeiro ano de vida e as não tratadas ou tratadas por um período menor que seis meses; avaliar os possíveis fatores determinantes de mau prognóstico no desempenho escolar destes pacientes. Foi realizada uma coorte histórica de 114 crianças de 0 a 18 anos, com infecção congênita pelo *Toxoplasma gondii*, atendidas no Centro de Referência de doenças infecto-parasitárias do Hospital das Clínicas da UFMG-MG (CTR- Orestes Diniz), no período de 1982-1996. Foi realizada uma revisão dos prontuários médicos destes pacientes e, posteriormente 51 destas crianças foram submetidas a avaliações clínica, oftalmológica e auditiva em 1999. Os dados coletados foram analisados através do pacote estatístico Epi-Info 6.04. Observou-se que em 90,4% dos casos a infecção não foi detectada na gravidez. A maioria (61,4%) das crianças foi atendida no setor de infectologia pediátrica no primeiro ano de vida, sendo as alterações oculares o motivo mais comum da procura por atenção médica. As manifestações clínicas mais observadas nestes pacientes foram: retinocoroidite (93,7%), estrabismo (64,9%), hepatoesplenomegalia (51,8%), convulsão (28,6%) e prematuridade (23,2%). O diagnóstico foi feito pela associação entre achados clínicos e positividade dos anticorpos IgG anti-*T. gondii*, já que os exames para detecção de anticorpos IgM foram realizados em um número pequeno de casos. Os pacientes atendidos no primeiro ano de vida foram tratados (60,5%) com sulfadiazina associada a pirimetamina e ácido folínico, em sua maioria, por período de tempo variável de acordo com a idade em que eram admitidos no serviço. Observou-se reativação da lesão ocular em 12,3% dos pacientes. Não foram observadas associações estatisticamente significativas entre o tratamento no primeiro ano de vida, independente do tempo em que era realizado, e: frequência de reativação ocular,

complicações oftalmológicas, deficiência auditiva e desempenho escolar. Observou-se, através de análise univariada, associação estatisticamente significativa entre mau desempenho escolar e microcefalia ($p < 0,00$) e hidrocefalia ($p = 0,0073$). Entretanto, quando estes dados foram submetidos a uma análise de regressão logística multivariada, observou-se que, entre os fatores investigados, apenas a microcefalia esteve associada à dificuldade escolar.

Palavras-chave: toxoplasmose; congênita; tratamento; sequelas.

ABSTRACT

The congenital toxoplasmosis, frequent in Brazil, generally is asymptomatic in the newborn. But, when symptomatic, it can seriously affect the child, presenting ocular and neurological lesions. Non-controlled, observational studies demonstrate advantages on the treatment of affected children during their first year of life: diminution of the occurrence of visual reactivation, neurological sequels and hearing deficiencies. This study aims: to evaluate the clinical and laboratorial aspects of congenital toxoplasmosis, emphasizing the time of appearance and duration of clinical manifestations; to compare the clinical, ophthalmologic, hearing and neurological outcomes of children treated during the first year of life as opposed to non-treated children and children treated for less than six months; to evaluate the possible determinant factors of poor prognosis. A historical cohort was performed with 114 children from zero years old presenting congenital infection with *Toxoplasma gondii* and followed in the pediatric infectious disease ambulatory of the Clinical Hospital of the Federal University of the State of Minas Gerais (UFMG), in the city of Belo Horizonte, M. G., Brazil, from 1982 to 1996. A revision of medical data was done. After that, 51 of these children were submitted to clinical, ophthalmologic and hearing evaluation in 1999. The data collected was analysed by Epi-Info 6.04. In 90,4% of the cases the infection was not detected during pregnancy. The majority of the children (61,4%) were admitted to the pediatric infectious diseases' clinic in their year of life. Ocular alterations were the most common cause for researching medical attention. The most common clinical manifestations were: chorioretinitis (93,7%), strabismus (64,9%), hepatosplenomegaly (51,8%), convulsions (28,6%) and prematurity (23,2%). The diagnosis was defined through the association of clinical findings with positive IgG antibodies anti- *T.gondii*, because the detection of IgM antibodies was carried out only in a few numbers of cases. The majority of patients who followed throughout the first year of life were treated with sulfadiazine associated to pyrimethamin and folinic acid, during variable time periods, according to their admission in the clinic. Reactivation of ocular lesions was observed in 12,3% of the patients. Significant statistics associations between the treatment during the first year of life (regardless of its duration) and the frequency of ocular reactivation, ophthalmologic complications, hearing deficiencies and school performance, were not observed. Significant statistics association between poor school performance and microcephaly ($p < 0,000$) or hydrocephalus ($p = 0,007$) was

observed through univariable analysis. Nevertheless, when this data was submitted to a multivariable logistic regression, only microcephaly was associated with school difficulties.

Keywords: toxoplasmosis, congenital, treatment; sequelae.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 – Início das manifestações clínicas em 110 pacientes com toxoplasmose congênita, matriculadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982-1996.	62
Gráfico 2 – Presença do estrabismo, e a idade em meses em que foi observado, em 114 crianças com toxoplasmose congênita matriculadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982- 1996.	63
Gráfico 3 – Presença da hepatomegalia, segundo o mês de observação, em 69 crianças com toxoplasmose congênita matriculadas no ambulatório de Infectologia do HC Pediátrica - UFMG, no período de 1982-1996.	64
Gráfico 4 – Presença da esplenomegalia, segundo o mês de observação, em 58 crianças com toxoplasmose congênita matriculadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982-1996.	65
Gráfico 5 – Tempo de duração, em meses, da hepatoesplenomegalia em 67 crianças com toxoplasmose congênita matriculadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC - UFMG, no período de 1982-1996.	66
Gráfico 6 – Presença de convulsão, segundo o mês de vida em que foi observada, em 32 crianças com toxoplasmose congênita matriculadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982-1996.	67
Gráfico 7 – Distribuição dos títulos de RIFI-IgG anti- <i>T.gondii</i> *, durante o diagnóstico de 96 casos de toxoplasmose congênita matriculados no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC_UFMG, no período de 1982- 1996.....	68
.....	68
Gráfico 8 – Distribuição de 43 pacientes com toxoplasmose congênita tratados no primeiro ano de vida, segundo o tempo de tratamento, matriculadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982-1996.	71
Gráfico 9 – Idade em anos da reativação ocular em 14 pacientes com toxoplasmose congênita,matriculados no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982-1996.	72
Gráfico 10 – Curva atuarial da ocorrência de reativação ocular em 114 crianças portadoras de toxoplasmose congênita matriculadas no ambulatório de Infectologia	

Pediátrica entre 1982-96, conforme tenham sido tratadas ou não no primeiro ano de vida.....	73
Gráfico 11 – Curva atuarial da ocorrência de reativação ocular em 114 crianças portadoras de toxoplasmose congênita matriculadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica entre 1982-96, conforme o tempo de tratamento realizado no primeiro ano de vida.....	74
Figura 1 – (A) Olho direito: várias lesões focais de retinocoroidite, localizadas duas no polo posterior e duas outras na média periférica temporal superior. Observa-se neste olho a presença da metade superior da mácula e o disco óptico que se apresenta normal.	75
– (B) Olho esquerdo: lesão necrótica atingindo toda a área da mácula e apresentando áreas de hipotrofia periférica separada por uma área central esbranquiçada (gliose), separada por uma camada de hipertrofia pigmentar. Apresenta também duas lesões hiperpigmentadas dentro da arcada vascular superior e o disco óptico se apresenta esbranquiçado.....	75
Figura 2 – (A) Lesão focal de retinocoroidite com aspecto de roda de carroça localizada na porção temporal superior do olho direito.	76
– (B) Observam-se 3 lesões de retinocoroidite em olho esquerdo, uma às 10:00 hs hiperpigmentada, a segunda lesão às 12:00 hs com áreas de hipopigmentação e hiperpigmentação, vasos coroidianos hipopigmentados; a terceira lesão às 2:00 hs hiperpigmentar com um halo atrófico. O disco óptico é caracterizado pela sua palidez e alteração na topografia dos vasos discais. Do centro do disco óptico parte uma trave vítrea em direção à lesão localizada às 12:00 hs. O disco óptico apresenta-se com uma atrofia na sua porção superior, no diâmetro vertical.....	76
Figura 3 – (A) Observam-se lesões de retinocoroidite em número de quatro, em olho esquerdo, todas na metade inferior da retina sendo duas na área temporal e duas na área nasal. O aspecto do disco óptico é similar à figura 2-B. Observam-se traves vítreas formando verdadeiras pontes nas lesões mais inferiores.....	77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Prevalência de anticorpos para toxoplasmose em crianças e adultos, através da reação de Sabin-Feldman, de acordo com a faixa etária, em diferentes países.....	25
Tabela 2 – Prevalência da toxoplasmose em população adulta brasileira, avaliada através de inquéritos sorológicos.	25
Tabela 3 – Prevalência de anticorpos para toxoplasmose, através da Reação de Sabin-Feldman, em várias populações de mulheres durante a gestação e no puerpério.	26
Tabela 4 – Evolução de 180 gestantes de acordo com o trimestre no qual a mãe adquiriu a toxoplasmose.....	28
Tabela 5 – Efeito do tratamento materno com espiramicina durante a gestação.....	29
Tabela 6 – Sinais e sintomas observados antes do diagnóstico ou durante a evolução da toxoplasmose congênita aguda sem tratamento em 152 pacientes; e em 101 pacientes, incluídos nos 152, acompanhados por quatro ou mais anos.	33
.....	33
Tabela 7 – Estudo prospectivo de lactentes nascidos de mulheres que adquiriram a infecção pelo <i>Toxoplasma</i> durante a gravidez: sinais e sintomas de 210 lactentes com toxoplasmose congênita.....	35
Tabela 8 – Principais sinais e sintomas observados em 19 recém-nascidos portadores de toxoplasmose congênita.....	36
Tabela 9 – Sequelas observadas em 105 pacientes com toxoplasmose congênita seguidos por quatro ou mais anos.	38
Tabela 10 – Desenvolvimento de sequelas adversas em crianças com toxoplasmose congênita subclínica (Estudo de Stanford-Alabama).....	41
Tabela 11 – Achados neurológicos em 36 pacientes portadores de toxoplasmose congênita tratados no primeiro ano de vida (Estudo de Chicago).	43
Tabela 12 – Achados oftalmológicos em 44 pacientes portadores de toxoplasmose congênita, sendo 37 tratados no primeiro ano de vida e 7 não tratados. (Estudo de Chicago).....	43

Tabela 13 – Achados oftalmológicos em 34 pacientes portadores de toxoplasmose congênita* tratados no primeiro ano de vida (Estudo de Chicago).....	44
Tabela 14 – Avaliação auditiva em 57 pacientes com toxoplasmose congênita tratados no primeiro ano de vida* e 13 não tratados**.....	44
Tabela 15 – Avaliação oftalmológica e auditiva em crianças não tratadas (ou tratadas por um curto período de tempo), e tratadas por tempo prolongado (um ano)*.	49
Tabela 16 – Orientação para o tratamento da toxoplasmose congênita*.....	50
Tabela 17 – Critério de definição de casos de toxoplasmose congênita aplicados aos 114 pacientes, matriculados no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC- UFMG, no período de 1982-1996.	59
Tabela 18 – Principais sintomas e sinais observados nos pacientes com toxoplasmose congênita, matriculados no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982-1996.	61
Tabela 19 – Principais alterações encontradas na Tomografia Computadorizada de crânio de 27 crianças com toxoplasmose congênita matriculadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982-1996.	69
Tabela 20 – Principais manifestações oculares observadas nos pacientes com toxoplasmose congênita, atendidos no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982-1996.....	69
Tabela 21 – Principais observações encontradas em relação ao tratamento da toxoplasmose congênita, no primeiro ano de vida, em 114 crianças matrículas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982-1996.....	71
TABELA 22. Complicações oftalmológicas mais comuns observadas em 51 pacientes com Toxoplasmose Congênita, reavaliados pelo serviço de uveíte do HC-UFMG, 1999.	74
Tabela 23 – Análise da associação entre o tempo de tratamento no primeiro ano de vida e as complicações oftalmológicas observadas em 51 crianças portadoras de toxoplasmose congênita, matriculadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982-1996.	77
Tabela 24 – Análise da associação entre o tempo de tratamento, no primeiro ano de vida, e a presença de reativação ocular em 51 crianças portadoras de toxoplasmose	

congênita matriculadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFGM, no período de 1982-1996.	78
Tabela 25 – Aspectos do desenvolvimento (resposta ao teste de triagem de Denver, série escolar cursada, frequência a escola tradicional ou escola especializada) avaliados em 51 pacientes com toxoplasmose congênita matriculados no ambulatório de infectologia pediátrica do HC-UFGM, no período de 1982-1996.	79
Tabela 26 – Análise da associação entre o tempo de tratamento no primeiro ano de vida e a presença de escolaridade adequada em 51 crianças com toxoplasmose congênita matriculadas no ambulatório de infectologia pediátrica do HC-UFGM, no período de 1982-1996.	80
Tabela 27 – Análise univariada, através do teste qui-quadrado, para avaliar a associação entre as manifestações neurológicas dos pacientes com toxoplasmose congênita e a adequação escolar em 51 crianças matriculadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFGM, no período de 1982-1996.	81
Tabela 28 – Delineamento, tamanho da amostra e tempo de seguimento dos principais estudos sobre toxoplasmose congênita.	83

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ELISA	Imunoensaio enzimático
FM	Faculdade de Medicina
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
ISAGA	Immunsorbent Agglutination Assay
HÁ	Reação de hemaglutinação passiva
HC	Hospital das clínicas
PCR	Reação em cadeia de polimerase
QI	Quociente de inteligência
RFC	Reação de fixação de complemento
RIFI	Reação de Imunofluorescência Indireta
RN	Recém-nascidos
RSF	Reação de Sabin-Feldman
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	REVISÃO DA LITERATURA	23
2.1	Aspectos Históricos.....	23
2.2	Toxoplasmose Congênita	32
2.2.1	Manifestações Clínicas	32
2.2.2	Sequelas A Longo Prazo	37
2.2.3	Tratamento no Primeiro Ano de Vida.....	46
3	OBJETIVOS	50
3.1	Objetivo Geral	50
3.2	Objetivos Específicos.....	51
4	METODOLOGIA	51
4.1	Delineamento Da Pesquisa.....	51
4.2	População Estudada	51
4.3	Critérios De Diagnóstico	52
4.3.1	Critérios de inclusão	52
4.3.2	Critérios de exclusão	53
4.4	Avaliação Clínica.....	53
4.4.1	Avaliação pediátrica.....	53
4.4.2	Avaliação oftalmológica	55
4.4.3	Avaliação auditiva	55
4.5	Exames Complementares.....	55
4.5.1	Amostra a	55
4.5.2	Amostra b	56
4.6	Protocolos de Pesquisa	56
4.7	Considerações Éticas	57
4.8	Análise Estatística.....	57

5	RESULTADOS.....	58
5.1	População Estudada.....	58
5.2	Manifestações Clínicas e Laboratoriais.....	61
5.3	Tratamento no Primeiro Ano de Vida.....	70
5.4	Sequelas a Longo Prazo.....	72
5.4.1	Sequelas Oftalmológicas.....	72
5.4.2	Adequação da Escolaridade.....	78
5.4.3	Sequelas Auditivas.....	81
6	DISCUSSÃO.....	82
6.1	Da Metodologia.....	82
6.1.1	Delineamento do estudo.....	82
6.1.2	População estudada.....	83
6.1.3	Das variáveis pesquisadas.....	84
6.2	Discussão dos Resultados.....	85
6.2.1.1	Aspectos clínicos.....	85
6.2.1.2	Exames complementares.....	87
6.2.1.3	Aspectos oftalmológicos.....	89
6.2.3	Aspectos auditivos.....	90
6.2.4	Aspectos do aprendizado.....	91
7	CONCLUSÕES.....	91
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	93
	ANEXO 1.....	101
	ANEXO 2.....	106
	ANEXO 3.....	113
	ANEXO 4.....	114
	ANEXO 5.....	116
	ANEXO 6.....	117

ANEXO 7.....	121
ANEXO 8.....	124

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo *Toxoplasma gondii* tem distribuição mundial com prevalência variável de região para região, de acordo com o clima e hábitos da população.

É frequente em regiões tropicais e no Brasil tem sido encontrada prevalência variando de 54% a 75% (RICCIARDI, 1978). Em Belo Horizonte GUERRA (1985) estudou adultos clientes de laboratórios de análises clínicas, amostrados aleatoriamente, e encontrou uma prevalência de 50,5% e CAMARGO (1987) pesquisou a população do município de Ribeirão das Neves encontrando 59,4% de positividade para *T. gondii* em amostra aleatória de todas as idades. Estes estudos mostram que a parasitose é frequente em nossa região.

Os hospedeiros definitivos do parasita são os felídeos, destacando-se nas regiões urbanas o gato doméstico, uma população abundante em Belo Horizonte. Os hospedeiros intermediários são as aves e os mamíferos incluindo o homem.

O ser humano pode adquirir a infecção pelo *T. gondii* através da ingestão de cistos do parasita contidos na carne crua ou mal-cozida, pela ingestão de oocistos esporulados eliminados pelas fezes dos gatos, por via transplacentária, por transplante de órgãos, e excepcionalmente através de transfusão de sangue.

Aproximadamente 1-10 por 10000 nascidos vivos têm toxoplasmose congênita (GUERINA et al., 1994; ANCELLE et al., 1996; LEBECH et al., 1999).

A infecção transplacentária assume especial dimensão quando sabemos que a infecção aguda da gestante infecta o feto em 40% dos casos e que as consequências podem ser o aborto ou seqüela grave para o concepto, com déficit visual e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (REMINGTON, 1997). O risco de infecção fetal é baixo, cerca de 6% (3-9%) até 13 semanas de gestação e aumenta progressivamente até o término da gravidez, sendo de 40% (34-46%) com 26 semanas, de 72% (61-80%) com 36 semanas, chegando a 81% no término da gestação (PRATLONG, 1996). Sabe-se também que das crianças infectadas verticalmente a maioria, cerca de 70- 80%, não apresenta sintomas ao nascimento, vindo a manifestar sinais da doença tardiamente com acometimento principalmente ocular e do sistema nervoso central. Estudos têm mostrado que estas infecções assintomáticas ao nascimento podem apresentar seqüelas significativas (WILSON, 1980), e que se beneficiam com o tratamento precoce e prolongado (McAULEY, 1994). Nos lactentes com doença manifesta ao nascimento e não-tratados, ou

tratados por pouco tempo, espera-se uma morbidade a longo prazo substancial (EICHENWALD, 1960).

Recentemente, um estudo colaborativo realizado em Chicago (McAULEY et al., 1994) avaliou a evolução de 44 crianças com toxoplasmose congênita sintomáticas submetida ao tratamento prolongado (um ano) com sulfadiazina e pirimetamina, tendo-se observado, quando comparado a controles históricos, um prognóstico melhor nestas crianças.

Este estudo pretende avaliar, dentre as crianças com toxoplasmose congênita, atendidas no ambulatório de infectologia pediátrica do HC-UFMG, os aspectos clínicos, sequelas a longo prazo e a evolução da infecção após o tratamento da parasitose no primeiro ano de vida.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Aspectos Históricos

A toxoplasmose é uma doença parasitária, de distribuição universal, descrita no início do século XX.

O agente etiológico é o *Toxoplasma gondii*, um protozoário do grupo dos coccídeos, descoberto simultaneamente por NICOLLE & MANCEAUX (1908), na Tunísia em um roedor africano, *Ctenodactylus gondii*, e por SPLENDORE (1908), em São Paulo, Brasil, que trabalhando com coelhos, observou uma doença com quadro anátomo- patológico semelhante ao calazar humano.

Foi denominado *Toxoplasma* (toxos no grego significa arco) devido a sua forma arqueada, e *gondii* em referência ao roedor em que foi descrito.

O primeiro caso envolvendo humanos foi relatado pelo oftalmologista JANKU (1923), na Tchecoslováquia, que descreveu achado *pós-mortem* de uma criança de 11 meses que aparentemente morreu de toxoplasmose disseminada. Nela foi encontrado o cisto do parasita na retina, associado com hidrocefalia congênita, microftalmia e retinocoroidite macular.

Em 1927, no Rio de Janeiro, Brasil, TORRES publicou o caso de uma criança com dois dias de vida, crises convulsivas e que apresentou, ao exame anátomo- patológico, meningoencefalite grave, miosite e miocardite. Foi encontrado, nesta criança, grande quantidade de parasitas intracelulares com características morfológicas e biológicas semelhantes ao gênero *Toxoplasma*, levantando a possibilidade de infecção congênita.

Dez anos depois, nos Estados Unidos da América (EUA), WOLF & COWEN (1937), descreveram o primeiro caso de toxoplasmose congênita humana, com estudos clínicos e anatomopatológico completos, chamando atenção da comunidade científica para a infecção pelo *Toxoplasma gondii* e doença humana de caráter congênito grave.

Considerando as descrições anteriores, a retinocoroidite, hidrocefalia ou microcefalia, calcificações intracranianas e a convulsão ficaram sendo conhecidas, entre os clínicos, como a tétrede clássica da toxoplasmose congênita (SABIN et al., 1952).

Em 1948, SABIN & FELDMAN descreveram o teste do corante, Dye Test ou reação de Sabin-Feldman (RSF), facilitando o diagnóstico e os inquéritos epidemiológicos.

O ciclo biológico completo do parasito só foi descrito a partir de 1970, quando o microrganismo foi definitivamente classificado como um protozoário. Nos felinos, hospedeiros definitivos do parasito, ocorrem as duas fases reprodutivas do *Toxoplasma gondii*: a fase extra-intestinal ou assexuada e a fase êntero-epitelial ou sexuada. A fase assexuada também ocorre em hospedeiro intermediário (mamíferos incluindo o homem, roedores, aves e répteis), mas a fase sexuada ocorre exclusivamente nos felídeos, sendo o gato doméstico o mais importante deles na transmissão para o homem (FRENKEL, 1973; HUTCHISON, 1965).

O parasita é capaz de infectar o homem por várias vias, sendo as mais importantes a oral e a transplacentária. O homem pode se infectar ao ingerir vegetais contaminados com oocistos e/ou alimentos de origem animal contendo cistos, principalmente carne de suínos e ovinos. A ingestão de carne mal cozida parece ser, entre os adultos, o principal meio de contrair a infecção, mas a manipulação de carne crua também representa risco. RIEMANN et al (1975) mostraram que nos abatedouros de Belo Horizonte, Brasil, 10% dos bovinos estavam infectados. Outras vias, de menor importância do ponto de vista epidemiológico, são a saliva, contato sexual, via respiratória, transfusão de sangue (sobretudo leucócitos), transplante de órgãos e acidentes de laboratório.

A taxa de infecção pelo *T. gondii* aumenta com a idade, conforme mostram os estudos epidemiológicos, e a prevalência da infecção é alta nas populações urbanas e em comunidades rurais, principalmente nas zonas tropicais e temperadas (Tabela 1). Em Belo Horizonte, Brasil, ANDRADE (1994), utilizando a reação de imunofluorescência indireta (RIFI) em crianças de 0-12 anos, estratificadas por idade, encontrou um caso positivo entre 1 e 2 anos de idade, 5/17 (29,4%) entre 4-5 anos e 19/41 (46,3%) entre 9-12 anos.

Tabela 1 – Prevalência de anticorpos para toxoplasmose em crianças e adultos, através da reação de Sabin-Feldman, de acordo com a faixa etária, em diferentes países.

Locais	Positividade* %	
	6 meses a 10 anos	30 a 40 anos
Áustria	07	62
El Salvador	40	93
Arizona (Índios Navajo)	0	05
Nova Orleans	21	42
Pittsburgh (PE)	08	45
Finlândia	07	35
Portland (Oregon-EUA)	07	26
Inglaterra	08	25
Paris	33	87
Taiti	45	77
Trinidad	29	45
Sul da Califórnia	11	27

Modificado de REMINGTON & DESMONTS, 1983.

* Reação de Sabin-Feldman >1:16

Cerca de 70 a 80% da população adulta brasileira apresenta sorologia positiva para toxoplasmose. A Tabela 2 mostra alguns estudos nacionais sobre prevalência de toxoplasmose na população adulta.

Tabela 2 – Prevalência da toxoplasmose em população adulta brasileira, avaliada através de inquéritos sorológicos.

Autor (ano)	Local	N	Positivos (%)	Título discriminante	Reação
TONELLI (1971)	Belo Horizonte	70	52,8	1:16	RIFI
RICCIARDI (1978)	Brasil	1410	60,9	1:16	RIFI
COUTINHO (1981)	Rio de Janeiro	6079	78,7	1:16	RSF
FELDMAN (1982)	Brasil	2023	56,0	1:12	RSF
GUERRA (1985)	Belo Horizonte	704	50,5	1:16	RIFI
CAMARGO (1987)	Ribeirão das Neves*	500	59,4	1:16	RIFI

*Região metropolitana de Belo Horizonte

RSF: reação de Sabin-Feldman

RIFI: reação de imunofluorescência indireta para toxoplasmose

Na toxoplasmose adquirida a infecção é assintomática em aproximadamente 70% dos casos e, quando sintomática, os sintomas e sinais são inespecíficos como linfadenomegalia, fadiga, febre, mal-estar, mialgia e cefaléia. Portanto, o diagnóstico se baseia principalmente nos testes sorológicos de rastreamento. A transmissão vertical ocorre quando os taquizoítos presentes na circulação materna durante a infecção aguda atingem a placenta e, posteriormente o conceito, ou, eventualmente, na recrudescência de uma infecção crônica durante a gravidez, que pode ocorrer quando a gestante apresenta imunossupressão. No Brasil cerca de dois terços dos adultos, incluindo mulheres em idade fértil, são imunes, isto é já tiveram contato prévio com o parasita. Como a infecção fetal geralmente ocorre durante a primoinfecção da gestante, tem grande importância a identificação dos 20-30% de mulheres em idade fértil que são susceptíveis durante a gravidez. A Tabela 3 mostra a prevalência de anticorpos para toxoplasmose em várias populações de mulheres em idade fértil.

Tabela 3 – Prevalência de anticorpos para toxoplasmose, através da Reação de Sabin-Feldman, em várias populações de mulheres durante a gestação e no puerpério.

Grupo etário	São Paulo (Brasil)*		Paris (França)**		Nova York (EUA)***		Londres (Inglaterra)****	
	n	%	n	%	n	%	n	%
15-19	74	70,5	93	80,0	552	16,0	1576	15,0
20-24	115	70,6	390	81,0	1127	27,0	990	27,0
25-29	84	73,0	351	86,0	1309	33,0	442	33,0
30-34	43	74,1	201	95,0	689	40,0	133	34,0
35	56	98,2	171	96,0	671	50,0	25	22,0
Total	372	74,7	1206	87,0	4048	32,0	3169	22,0

Modificada de Desmonds G, Couvreur J. Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the fetus. *Bull NY Acad Med* 50:146-159, 1974.

*Castilho (1976)

**Desmonts et al. (1965).

***Kean (1972)

****Ruoss e Bourne (1972)

Alguns fatores têm se mostrados importantes na determinação do risco de infecção do conceito: idade gestacional em que a mãe adquiriu a infecção pelo *T. gondii*; presteza no diagnóstico da infecção materna e instituição do tratamento com o objetivo de evitar a infecção fetal; diagnóstico do comprometimento do feto que,

quando positivo, implica em mudanças no tratamento da gestante com o objetivo de minimizar as consequências da infecção para o feto (REMINGTON et al., 2000).

Para estudar a associação entre a ocorrência de infecção durante a gestação e a infecção do concepto, DESMONTS & COUVREUR (1974), selecionaram 378 gestantes que apresentavam títulos altos na reação de Sabin-Feldman (>300/ml) ou soroconversão durante a gravidez. Estas pacientes foram separadas em dois grupos: grupo 1 = 183 mulheres (48%), cuja infecção foi adquirida durante a gestação e grupo 2 = 195 mulheres (52%) que adquiriram a infecção antes da concepção ou em época indeterminada. Entre as 378 gestantes, 11 (3%) abortaram, sendo sete do grupo 1 e quatro do grupo 2; sete crianças foram natimortas ou faleceram logo após o nascimento. Os exames anatomopatológicos em três desses RN evidenciaram parasitas em dois deles. Excluindo os 11 abortos, os RN das 367 mulheres restantes foram classificados em três subgrupos: o primeiro constituído de 59 RN, nos quais o diagnóstico de toxoplasmose congênita foi definitivo, sendo 55 (30%) do grupo 1 e quatro (2%) do grupo 2; o segundo subgrupo foi constituído de 15 crianças com diagnóstico provável, pois os exames sorológicos foram realizados tardiamente, não sendo possível excluir a infecção adquirida; e o terceiro subgrupo constituído de 293 (78%) RN não infectados. Para verificar a associação entre o tempo de gestação em que a mãe adquiriu a infecção e suas consequências para o feto, estes mesmo autores estudaram ainda 180 gestantes classificando-as de acordo com o trimestre da gravidez no qual a infecção foi provavelmente adquirida. Desta forma, o parasita foi transmitido para o feto em 17% dos casos quando a infecção materna foi adquirida no primeiro trimestre da gestação, 24% no segundo trimestre e 62% no terceiro trimestre. Concluiu-se então, que o risco de infecção fetal estava relacionado com a época da infecção materna. Observou-se que quando a infecção materna era adquirida durante os últimos meses de gravidez, o risco de o feto ser infectado era maior, porém a infecção era subclínica no RN. No entanto, quando a gestante era infectada nos primeiros meses da gravidez, o risco de infecção fetal era menor, mas o RN apresentava doença mais grave (Tabela 4).

Tabela 4 – Evolução de 180 gestantes de acordo com o trimestre no qual a mãe adquiriu a toxoplasmose.

Toxoplasmose materna adquirida			Diagnóstico de toxoplasmose congênita					
			Definitivo		Possível		Excluído	
Trimestre	Número	(%)	Número	(%)	Número	(%)	Número	(%)
Primeiro	30	17	5	17	1	3	24	80
Segundo	84	47	20	24	5	6	59	70
Terceiro	39	22	24	62	2	5	13	33
Indeterminado	27	15	10	37	3	11	14	52
Total	180	(100)	59	(33)	11	(6)	110	(61)

Modificado de Desmonds, G., Couvreur, J. Congenital Toxoplasmosis. A prospective study of 378-pregnancies. *New Engl. J. Med.*, 290: 1110, 1974c.

STRAY-PEDERSEN (1980), estudando 8043 gestantes, observou que a infecção congênita parece não ocorrer em pacientes com infecção crônica (latente); que a primoinfecção durante a gestação constitui um risco real para o feto, podendo ocorrer infecção fetal em cerca de 30 a 40% dos casos, e que apenas uma pequena parte (19%) das crianças infectadas apresentam sinais e sintomas ao nascimento.

DUNN et al., (1999), estudando 603 gestantes que adquiriram a toxoplasmose durante a gravidez, no período de 1987 a 1995 na França, calculou o risco de transmissão da infecção para o concepto em 29% (IC 95% = 25-33), com um risco baixo de 6% (3-9%) até 13 semanas de gestação, sendo que este risco aumenta para 40% (34-46%) até 26 semanas, ficando em torno 72% (61-80%) com 36 semanas e chegando a 81% no momento do parto.

DESMONTS & COUVREUR (1990), estudando 542 gestantes infectadas na gravidez, avaliaram a eficácia da espiramicina (3g/dia) na prevenção da infecção fetal, encontrando uma redução de 77% no risco de infecção do feto. Entretanto, quando o feto estava infectado o tratamento não interferiu na forma de apresentação da doença (Tabela 5).

Tabela 5 – Efeito do tratamento materno com espiramicina durante a gestação.

Consequências para o concepto	Tratamento			
	Não		Sim	
	n	%	n	%
Ausência de infecção congênita	60	(39)	297	(77)
Toxoplasmose Congênita Subclínica	64	(41)	65	(17)
Leve	14	(9)	13	(3)
Grave	7	(5)	10	(2)
Natimorto ou morte perinatal	9	(6)	3	(1)
Total	154	(100)	388	(100)

Adaptado de Desmonts e Couvreur (1979).

DAFFOS et al., (1988), estudando 746 gestantes com toxoplasmose adquirida na gestação, observaram que o tratamento da gestante com sulfadiazina e pirimetamina mostrou-se adequado para o tratamento da infecção fetal, reduzindo as formas graves da doença e aumentando o número de infecções assintomáticas.

FOULON et al., (1999), em um estudo multicêntrico realizado com 144 gestantes com toxoplasmose adquirida na gravidez, não observaram redução da infecção fetal com o tratamento durante a gravidez, mas verificaram redução significativa nas sequelas graves da infecção congênita ($p=0,007$, Odds Ratio = 0,14 e IC95% = 0,036 - 0,584).

No diagnóstico da infecção congênita existem três etapas a serem consideradas: primeiro, se houve infecção aguda na gestante; segundo se houve a infecção fetal e terceiro, o diagnóstico de infecção no RN/lactente. O diagnóstico é firmado em dados laboratoriais porque frequentemente a doença é subclínica ou se manifesta com grande polimorfismo, e baseia-se em métodos de isolamento e identificação do parasita (exame microscópico, isolamento *in vitro* em cultura de células, histologia, detecção do DNA do *Toxoplasma gondii*) ou métodos imunológicos.

Os testes sorológicos são sensíveis, específicos e possíveis de serem realizados em laboratórios de menor complexidade, por isso se tornaram os métodos de escolha para o diagnóstico da infecção adquirida e congênita. São detectados anticorpos específicos do tipo IgG, IgM, IgA e menos frequentemente IgE. Para a pesquisa de IgG pode ser empregada a reação de Sabin-Feldman (RSF) ou Dye test ou reação do corante que é o “padrão ouro” para diagnóstico da toxoplasmose; a reação de imunofluorescência indireta (RIFI); o imunoensaio enzimático (ELISA); o teste de aglutinação e o teste de fixação de complemento. Recentemente, com o

objetivo de diferenciar infecções antigas de infecções recentes, de fundamental importância quando se considera a infecção na gestante, foi desenvolvido o teste de Avidéz de IgG que detecta anticorpos fracamente ligados ao antígeno, anticorpos de fraca avidéz típicos das infecções recentes, e anticorpos fortemente ligados ao antígeno, anticorpos de grande avidéz típicos das infecções mais antigas, que tem-se mostrado muito útil principalmente quando só é possível realizar um exame durante o pré-natal (CAMARGO, 1991; LAPPALAINEM, 1995). Para a pesquisa dos anticorpos do tipo IgM podem ser utilizados os testes RIFI, ELISA e ISAGA (Imunosorbent Agglutination Assay). Para a pesquisa dos anticorpos do tipo IgA e IgE utilizam-se as técnicas de ELISA e ISAGA.

Para o diagnóstico da infecção na gestante é indispensável a triagem sorológica da mulher na fase pré-concepção ou na primeira consulta do pré-natal. A gestante susceptível deve ser submetida à sorologia mensalmente, como é feito na França e Áustria, ou se isso não for possível trimestralmente durante a gestação. CAMARGO e LESER (1976), utilizando a IFI (IgG e IgM), a reação de fixação de complemento (RFC) e hemaglutinação passiva (HA), definiram um perfil sorológico muito utilizado para a interpretação da sorologia da gestante, classificando a infecção em fase aguda, fase de transição e infecção antiga.

De acordo com WONG e REMINGTON (1994), para o diagnóstico da infecção fetal deve-se utilizar preferencialmente a amniocentese, que deve ser realizada após a 20ª semana de gestação. DAFFOS (1988), estudando 746 gestantes com toxoplasmose adquirida durante a gravidez, demonstrou que o diagnóstico da infecção fetal foi realizado em 92% dos casos. HOHLFELD (1994), pesquisando a infecção fetal, através da detecção de fragmentos do parasito com utilização da técnica de PCR (reação em cadeia da polimerase), no líquido amniótico de 339 gestantes encontrou uma sensibilidade de 97,45% e uma especificidade de 100% para esse método diagnóstico quando comparado aos métodos tradicionais de diagnóstico da infecção fetal. PRATLONG et al., (1996), estudando 286 gestantes com toxoplasmose adquirida na gravidez encontrou uma sensibilidade de 44% e uma especificidade de 97% da PCR para o diagnóstico de infecção fetal. CASTRO (1999), em Belo Horizonte, Brasil, estudando 37 gestantes com toxoplasmose adquirida durante a gestação encontrou uma sensibilidade da PCR no líquido amniótico, para o diagnóstico de infecção congênita, de 66,7%, especificidade 100%, valor preditivo positivo de 50% e valor preditivo negativo de 100%.

O diagnóstico da forma congênita da toxoplasmose se baseia em dados clínicos, epidemiológicos e exames complementares como a fundoscopia, a sorologia, exames de imagem radiológica do crânio e exame do líquido. A presença do anticorpo anti*Toxoplasma* da classe IgM tem grande valor para o diagnóstico no período neonatal e primeiro ano de vida (REMINGTON et al., 1995), sendo as técnicas de ELISA-duplo sanduíche (ou captura) e ISAGA as de maior sensibilidade (80%), comparadas a RIFI-IgM que apresenta baixa sensibilidade (25%). A determinação de IgA, segundo STEPICK et al (1990), mostrou-se mais sensível que a IgM para o diagnóstico da infecção congênita, mas seu uso na prática clínica ainda é limitado. A ausência, no recém-nascido, de anticorpos IgM na presença dos anticorpos do tipo IgG exige muito cuidado na interpretação, pois o RN assintomático pode apresentar IgG apenas devido à transferência passiva de anticorpo materno e nestes casos observa-se o desaparecimento desses anticorpos até o final do primeiro ano de vida. A persistência dos anticorpos IgG após o primeiro ano de vida, ou a sua elevação, confirma a infecção congênita (REMINGTON et al., 1995). A fundoscopia é exame obrigatório na propedêutica da toxoplasmose congênita devido à alta incidência de retinocoroidite nestes casos EICHENWALD (1960); METS, et al (1996); SÁFAGI (1996). As alterações líquóricas mais significativas são a hiperproteínoorraquia e a pleocitose mononuclear (DINIZ, 1984). As imagens radiológicas mais encontradas são as calcificações intracranianas, a hidrocefalia e a atrofia cerebral, PANTEL et al., 1996.

Dado a complexidade do diagnóstico da toxoplasmose adquirida pela gestante ou pelo feto, o amplo conhecimento acumulado sobre o assunto em todo o mundo, e a diversidade dos critérios utilizados nos vários estudos que tratam do tema, dificultando sua comparação, LEBECH et al., (1996) propuseram critérios para o diagnóstico da toxoplasmose, sugerindo que sua utilização rotineira na investigação científica facilite comparações futuras. Eles propuseram a separação dos casos em quatro grupos distintos de exposição: a gestante, o feto, lactentes menores de um ano e crianças maiores de um ano. O paciente é classificado em diferentes categorias da infecção como: definitivo, provável, possível, indeterminada e não infectado, de acordo com os critérios sorológicos, parasitológicos e informações clínicas.

2.2 Toxoplasmose Congênita

2.2.1 Manifestações Clínicas

A toxoplasmose congênita tem sido classicamente subdividida em forma sintomática e assintomática ao nascimento.

REMINGTON & DESMONTS (1995), classificaram didaticamente a toxoplasmose congênita em quatro formas clínicas principais: doença neonatal, doença observada nos primeiros meses de vida (grave a moderada), sequela ou recidiva na infância ou adolescência de uma infecção não diagnosticada previamente e infecção subclínica. Mas, o que se observa na infecção congênita é uma grande variedade de quadros clínicos desde oligossintomáticos até crianças com profundo comprometimento sistêmico e/ou neurológico.

São vários os fatores determinantes da forma de manifestação clínica na criança: o sistema imunológico fetal, competência imunológica materna, intensidade da parasitemia, virulência da cepa, mas o fator principal é, provavelmente, a idade gestacional em que ocorreu a infecção intra-uterina (REMINGTON & DESMONTS, 2000).

EICHENWALD (1947), realizou um dos mais completos estudos das manifestações clínicas da toxoplasmose congênita e sua evolução natural na era pré-terapêutica, descrevendo as formas generalizada, neurológica e assintomática (Tabela 6). O grupo de doença neurológica (n=108) e o grupo de doença generalizada (n=44) foram selecionados entre 5492 crianças com doença neurológica sem etiologia definida no primeiro ano de vida e doença não neurológica sem etiologia definida nos dois primeiros meses de vida (grupo da doença generalizada) e 4 pacientes na forma subclínica foram selecionados entre 5761 lactentes normais. O tempo médio de seguimento foi de cinco anos. Trata-se, pois, de um estudo longitudinal, com uma amostra selecionada principalmente entre crianças sintomáticas, o que leva a duas consequências principais: predomínio das formas graves da doença, não representando a real frequência de expressão dessa infecção congênita no homem; descrição de um número reduzido de crianças com forma assintomática ou subclínica, sabidamente a forma mais comum de apresentação da infecção. Entretanto, descreve fielmente a forma clássica da toxoplasmose congênita.

Tabela 6 – Sinais e sintomas observados antes do diagnóstico ou durante a evolução da toxoplasmose congênita aguda sem tratamento em 152 pacientes; e em 101 pacientes, incluídos nos 152, acompanhados por quatro ou mais anos.

Sinais e sintomas	Frequência de ocorrência (%) em pacientes com	
	Doença neurológica* 108 pacientes	Doença generalizada** 44 pacientes
Lactentes		
Coriorretinite	102 (94)	29 (66)
Líquor alterado	59 (55)	37 (84)
Anemia	55 (51)	34 (77)
Icterícia	31 (29)	35 (80)
Esplenomegalia	23 (21)	40 (90)
Convulsão	54 (50)	8 (18)
Febre	27(25)	35 (35)
Calcificação intracraniana	54 (50)	40 (90)
Hepatomegalia	18 (17)	34 (77)
Linfadenomegalia	18 (17)	30 (68)
Vômitos	17 (16)	21 (48)
Hidrocefalia	30 (28)	0 (0)
Diarréia	7 (6)	11 (25)
Pneumonite	0 (0)	18 (41)
Microcefalia	14 (13)	0 (0)
Eosinofilia	6 (4)	8 (18)
Exantema	1 (1)	11 (25)
Sangramento anormal	3 (3)	8 (18)
Hipotermia	2 (2)	8 (18)
Catarata	5 (5)	0 (0)
Glaucoma	2 (2)	0 (0)
Atrofia óptica	2 (2)	0 (0)
Microftalmia	2 (2)	0 (0)

Modificado de Eichenwald, H. In: Siim, JC (ed). Human Toxoplasmose. Copenhagen. Munksgaard, 1960, págs. 42-49. O estudo foi realizado em 1947. Os pacientes institucionalizados mais intensamente acometidos não foram incluídos no estudo final de 101 crianças.

*Pacientes com doença do sistema nervoso central no primeiro ano de vida.

**Pacientes com doença não neurológica durante os primeiros 2 meses de vida.

Os achados do pesquisador mostram a diversidade de manifestações clínicas que podem ser observadas na toxoplasmose congênita, o que a torna indistinguível de outras infecções congênitas. Também destaca a intensidade do comprometimento neurológico e suas sequelas, mesmo nas crianças que não apresentam sinais de comprometimento neurológico ao nascimento.

Para conhecer a importância da toxoplasmose congênita na sua forma assintomática, ALFORD et al., (1974), nos EUA, realizaram uma triagem sorológica através da pesquisa de IgM em sangue de cordão e em sangue periférico de 7500 recém-nascidos, selecionados de uma população urbana de baixa renda, no período de 30 meses. Dez crianças foram diagnosticadas como portadoras de toxoplasmose congênita (1 caso/750 RN triados), e apenas uma delas apresentava manifestação clínica sugestiva da doença ao nascimento. O seguimento destas crianças, nove delas assintomáticas ao nascimento, permitiu aos autores identificarem alterações importantes, na infecção subclínica, presentes ao nascimento como: prematuridade (5/10), crescimento intra-uterino retardado (2/10) e alterações liquóricas (8/8); ou observadas durante o seguimento como: retinocoroidite (2/10), hidrocefalia (1/10), icterícia (1/10) e hepatoesplenomegalia (1/10). No exame do líquido os autores relataram linfocitose (10 a 110 cel/ μ l) e hiperproteinorraquia (150 a 1000 mg/dl), tendo esta última persistido por um período médio de três meses. Este estudo demonstrou a importância do rastreamento e seguimento das formas assintomáticas ao nascimento, devido ao risco de desenvolvimento de sequelas ao longo do tempo.

Para avaliar a incidência de toxoplasmose subclínica, COUVREUR & DESMONTS (1984), realizaram, na França, um estudo prospectivo de 210 crianças com toxoplasmose congênita identificadas através do diagnóstico da infecção em suas mães durante o pré-natal, no período de 1972 a 1981. Dentre as 210 crianças selecionadas, duas faleceram durante o primeiro ano de vida, sendo uma decorrente da forma sistêmica da toxoplasmose congênita e a outra provavelmente não associada à infecção pelo *Toxoplasma*. Vinte e uma crianças (10%) apresentavam toxoplasmose congênita grave com comprometimento neurológico e frequentemente também ocular; 71 (34%) apresentavam doença leve sendo notado apenas retinocoroidite periférica cicatrizada ou calcificações isoladas na radiografia de crânio; 116 (55%) estavam completamente assintomáticas ao nascimento e assim permaneciam aos 12 meses quando foram reexaminadas. Os autores encontraram alterações clínicas, neurológicas e oftalmológicas em uma proporção

significativa das crianças deste estudo (Tabela 7). Critica-se, neste estudo, a distribuição de frequência das formas clínicas grave, moderada e subclínica, pois ocorreram alguns vícios na seleção da amostra: as formas mais graves, que levam ao óbito neonatal, não foram incluídas; as gestantes puderam optar pelo aborto quando infectadas no início da gestação; o tratamento com espiramicina foi oferecido nos casos em que o diagnóstico de toxoplasmose foi feito durante a gestação.

Tabela 7 – Estudo prospectivo de lactentes nascidos de mulheres que adquiriram a infecção pelo *Toxoplasma* durante a gravidez: sinais e sintomas de 210 lactentes com toxoplasmose congênita

Achados	n	Positivos (%)
Prematuridade	210	13 (06,2)
Dismaturidade	210	13 (06,2)
Pósmaturidade	108	9 (08,3)
Icterícia	201	20 (10,0)
Hepatoesplenomegalia	210	9 (04,2)
Plaquetopenia	210	3 (01,4)
Anemia/eosinofilia	102	9 (04,4)
Microcefalia	210	11 (05,2)
Hidrocefalia	210	8 (03,8)
Hipotonia	210	2 (05,7)
Convulsão	210	8 (03,8)
Retardo psicomotor	210	11 (05,2)
Calcificação intracraniana	210	24 (11,4)
Anormalidade no ultra-som	49	5 (10,0)
Anormalidade na Tomografia computadorizada do crânio	13	11 (84,0)
Anormalidade no eletroencefalograma	191	16 (08,3)
Líquor alterado	163	56 (34,2)
Microftalmia	210	6 (02,8)
Estrabismo	210	11 (05,2)
Corrioretinite unilateral	210	34 (16,1)
Corrioretinite bilateral	210	12 (05,7)

Adaptado de Couvreur J, Desmonts G, Tornier G, e colaboradores. Ann. Pediatr. 31:815-819, 1984.

Em São Paulo, Brasil, DINIZ (1984), estudou 19 recém-nascidos sintomáticos ao nascimento, com acometimentos viscerais, neurológicos e oftalmológicos em sua grande maioria (Tabela 8). A autora fez um estudo de coorte, identificando as crianças ao nascimento e acompanhando-as durante um período de tempo variável. É interessante observar neste estudo, comparado aos achados de Eichenwald, a maior frequência do comprometimento visceral e a maior ocorrência de microcefalia e microftalmia. Entre as alterações líquóricas (18/19 casos, 95%) a pesquisadora relata principalmente o aspecto xantocrômico, a hipoglicorraquia (21%), o alto nível de proteinorraquia e a pleocitose (95%) com destaque para a alta percentagem de eosinófilos (27.7%). Durante o seguimento das crianças, pode ser observado que as visceromegalias regrediram durante o primeiro ano de vida.

Tabela 8 – Principais sinais e sintomas observados em 19 recém-nascidos portadores de toxoplasmose congênita.

Achados	Número de crianças acometidas	%
Esplenomegalia	17	89,4
Hepatomegalia	16	84,2
Icterícia	12	63,2
Baixo peso	11	61,1
Petéquias	09	47,3
Anemia	08	42,0
Pneumonia	08	42,0
Prematuridade	07	37,0
Cardiopatía	06	31,0
Acolia fecal	05	26,3
Alterações radiológicas em ossos longos	05	26,3
Diarréia	05	26,3
Vômitos	05	26,3
Líquor alterado	18	95,0
Retinocoroidite	11*	73,3
Calcificações intracranianas	11	58,0
Microcefalia	11	58,0
Microftalmia	07	37,0
Hipotermia	07	37,0
Convulsão	04	21,0
Hipertermia	04	21,0

Macrocefalia	03	16,0
Catarata	02	10,5

Diniz EMA, 1984.

*Exame oftalmológico realizado em apenas 15 pacientes.

SÁFADI (1996), em São Paulo, através de um estudo prospectivo, com um tempo de seguimento de quatro anos, estudou 43 casos de toxoplasmose congênita em seus aspectos clínicos e laboratoriais. Encontrou um nítido predomínio das formas subclínicas ao nascimento, com a faixa etária predominante ao diagnóstico superior a dois anos, as alterações neurológicas predominantes foram o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e convulsão. A retinocoroidite esteve presente em 95,34% dos casos, o estrabismo em 48,83%. As calcificações intracranianas foram observadas em 16,28% na radiografia simples do crânio e em 65,12% dos casos pela tomografia computadorizada do crânio. A deficiência auditiva foi detectada em 12,5% (2/16).

Embora a toxoplasmose congênita seja classicamente dividida em quatro formas de apresentação clínica, estas frequentemente se associam, pois representam fases evolutivas de um mesmo processo patológico (REMINGTON et al., 2000).

2.2.2 Sequelas A Longo Prazo

As manifestações neurológicas e oftalmológicas fazem parte da forma clássica de apresentação da toxoplasmose congênita, estando presentes desde a descrição dos primeiros casos na literatura (JANKU, 1923; WOLF & COWEN, 1937).

EICHENWALD (1947), estudando 105 casos de toxoplasmose congênita, com tempo de seguimento superior a quatro anos, encontrou sequelas graves (retardo mental) em 91,4% dos pacientes, independente da apresentação clínica nos primeiros meses de vida, seja ela predominantemente neurológica ou sistêmica (Tabela 9). Este estudo, realizado na era pré-terapêutica, tem sido utilizado como controle histórico para avaliação de eficácia terapêutica por muitos pesquisadores (DINIZ, 1984; KOOPE, 1986; MCAULEY et al., 1994; SÁFADI, 1996).

Tabela 9 – Sequelas observadas em 105 pacientes com toxoplasmose congênita seguidos por quatro ou mais anos.

Achados	Doença neurológica (70pacientes)* n (%)	Doença generalizada (31pacientes)** n (%)	Doença subclínica (4 pacientes) n (%)
Retardo mental	69 (89)	25 (81)	02 (50)
Convulsão	58 (83)	24 (77)	02 (50)
Espasticidade e paralisias	53 (76)	18 (58)	0
Hidrocefalia ou microcefalia	31 (44)	02 (06)	0
Visão intensamente comprometida	48 (69)	13 (42)	0
Surdez	12 (17)	03 (10)	0
Normal	06 (09)	05 (16)	02 (50)

Modificado de Eichenwald H. In: Siim JC (ed). Human Toxoplasmose. Copenhagen. Munksgaard, 1960, págs.42-49. O estudo foi realizado em 1947. Os pacientes institucionalizados mais intensamente acometidos não foram incluídos no estudo final de 101 crianças.

*Pacientes com doença do sistema nervoso central no primeiro ano de vida.

**Pacientes com doença não neurológica durante os primeiros 2 meses de vida.

KOPPE et al., iniciaram, em 1964, um estudo prospectivo em Amsterdã para determinar a frequência da toxoplasmose congênita e avaliar a necessidade de instituir um programa de âmbito nacional para controle da doença. Foram estudadas 3040 gestantes sendo selecionadas 1821, através da Reação de Sabin-Feldman, no período de abril de 1964 a outubro de 1966. Destas, 60% (1574) já haviam se infectado antes da atual gestação, 249 pares de gestantes e crianças foram seguidas: 21 devido a soroconversão na RSF, 42 por apresentar altos títulos da RSF (>512), 183 por apresentarem uma elevação nos títulos da RSF e 3 devido à infecção materna ter ocorrido muito próximo à concepção. Os primeiros resultados deste estudo foram publicados dez anos depois do seu início (KOPPE et al, 1974), e mostraram uma incidência de 0,65% de toxoplasmose congênita nesta região. Das 249 crianças selecionadas para o acompanhamento, foram detectados doze casos de infecção congênita (devido à persistência de sorologia positiva após 30 meses de vida). Cinco foram considerados sintomáticas e foram tratadas com dois esquemas de sulfadiazina e pirimetamina durante três semanas no primeiro ano de vida (quatro tinham retinocoroidite e em uma foi isolado o parasita na placenta e no líquido

cefalorraquidiano). Sete crianças foram consideradas assintomáticas e não foram tratadas. Na segunda publicação, quinze anos após (KOPPE et al., 1982), foram incluídas 117 crianças, que já haviam sido examinadas na mesma época de nascimento do grupo em estudo, com faixa etária de 14-15 anos e que foram utilizadas como grupo controle para comparação. Após 15 anos de acompanhamento, as crianças com toxoplasmose congênita apresentavam quadro oftalmológico bastante diferente do inicial, oito crianças eram portadoras de lesões de retinocoroidite bilateral; das cinco que receberam tratamento, quatro apresentaram recidiva do quadro inflamatório ocular e uma apresentava taquicardia paroxística. Das sete não tratadas, três apresentavam novas lesões bilaterais. As 117 crianças do grupo controle não apresentavam lesão oftálmica, embora 56% apresentassem viragem sorológica. Em relação ao desempenho escolar, em ambos os grupos não foram diagnosticados nenhuma deficiência mental e nenhuma criança necessitou de ensino especializado, embora uma delas tenha cometido suicídio e outra apresentasse alterações eletroencefalográficas persistentes. Com estes resultados os autores concluíram que o tratamento no período neonatal não impediu o aparecimento de novas lesões oftalmológicas; e que o programa de acompanhamento pré-natal das gestantes não representou forma de controle da doença. Na terceira e mais recente publicação de KOPPE et al., (1986) encontram-se totalizados os 20 anos de seguimento dessa população, e os autores verificaram que novas lesões oftalmológicas continuaram aparecendo, estando presente em 9 das 11 crianças (82%), com comprometimento funcional em cinco delas. Reconsiderou a postura anterior e sugeriu a adoção do rastreamento para o diagnóstico precoce da infecção durante a gravidez e no período neonatal, considerando o caráter debilitante das sequelas a longo prazo mesmo nas formas subclínicas ao nascimento, já que o tratamento da gestante poderia diminuir a ocorrência de infecção congênita como os estudos franceses demonstravam (DESMONTS & COUVREUR, 1978). Outras medidas deveriam ser incluídas na tentativa de diminuir a transmissão vertical da toxoplasmose congênita, como a sorologia antes da concepção e vacina animal anti-coccidial.

WILSON et al., (1980) em um estudo colaborativo entre Stanford e Alabama, EUA, realizaram acompanhamento clínico-psicológico, audiométrico e oftalmológico em 24 crianças com diagnóstico de toxoplasmose congênita, por um tempo médio de 8,5 anos. As crianças foram divididas em dois grupos (Tabela 10): Grupo I, composto de 13 crianças triadas no período neonatal (oito casos devido à triagem em sangue

de cordão para pesquisa de anticorpos da classe IgM, e cinco casos devido ao diagnóstico de infecção aguda na gestante ou RN com sinais inespecíficos; estas 13 crianças foram examinadas cuidadosamente do ponto de vista neurológico, oftalmológico e sistêmico, não tendo sido encontrada nenhuma alteração relacionada à toxoplasmose congênita) e Grupo II, composto de 11 crianças diagnosticadas após o período neonatal por apresentarem sinais e/ou sintomas oftalmológicos ou neurológicos sugestivos da infecção. As crianças de ambos os grupos estavam assintomáticas ao nascimento. Ao final do tempo de seguimento, a retinocoroidite foi detectada em 85% das crianças do Grupo I e em todas as crianças do grupo II. Houve reativação da retinocoroidite em cinco pacientes (três do grupo I e dois do grupo II), com idades entre 2,3 a 3,5 anos. Sequelas neurológicas foram menos frequentes que as oftalmológicas, mas estavam sempre presentes. No Grupo I, 38,5% e no Grupo II, 73% das crianças apresentaram comprometimentos neurológicos maiores, como hidrocefalia e/ou microcefalia e/ou convulsões e/ou retardo importante no desenvolvimento psicomotor. Os testes de QI mostraram, em ambos os grupos, desde níveis inferiores de normalidade (QI 97 a 74) até deficiência mental moderada e grave (QI 62 a 36). A deficiência auditiva foi observada em três crianças do Grupo I (total de 10 examinadas) e duas do Grupo II (total de nove examinadas). Das 24 crianças estudadas 11 não foram tratadas e 4 casos (uma do grupo I e três do grupo II) receberam tratamento após o aparecimento de sequelas ou tiveram um tempo de tratamento inferior a duas semanas sendo incluídas pelos autores, no grupo de não tratadas. Nove crianças foram tratadas no mínimo por três semanas durante o primeiro ano de vida, ou antes do aparecimento de sequelas neurológicas ou intelectuais. Para o tratamento, foram utilizadas as associações de pirimetamina com sulfadiazina ou pirimetamina com trisulfapirimidina. Os autores concluíram que as crianças com infecção congênita subclínica por *Toxoplasma gondii*, desenvolverão doença clínica manifesta em alguma época de suas vidas, resultando em comprometimento funcional definitivo neurológico e/ou oftalmológico, com elevada morbidade. As limitações deste estudo se devem: ao tamanho da amostra; por ser um estudo parcialmente prospectivo; por faltar um grupo controle pareado; por apresentar vícios na seleção de amostra, já que o grupo II foi selecionado devido a manifestações clínicas suficientemente significativas para entrarem no diagnóstico diferencial da toxoplasmose congênita, portanto não retrata de modo significativo a forma subclínica da toxoplasmose congênita.

Tabela 10 – Desenvolvimento de sequelas adversas em crianças com toxoplasmose congênita subclínica (Estudo de Stanford-Alabama).

	Grupo I* (n =13)	Grupoll** (n =11)
Achados Neurológicos		
Nenhuma sequela	2	0
Principais sequelas		
Hidrocefalia	0	1
Microcefalia	1	1
Convulsão	1	3
Retardo mental intenso	1	2
Sequelas secundárias		
Disfunção cerebelar leve	2	4
Atraso transitório do desenvolvimento psicomotor	2	2
Achados oftalmológicos		
Nenhuma sequela	2	0
Retinocoroidite		
Bilateral		
Cegueira bilateral	0	5
Cegueira unilateral	3	3
Perda visual unilateral moderada	0	1
Perda visual mínima ou inexistente Unilateral	5	1
Perda visual mínima ou inexistente	3	0
Média etária de início (anos)	3,67	0,42
Variação	0,08 a 9,33	0,25 a 1,00
Reativação da lesão ocular	3	2
Auditivo		
Perda auditiva neurossensorial		
Unilateral moderada	1 de 10	1 de 9
Unilateral leve	1 de 10	1 de 9
Bilateral leve	1 de 10	1 de 9

Modificado de Wilson et al. Pediatrics 1980:767-774

*Não se encontrou qualquer anormalidade à avaliação neonatal extensa com base no conhecimento do diagnóstico de toxoplasmose congênita.

**Não se encontrou anormalidade alguma ao exame neonatal de rotina

CASTILLO & RIVERA (1982), em um estudo retrospectivo abrangendo o período de 1964 a 1980, avaliaram 45 pacientes de 0 a 72 meses de idade com toxoplasmose congênita no México. Os sintomas estiveram presentes no período neonatal em 45% dos pacientes e em 55% dos casos ocorreram geralmente após o primeiro ano de vida, sugerindo a presença de casos subclínicos ou assintomáticos. Alterações oculares estiveram presentes em 19 crianças (43,5%) e neurológicas em cinco (10,9%), sendo que ambas foram observadas em 13 pacientes (28,2%). Sequelas neurológicas graves ocorreram em 13 casos (28,2%), com destaque para o atraso psicomotor (13,3%). Os autores chamam atenção para os critérios de diagnóstico de difícil interpretação, bem como a interpretação sorológica mais trabalhosa necessitando de repetição das provas sorológicas no primeiro ano de vida para o reconhecimento da forma congênita subclínica. Embora seja um estudo descritivo, não controlado, destaca-se por ter sido realizado em um país em desenvolvimento.

Em 1981 foi iniciado um estudo multicêntrico, em Chicago (EUA), para o tratamento e acompanhamento de crianças com o diagnóstico de toxoplasmose congênita. Os primeiros resultados deste estudo foram publicados em 1994 e envolveram 44 crianças com toxoplasmose congênita geralmente sintomática ao nascimento (McAULEY et al, 1994). Foi instituído, em 37 destes pacientes, um esquema terapêutico prolongado, até o final do primeiro ano de vida, iniciado antes de 2,5 meses de idade. O esquema terapêutico utilizado foi variável, sendo que quatro crianças receberam a cada 4-6 semanas: pirimetamina (2mg/Kg/dia nos dois primeiros dias seguidos por 1mg/Kg/dia) associada com sulfadiazina (100 mg/Kg/dia, dividido em duas doses por dia) e ácido fólico (5-10mg nas segundas, quartas e sextas-feiras), alternado com espiramicina (100mg/Kg/dia) até completar um ano de vida. O restante dos pacientes envolvidos na pesquisa recebeu curso contínuo, por um ano, de pirimetamina (2mg/Kg/dia nos dois primeiros dias, seguidos de 1mg/Kg/dia, com o tempo variável, sendo que 21 crianças receberam por dois meses seguidos, 7 por seis meses seguidos e algumas receberam a pirimetamina três vezes por semana), sulfadiazina (100/Kg/dia) e ácido fólico (5-10 mg /três vezes por semana). Os pacientes que apresentaram neutropenia tiveram a dose de ácido Fólico aumentada para 5-20mg/dia, e em sete pacientes tratados antes de 1989 a trissulfapirimidina foi utilizada. Sete pacientes não foram tratados no primeiro ano de vida por terem sido admitidos no estudo após os 12 meses de idade. Os prognósticos neurológicos,

auditivos, oftalmológicos e de desenvolvimento estão sendo avaliados, e até o momento os dados obtidos sugerem que o prognóstico inicial para a maioria dos lactentes tratados, mas não todos, são bem melhores do que para aqueles tratados por apenas um mês ou não tratados, quando comparados com controle histórico (EICHENWALD, 1960; WILSON et al., 1980; KOPPE et al., 1986), conforme pode ser visto nas Tabelas 11, 12, 13 e 14.

Tabela 11 – Achados neurológicos em 36 pacientes portadores de toxoplasmose congênita tratados no primeiro ano de vida (Estudo de Chicago).

Achados	Número encontrado (%)
Normal	16 (45)
Anormalidade no tônus transitória	12 (33)
Anormalidade neurológica permanente	08 (22)
Ausência de convulsão	28 (78)
Convulsão <2,5 meses não recorrente	04 (11)
Uso de anticonvulsivante após 2,5 meses	04 (11)

Modificado de ROIZEN N et al. Neurologic and development Outcome in treated Congenital Toxoplasmosis. Pediatrics 95:11-20, 1995.

Tabela 12 – Achados oftalmológicos em 44 pacientes portadores de toxoplasmose congênita, sendo 37 tratados no primeiro ano de vida e 7 não tratados. (Estudo de Chicago).

Observações	Número encontrado(%)	Lesões bilaterais(%)
Estrabismo	19(43)	
Nistagmo	15(34)	
Microftalmia	09(21)	02(22)
Microcórnea	09(21)	02(22)
Catarata	08(18)	02(25)
Retinocoroidite	35(80)	
Macular	27(61)	11(41)
Justapapilar	19(43)	10(53)
Periférica	16(36)	07(44)
Descolamento de retina	04(9)	02(50)
Atrofia óptica	07(16)	02(29)

Modificado de METS, M.B at al. Congenital Ocular toxoplasmosis. In Mest, M.B. and the toxoplasmosis Study Group. Ophthalmologic findings in congenital toxoplasmosis (abstract no.2009-16). Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 33:1904, 1992.

Tabela 13 – Achados oftalmológicos em 34 pacientes portadores de toxoplasmose congênita* tratados no primeiro ano de vida (Estudo de Chicago).

Média de idade em meses do último exame oftalmológico	26 ± 23
Avaliação oftalmológica	
Nenhuma doença	7(22%)
Lesão: acuidade visual normal	9(26%)
Unilateral com comprometimento visual	9(26%)
Bilateral com comprometimento visual	9(26%)
Novas lesões	4(11%)

*Em 32 crianças o diagnóstico foi devido à presença de sintomas ao nascimento e em 2 casos o diagnóstico foi pré-natal.

Modificado de METS, M.B at al. Congenital Ocular toxoplasmosis. In: Mest,M.B.and the toxoplasmosis Study Group. Ophthalmologic findings in congenital toxoplasmosis (abstract no.2009-16). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 33:1904, 1992.

Tabela 14 – Avaliação auditiva em 57 pacientes com toxoplasmose congênita tratados no primeiro ano de vida* e 13 não tratados**.

Grau de surdez	Definições		Resultados	
	BERA (DbnHL)	Audiograma (dB/HL)	Controle histórico**	Tratados
Normal	<20	0-20	12	57
Média	>20-40	25-40	0	0
Moderada	>40-60	>40	1	0
Severa	>60	>70-90	0	0
Profunda		>90	0	0
Total			13	57

*Estudo de Chicago

**Grupo I do estudo de Wilson et al, 1980. Modificado de MCGEE, T.; WOLTERS, C.; STEIN, L.; et al. Absence of sensorineural hearing loss in treated infants and children with congenital toxoplasmosis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 106:75,1992.

Existem provavelmente três formas de toxoplasmose ocular: a congênita precoce, a congênita tardia e a adquirida. Até o momento existe um consenso, entre os pesquisadores, de que a infecção congênita é responsável pela maioria dos quadros de toxoplasmose ocular, e a sua forma de apresentação mais comum é a congênita de aparecimento tardio. PERKINS (1973), após extensa revisão da

literatura sugeriu que a toxoplasmose ocular ocorria em 2-3% dos pacientes com infecção adquirida.

A toxoplasmose ocular é a causa mais frequente de uveíte no Brasil, assim como em outras partes do mundo, sendo importante causa de cegueira (ABREU et al., 1987). No Brasil, ela corresponde a aproximadamente 50% do total das uveítes (BELFORT et al., 1988), havendo uma predominância em jovens entre a segunda e terceira década de vida (ABREU et al., 1980). ABREU et al., 1987, alertaram para a possibilidade de que no Brasil a toxoplasmose ocular secundária à infecção adquirida esteja sendo subestimada. BELFORT (1988), considerando os estudos realizados na região de Erechim (Santa Catarina, Brasil) e em pacientes provenientes de São Paulo (Brasil), levantou a possibilidade da toxoplasmose adquirida levar a formas oculares de aparecimentos tardios, semelhantes às observadas na toxoplasmose congênita.

ROBERTS & McLEOD (1999), revendo a literatura, discutem a patogênese da reativação da retinocoroidite por ruptura de cistos preexistente ou através de uma reação de hipersensibilidade, podendo ocorrer em qualquer idade. Estudos de seguimento ao longo do tempo mostram que as crianças com infecção congênita desenvolverão doença ocular em 20 a 80% dos casos, sendo que na maioria delas as lesões aparecerão nos primeiros dois anos de vida (GIBERT et al., 2000). Em quatro estudos de coorte (GUERINA et al., 1994; LAPPALAIMEN et al., 1995; LEBECH, 1999; CONYN-VAN-SPAEDONK, 1999) 91 crianças com infecção congênita, e diagnóstico feito no pré-natal ou por triagem neonatal, foram seguidas por um a seis anos, sendo encontrado lesões oculares em 22% delas (15% a 25%). KOPPE et al., (1986), em seguimento de 11 pacientes, por 20 anos, encontrou 9 casos (82%) de retinocoroidite, sendo que em 5 (45%) as lesões foram detectadas nos dois primeiros anos de vida. As diferenças observadas na incidência de retinocoroidite entre os vários estudos provavelmente retratam definições diferentes do que seja infecção congênita, ou mudanças na história natural da doença.

Recentemente, GILBERT et al., (1999 e 2000), avaliando trabalhos publicados na literatura, sugerem que a toxoplasmose ocular ocorra mais frequentemente em consequência da infecção adquirida (66% a 86% dos casos) do que da congênita, e estes dados, se confirmados, implicam em mudanças na abordagem profilática da infecção.

2.2.3 Tratamento no Primeiro Ano de Vida

ZARDI et al., num estudo de revisão sobre toxoplasmose no período de 1942-1979, mostrou que várias drogas foram utilizadas, quer experimentalmente em animais de laboratório, quer clinicamente em humanos, com a finalidade de erradicação do *Toxoplasma gondii*. Nestes estudos, os medicamentos mais usados foram os sulfamídicos isoladamente ou associados a pirimetamina.

A pirimetamina e a sulfadiazina agem sinergicamente, sendo que o seu uso associado aumenta em oito vezes a atividade contra o *Toxoplasma gondii*, segundo EYLES et al., (1953, 1955), SHEFFIELD et al., (1972).

EYLES et al., (1953, 1955), em testes comparativos mostraram que a sulfapirazina, sulfametazina e sulfamerazina são semelhantes a sulfadiazina em relação à atividade contra o *Toxoplasma gondii*, todas as outras sulfas testadas se mostram menos eficazes (sulfatizina, sulfapiridina, sulfamidina e sulfisoxazol).

VILLENA et al., (1998), usando o Fansidar (associação da pirimetamina com sulfadoxine) no tratamento de 78 casos de toxoplasmose congênita, observou baixa incidência de lesões oculares e de sequelas quando comparado com os controles históricos não tratados (EICHENWALD, 1960; WILSON et al., 1990). Entretanto ainda são necessários estudos que avaliem melhor a dose, farmacocinética, nível sérico, eficácia, toxicidade e segurança do Fansidar, para que ele possa ser utilizado com segurança no tratamento da toxoplasmose congênita.

A espiramicina, um antibiótico macrolítico, mostrou atividade *in vitro* contra o *T. gondii* (NIEL et al., 1981). MARTIN et al., (1969), estudaram 12 casos de toxoplasmose congênita tratados com espiramicina, entretanto este estudo é de difícil interpretação, pois outras drogas foram associadas ao tratamento como a tetraciclina, a pirimetamina, as sulfonamidas e os corticoides. BEVERLEY et al., (1973), estudando ratos com toxoplasmose congênita mostraram que esta droga é eficaz na prevenção das lesões histopatológicas da toxoplasmose congênita, entretanto a sua associação com a sulfadiazina e pirimetamina é potencialmente tóxica. Até a presente data à única indicação da espiramicina é na gestante infectada, pois ela reduz a parasitemia materna, com consequente diminuição na infecção fetal (COUVREUR et al., 1993), sendo que os dados para o tratamento na criança infectada ainda são inconclusivos (REMINGTON et al., 2000).

A associação do sulfametoxazol e trimetoprim tem sido usado com sucesso no tratamento da toxoplasmose murina (GROSSMAN et al., 1979), mostrando ser eficaz contra o *T. gondii* tanto *in vitro* como *in vivo*, entretanto quando se compara com a associação da sulfadiazina com a pirimetamina mostrou-se menos eficaz. REMINGTON et al., (2000), não recomenda o seu uso na toxoplasmose congênita devido à ausência de estudos que demonstrem a sua real eficácia.

A clindamicina é um antibiótico que tem se mostrado eficaz no tratamento da toxoplasmose murina (McMASTER et al., 1973) e na infecção ocular em ratos (TABBARA et al., 1994), entretanto ainda são necessários estudos para ser recomendado como rotina no tratamento da toxoplasmose congênita e na gestante.

Os novos macrolídeos como a roxitromicina, a claritromicina e a azitromicina tem se mostrado com atividade contra *T. gondii* *in vivo* em ratos. STRAY-PEDERSON (1996), estudou os níveis da azitromicina em tecidos placentários, no líquido amniótico e no sangue materno e fetal e encontrou que a concentração intracelular é bem superior ao nível sérico levantando a possibilidade de tratamento nas formas encistadas.

A atovaquone também apresenta potente atividade *in vitro* contra os taquizoitos e as formas císticas. Já foi usada para tratamento da neurotoxoplasmose em pacientes com AIDS com resultados encorajadores (CLUMECK, 1992; KOVACS, 1992; TORRES, 1997).

Algumas características da infecção, como diagnóstico muitas vezes tardio e aparecimento de sequelas após longa evolução, dificultam a avaliação da eficácia terapêutica na toxoplasmose congênita.

O parasita em geral nunca é completamente eliminado e a cura da doença em humanos parece depender, em parte, da cepa envolvida e do tempo de início da medicação (DESMONTS et al., 1974 a; SAXON et al., 1952; SHAHIN et al., 1974).

As drogas em uso são benéficas contra a forma proliferativa do microorganismo, não atuando, contudo, na forma encistada, especialmente aquela encontrada no SNC e retina (REMINGTON et al., 2000).

O tratamento específico tem sido recomendado em todas as formas de toxoplasmose congênita no RN, seja doença sintomática ou subclínica, especialmente naqueles casos de doença grave fulminante em que há múltiplo envolvimento orgânico (REMINGTON et al., 2000). Segundo estes autores, a instituição precoce da medicação poderia prevenir a invasão contínua e a destruição tecidual causada pela

forma proliferativa do parasita, permitindo assim, a regeneração e cura dos tecidos ainda não danificados irreversivelmente.

ALFORD et al. (1974), estudando crianças portadoras da forma subclínica da infecção, observaram que o tratamento pode diminuir a frequência e a gravidade das sequelas quando comparado ao estudo de Eichenwald (1956).

PANTEL et al., (1996), em um estudo multicêntrico, prospectivo, com acompanhamento a longo prazo, realizado em Chicago (EUA), mostraram diminuição e resolução das imagens radiológicas de calcificação intracraniana após o tratamento prolongado no primeiro ano de vida, o mesmo não ocorrendo naqueles tratados por curta duração (um mês). As crianças deste estudo estão em seguimento neurológico, oftalmológico e auditivo e, até o momento, o prognóstico inicial para a maioria dos lactentes tratados, mas não todos, são bem melhores do que para aqueles tratados por apenas um mês ou não tratados (Tabela 15). Ainda não está claro, neste estudo, a influência do tratamento durante o primeiro ano de vida na redução da incidência de reativação da retinocoroidite (REMINGTON, 2000).

Tabela 15 – Avaliação oftalmológica e auditiva em crianças não tratadas (ou tratadas por um curto período de tempo), e tratadas por tempo prolongado (um ano)*.

Autor	Tempo de tratamento	Amostra estudada	Tempo médio de observação em anos	% de crianças com deficiência					
				Oftalmológica			Neurológica		Auditiva
				Uveíte	Perda visual	Nova lesão	Déficit cognitivo	Déficit motor / convulsões	
Eichenwald	0 ou 1 mês	104	4	Não avaliado	0, 42, 67 a	Não avaliado	50, 81, 89 a	0, 58, 76 a	0, 10, 17 a
Wilson et al.	0 ou 1 mês	23	8,5	93	47	22	55	20	22, 30 b
Estudo de Chicago (controle histórico)	0	7	5,6	100	86	29	25	25	14
Estudo de Chicago – tratamento	1 ano	37	3,4	81	81	8	0, 24 b	0, 24 b	0

*Adaptado de Remington JS, McLeod R, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO. Infectious Diseases of the fetus and Newborn Infant. 4.ed. WB Saunders, 1995:140-267.

^a – subclínico, generalizado, neurológico

^b – subclínico, generalizado/neurológico

O tempo ideal de tratamento da forma congênita da toxoplasmose ainda não está bem estabelecido: na França trata-se durante o primeiro ano de vida (FORTIER et al., 1997; DUNN et al., 1999), outros centros Europeus tratam durante os dois primeiros anos de vida (REMINGTON et al., 2000) e na Dinamarca, LEBECH et al., (1999), tratam por seis meses apenas.

REMINGTON et al (2000) recomendam o esquema de tratamento proposto pelo Dr Jacques Couvreur, Laboratoire de sérologie Néonatale et Recherche sur la Toxoplasmose, Intitut de Puériculture, Paris. Tabela 16.

Tabela 16 – Orientação para o tratamento da toxoplasmose congênita*.

FORMA CLÍNICA	DROGAS	DOSAGEM	DURAÇÃO
Toxoplasmose congênita, forma sintomática e a subclínica.	Pirimetamina + Sulfadiazina + Ac. Folínico	1-2 mg/kg/d, em 1-2 doses diárias (máx. 25mg/d) 80-130 mg/kg/d, em 2-4 doses diárias. 5-10 mg, 3 x /semana (1mg/kg/d, máx. 15mg/d)	12meses
Toxoplasmose congênita com Evidência de Inflamação	Pirimetamina + Sulfadiazina + Ác. Folínico + Prednisona	Mesma dosagem 1-2mg/kg/d, 12/12/hs,vo	Até diminuir quadro inflamatório

*Adaptado de Remington JS, McLeod R, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO. Infectious Diseases of the fetus and Newborn Infant. 4.ed. WB Saunders, 2000: 205-346.

Pirimetamina - Daraprin® - comp. 25 mg

Ac. Folínico - Leucovorin® - comp. 1mg

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Estudar os aspectos clínicos e laboratoriais da toxoplasmose congênita em crianças matriculadas no setor de infectologia pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, no período de 1982 a 1996.

3.2 Objetivos Específicos

1 – Descrever o quadro clínico das crianças com toxoplasmose congênita atendidas no serviço, no período de 1982-96, observando a intensidade do comprometimento à admissão e a evolução das manifestações sistêmicas, neurológicas e oftalmológicas durante o período de seguimento.

2 – Comparar a evolução das manifestações neurológicas e oftalmológicas entre as crianças tratadas por período prolongado (um ano) no primeiro ano de vida e as não tratadas ou tratadas por tempo menor que seis meses.

3 – Comparar a ocorrência de reativação da retinocoroidite entre as crianças tratadas durante um ano e as não tratadas ou tratadas durante um período menor que seis meses no primeiro ano de vida.

4 – Avaliar, entre as crianças com toxoplasmose congênita atendidas, a adequação escolar entre a idade da criança em anos e a série cursada, comparando estes dados entre as crianças tratadas durante todo o primeiro ano de vida e as não tratadas ou tratadas por período menor que seis meses.

5 – Avaliar, na população estudada, a frequência de deficiência auditiva, e as diferenças nessa frequência entre as crianças tratadas durante o primeiro ano de vida e as não tratadas ou tratadas por período menor que seis meses.

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento Da Pesquisa

O estudo é uma coorte histórica de 114 crianças com toxoplasmose congênita, matriculadas no Setor de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982 a 1996, e seguidas durante um período de anos.

4.2 População Estudada

A amostra foi constituída de 114 crianças de 1mês a 18 anos, portadoras de toxoplasmose congênita, matriculadas no Setor de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982 a 1996.

As crianças foram encaminhadas diretamente das maternidades ou dos postos de saúde de Belo Horizonte ou de outros municípios do Estado de Minas Gerais, devido a suspeita de serem portadoras de toxoplasmose congênita. Foram admitidas no setor, em sua maioria, no primeiro ano de vida e tiveram tempo de seguimento variado, geralmente anos.

No momento do estudo parte da clientela encontrava-se em seguimento no setor e parte já havia interrompido esse acompanhamento, por abandono ou mudança de domicílio e transferência para outro local de atendimento médico. Para melhor entendimento desse estudo, chamaremos de “amostra a” (amostra total) o total das 114 crianças admitidas no setor.

Em 1999, quando do delineamento do estudo, essas crianças foram solicitadas a comparecer ao ambulatório de infectologia pediátrica, através de carta de convocação (Anexo 3) para nova avaliação clínica, exame oftalmológico com mapeamento da retina e avaliação auditiva, com realização de audiometria de tronco (BERA). Compareceram 51 crianças, que chamaremos de “amostra b” (sub amostra).

4.3 Critérios De Diagnóstico

Para estabelecer o diagnóstico de toxoplasmose congênita, nos casos incluídos neste estudo, aceitou-se como referência os critérios diagnósticos propostos por Lebech et al. (1996), que expressam um consenso do que é utilizado atualmente, pelos estudiosos do assunto, para definição de caso. Considerando-se que este estudo é uma coorte histórica e que os métodos diagnósticos disponíveis sofreram mudanças devido ao avanço científico e tecnológico, alguns dos critérios propostos por Lebech et al. não serão utilizados nesta amostra. Foram avaliados retrospectivamente 121 pacientes inicialmente admitidos neste estudo com o diagnóstico de toxoplasmose congênita, sendo sete pacientes excluídos ao final da análise.

4.3.1 Critérios de inclusão

Foram selecionados como casos de toxoplasmose congênita as crianças com diagnóstico de infecção congênita definitiva, provável ou possível segundo os critérios

diagnósticos definidos por Lebech et al. Dentre os critérios referidos e enumerados na tabela 17, foram utilizados neste estudo:

- Presença da tríade clássica (retinocoroidite, calcificação intracraniana, hidrocefalia e/ou microcefalia) e IgG anti-*T. gondii* positiva em crianças menores de 1 ano de idade;
- IgM anti-*T. gondii* positiva no primeiro ano de vida associada à presença de um ou mais componentes da tríade clássica;
- IgG anti-*T. gondii* positiva em crianças menores de 2 anos associada a um ou mais componentes da tríade clássica;
- Crianças maiores de um ano com retinocoroidite e IgG positivo, e mais um dos outros componentes da tríade clássica.

4.3.2 Critérios de exclusão

As crianças que apresentavam dados insuficientes para firmar o diagnóstico de infecção definitiva, provável ou possível de acordo com os critérios acima, foram excluídas dessa análise. Os critérios de exclusão mais utilizados neste estudo foram:

- Crianças sem avaliação oftalmológica à admissão, pois a evolução do quadro ocular era parte dos objetivos deste estudo;
- Crianças assintomáticas, com diagnóstico firmado em sorologia de difícil interpretação.

4.4 Avaliação Clínica

4.4.1 Avaliação pediátrica

O atendimento clínico dos 114 pacientes (amostra a) foi realizado no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas (CTR-Orestes Diniz), anexo ao Hospital das Clínicas da UFMG, por uma equipe de pediatras, com formação em infectologia pediátrica e membros do setor de infectologia pediátrica do HC-UFMG. Esse atendimento seguiu a rotina de atenção à criança e na abordagem diagnóstica e terapêutica dos pacientes suspeitos de toxoplasmose congênita considerou-se a

“Rotina de Diagnóstico e Seguimento da Toxoplasmose Congênita do Ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG”, estando aqui incluído o documento atualmente utilizado como referência (Anexo1). Essa rotina sofreu pequenas modificações ao longo do tempo, de acordo com os avanços obtidos na abordagem desses casos, tomando-se como referência as publicações em periódicos especializados (REMINGTON et al. 1995 e 2000). Por ocasião desse estudo os dados dos pacientes foram transcritos do prontuário médico para um protocolo de pesquisa (Anexo 2).

Como é rotina no serviço, o desenvolvimento psicomotor dos lactentes e pré-escolares é avaliado pelo Teste de Triagem de Denver (FRAKENBURG, et al, 1992). Neste estudo, considerou-se como “desenvolvimento adequado”, nessa faixa etária, a ausência de atraso em qualquer dos quatro setores (motor fino-adaptativo, motor grosseiro, linguagem e pessoal-social). Para crianças com idade acima de seis anos utiliza-se, rotineiramente, a avaliação do rendimento escolar, a dinâmica das relações familiares, a sociabilidade, a superação da enurese noturna e das dislalias de troca e supressão, a independência para alimentar-se e vestir-se, horário e ritmo de sono etc. As coletas desses dados fazem parte da rotina de atendimento pediátrico no HC-UFMG Assim como hoje, durante o período de estudo, quando era observado atraso no desenvolvimento psicomotor, a criança era encaminhada para avaliação neurológica e quando necessário para atendimento de fisioterapia e terapia ocupacional. Essa abordagem especializada era feita no HC-UFMG ou em outra unidade do Sistema Único de Saúde de BH ou de outro município do Estado.

Os 114 pacientes em estudo foram convocados, em 1999, para uma nova consulta, através de uma carta de convocação (Anexo 3), para avaliação clínica, oftalmológica e auditiva, quando foi preenchido novo protocolo de pesquisa (Anexo 4).

Nessa ocasião, para avaliação do rendimento escolar, nas crianças com idade igual a ou maior que sete anos, foi pesquisado a frequência à escola formal ou especializada, alfabetização, e a adequação esperada entre a idade da criança em anos e a série cursada. Essa avaliação foi realizada pelo pesquisador nas crianças incluídas na amostra b.

4.4.2 Avaliação oftalmológica

A avaliação oftalmológica das 114 crianças foi realizada no serviço de uveíte, no Anexo São Geraldo do HC-UFMG, pelo Dr. Fernando Oréfice e seus colaboradores. A partir da admissão no Serviço, todas as crianças portadoras de toxoplasmose congênita são encaminhadas para avaliação fundoscópica a cada semestre ou ano, de acordo com a idade do paciente. Sempre que apresentam sinais (vermelhidão, lacrimejamento) e/ou sintomas (dor, diminuição do campo visual) oculares essas crianças são orientadas a retornar ao serviço de uveíte para novo exame oftalmológico, independente do tempo decorrido entre a queixa e o último exame realizado. Os casos com retinocoroidite em atividade são encaminhados imediatamente para o setor de infectologia pediátrica para tratamento, e são acompanhados pelo oftalmologista a intervalos semanais ou quinzenais até completa remissão do quadro.

Os pacientes da amostra b foram submetidos a fundoscopia e mapeamento da retina pelo Dr. Fernando Oréfice (Anexo cinco).

4.4.3 Avaliação auditiva

Somente as crianças incluídas na amostra b foram submetidas a uma audiometria de tronco (BERA), realizada no serviço de otorrinolaringologia do Anexo São Geraldo do HC-UFMG, pelo Dr. Ricardo Neves Godinho. A avaliação otorrinolaringológica incluiu exame otoscópico direto, audiometria comportamental, audiometria de tronco (BERA). Optou-se, devido a características da clientela que inclui crianças com grave retardo neuropsicomotor, por considerar neste estudo somente os resultados da audiometria de tronco.

4.5 Exames Complementares

4.5.1 Amostra a

Foram realizados exame sorológico para determinação da presença de anticorpos IgG anti *Toxoplasma gondii* em todas as crianças admitidas neste estudo, e o método empregado foi a Imunofluorescência indireta (IFI) e/ou imunoensaio

enzimático (ELISA) de acordo com a rotina de exames realizados no Laboratório Central do HC- UFMG. A determinação de anticorpos IgM anti-*T. gondii* foi realizada em um número pequeno de crianças, geralmente as que foram admitidas mais recentemente no serviço, e por isso não será motivo de análise neste estudo.

Para investigação da presença de calcificações cranianas foi realizada radiografia de crânio em duas incidências, no setor de radiologia do HC-UFMG (maioria dos casos) ou em serviços de radiologia do setor público de saúde, em todas as crianças, como é rotina na abordagem desses casos. Quando necessário, foi realizado Tomografia Computadorizada de crânio, em sua maioria no HC-UFMG.

O estudo do líquido (morfologia e química) foi realizado em pequeno número de crianças incluídas neste estudo, e nestes casos a punção líquórica foi feita nos primeiros dias de vida, pelo neonatologista que atendia a criança no berçário.

4.5.2 Amostra b

Na amostra de 51 crianças reavaliadas em 1999 foi realizada sorologia para determinação de IgG anti-*T. gondii* através do método de ELISA-MEIA, no Laboratório Central do HC-UFMG.

Todas as crianças, tratadas no primeiro ano de vida, que apresentavam calcificações intracranianas foram submetidas à nova radiografia de crânio em duas incidências, no setor de radiologia do HC-UFMG.

4.6 Protocolos de Pesquisa

Os dados foram colhidos a partir de prontuários médicos rotineiramente preenchidos no atendimento dessas crianças no Ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC- UFMG e transcritos para protocolos de pesquisa.

Foram preenchidos o “Protocolo de Levantamento dos Dados dos Prontuários 1” que inclui dados clínicos, diagnósticos e terapêuticos das 114 crianças (Anexo2), e o “Protocolo de Levantamento dos Dados 2 (Anexo 4), que inclui avaliação clínica, do desenvolvimento neuropsicomotor, do rendimento escolar, fundoscopia, mapeamento da retina e audiometria dos 51 pacientes que compareceram para reavaliação”.

4.7 Considerações Éticas

Por se tratar de uma coorte histórico, este estudo não representou risco diferente do habitual para a clientela envolvida.

Na avaliação das 51 crianças da amostra b, foi feito esclarecimento dos objetivos do estudo e obtido consentimento do paciente e/ou seu representante legal de acordo com as normas éticas vigentes no momento.

Foi obtido consentimento pós-informação, para utilização de dados do prontuário médico de todos os pacientes, e/ou seu representante legal, em seguimento clínico no serviço (Anexo 6).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG-COEP em 19/05/99 (Anexo 7).

4.8 Análise Estatística

A construção do banco de dados (Anexo 8) e a análise estatística foram feitas através do pacote estatístico EPI-INFO versão 6.04 (DEAN et al., 1994). Foi utilizado este mesmo pacote para análise de frequência e teste de associação. Para estabelecer a existência ou não de associação entre as variáveis estudadas utilizamos o teste do Qui-quadrado de Pearson e Yates e quando necessário o teste Exato de Fisher. O teste do Qui-quadrado de tendência linear foi empregado para o estudo da associação de variáveis com o tempo de tratamento.

Para a análise de sobrevida, tempo livre sem reativação ocular e o tratamento no primeiro ano de vida, realizamos a curva de sobrevida de Kaplan-Meier (CAMPOS et al., 1988).

Foi realizada uma análise multivariada, regressão logística, (CAMPOS et al., 1989) para o estudo do efeito independente das manifestações neurológicas e a variável resposta (escolaridade adequada ou alterada), sendo possível o cálculo da chance para a escolaridade alterada no paciente com toxoplasmose congênita na amostra b, de 51 pacientes.

Foi considerado o valor de 5% ($p < 0,05$) como limiar de significância.

5 RESULTADOS

5.1 População Estudada

Foram estudadas 114 crianças portadoras de Toxoplasmose Congênita, matriculadas no Setor de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG no período de 1982-1996 e encaminhadas diretamente das maternidades, ou postos de saúde local, a este serviço que é referência em Belo Horizonte, Minas Gerais, no atendimento de doenças infecto-contagiosas na infância.

Os pacientes incluídos na amostra preenchem os critérios de LEBECH et al., (1996), para diagnóstico de toxoplasmose congênita, classificados como definitivo/provável (86%) e possível (14%). Dado o rigor dessa classificação e o fato da maioria das crianças deste estudo terem sido admitidas no primeiro ano de vida (62,3%), considerou-se que o diagnóstico da infecção congênita esteja de acordo com os critérios internacionais de classificação da doença. A Tabela 17 demonstra o critério de seleção utilizado e a classificação de cada paciente participante do estudo, bem como a idade de admissão do paciente no serviço.

Tabela 17 – Critério de definição de casos de toxoplasmose congênita aplicados aos 114 pacientes, matriculados no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC- UFMG, no período de 1982-1996.

Nº	Iniciais	Idade a admissão	Critérios diagnósticos			Diagnóstico final
			Clinico*	Oftalmológico**	Sorológico***	
1	WHPR	8 m	sim	nao	sim	Definitivo/provável
2	LAC	13 anos	Não	sim	sim	Possível****
3	PAPB	1 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
4	NMS	6 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
5	EO	9 anos	não	sim	sim	Possível****
6	KGP	2 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
7	RRSL	22 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
8	TALS	21 m	não	não	sim	Definitivo/provável
9	RHD	1 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
10	RAG	9 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
11	TSM	4 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
12	RCF	4 anos	sim	sim	sim	Definitivo/provável
13	LMD	11 anos	não	sim	sim	Possível****
14	RAG	9 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
15	GCA	34 m	não	sim	sim	Possível****
16	VSS	4 m	não	sim	sim	Definitivo/provável
17	CHFO	2 anos	sim	sim	sim	Definitivo/provável
18	VMQ	12 m	sim	não	sim	Definitivo/provável
19	EPS	4 anos	sim	sim	sim	Definitivo/provável
20	DFP	1 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
21	DHBM	8 anos	não	sim	sim	Possível****
22	ARA	2 m	não	sim	sim	Definitivo/provável
23	ACM	22 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
24	ACS	27 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
25	ACM	1 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
26	IJP	3 anos	sim	sim	sim	Definitivo/provável
27	GAS	2 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
28	GCMG	18 m	não	sim	sim	Definitivo/provável
29	FJS	2 m	não	não	sim	Definitivo/provável
30	ARFC	3 m	não	sim	sim	Definitivo/provável
31	PBB	26 m	não	sim	sim	Possível****
32	LCGP	4 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
33	MMM	6 anos	sim	sim	sim	Definitivo/provável
34	FCS	1 m	não	sim	sim	Definitivo/provável
35	CO	8 anos	não	sim	sim	Possível****
36	FPA	38 m	não	sim	sim	Possível****
37	EGP	2 m	Não	sim	sim	Definitivo/provável
38	PA	9 m	não	sim	sim	Definitivo/provável
39	MNS	5 m	não	sim	sm	Definitivo/provável
40	LFSG	2 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
41	KTR	5 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
42	FSL	31 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
43	ERAS	1 m	não	sim	sim	Definitivo/provável
44	DAVD	22 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
45	ESD	23 m	Não	sim	sim	Definitivo/provável
46	DDS	21 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
47	ANO	7 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
48	CAC	1 m	não	sim	sim	Definitivo/provável
49	KFM	5 anos	não	sim	sim	Possível****
50	FTBC	5 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
51	CMC	1 m	não	sim	sim	Definitivo/provável
52	HLF	6 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
53	MMC	13 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
54	RMG	5 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
55	LRL	1 m	Sim	sim	sim	Definitivo/provável
56	FTC	1 m	não	sim	sim	Definitivo/provável
57	RCA	1 m	sim	não	sim	Definitivo/provável
58	LBC	3 m	sim	sim	Sim	Definitivo/provável
58	IRC	1 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
60	CRS	1 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
61	RJO	6 m	não	sim	sim	Definitivo/provável
62	CGS	3 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
63	RAO	5 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
64	AAS	3 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
65	IRM	10 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
66	ACM	4 anos	não	sim	sim	Possível****
67	DAG	20 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável

Nº	Iniciais	Idade a admissão	Critérios diagnósticos:			Diagnóstico final
			Clinico*	Oftalmológico**	Sorológico***	
68	JSS	9 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
69	ICS	27 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
70	AMR	27 m	não	sim	sim	Possível****
71	JPC	5 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
72	WSO	4 m	não	sim	sim	Definitivo/provável
73	LCB	1 m	não	Sim	sim	Definitivo/provável
74	JGS	1 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
75	FMS	1 m	não	não	sim	Definitivo/provável
76	ACT	9 m	Sim	sim	sim	Definitivo/provável
77	CRS	13 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
78	IJ	4 anos	sim	sim	sim	Definitivo/provável
79	DCF	5 m	sim	não	sim	Definitivo/provável
80	CAP	4 anos	sim	sim	sim	Definitivo/provável
81	PNS	2 m	sim	Sim	sim	Definitivo/provável
82	GCO	13 m	sim	Sim	sim	Definitivo/provável
83	EAB	2 m	não	sim	sim	Definitivo/provável
84	TAT	4 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
85	PCT	3 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
86	KJS	6 anos	sim	não	não	Possível****
87	LAA	3 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
88	DP	1 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
89	WPS	4 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
90	GGV	12 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
91	PHS	7 m	Não	sim	sim	Definitivo/provável
92	LGM	1 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
93	RMGM	5 m	não	sim	sim	Definitivo/provável
94	WRL	9 anos	não	sim	sim	Possível****
95	VMJ	2 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
96	DAT	5 m	sim	não	sim	Definitivo/provável
97	EGML	3 m	Não	sim	sim	Definitivo/provável
98	GPL	1 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
99	JDO	8 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
100	PVMC	1 m	não	sim	sim	Definitivo/provável
101	PMO	2 anos	não	sim	sim	Possível****
102	AAS	5 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
103	CCF	2 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
104	WPAM	17 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
105	CFVN	13 m	Não	sim	sim	Definitivo/provável
106	LCP	2 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
107	PHG	19 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
108	GJSA	5 m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
109	CFO	2m	sim	sim	sim	Definitivo/provável
110	WPS	12 anos	não	sim	sim	Possível****
111	TDF	2 anos	não	sim	sim	Possível****
112	ACOS	3 anos	sim	sim	sim	Definitivo/provável
113	LPDJ	11 anos	sim	sim	sim	Definitivo/provável
114	CTVN	13m	sim	sim	sim	Definitivo/provável

*Clínico: Hidrocefalia, calcificação intracraniana, microcefalia.

**Oftalmológico: retinocoroidite macular ou periférica

***Sorologia: -IgG persistente após 12 meses de vida

-IgM positiva nos 6 primeiros meses de vida

-Maiores de um ano:- IgG positivo

****Possível: crianças admitidas após o segundo ano de vida, com relato de alguns sintomas precoces como estrabismo e atraso na escala de DENVER.

A maioria das crianças (61,4%) foi admitida no Serviço durante o primeiro ano de vida, com idade média à admissão de seis meses (51,8%).

Em relação ao sexo, 47,4% das crianças eram do sexo feminino e 52,6% eram do sexo masculino.

5.2 Manifestações Clínicas e Laboratoriais

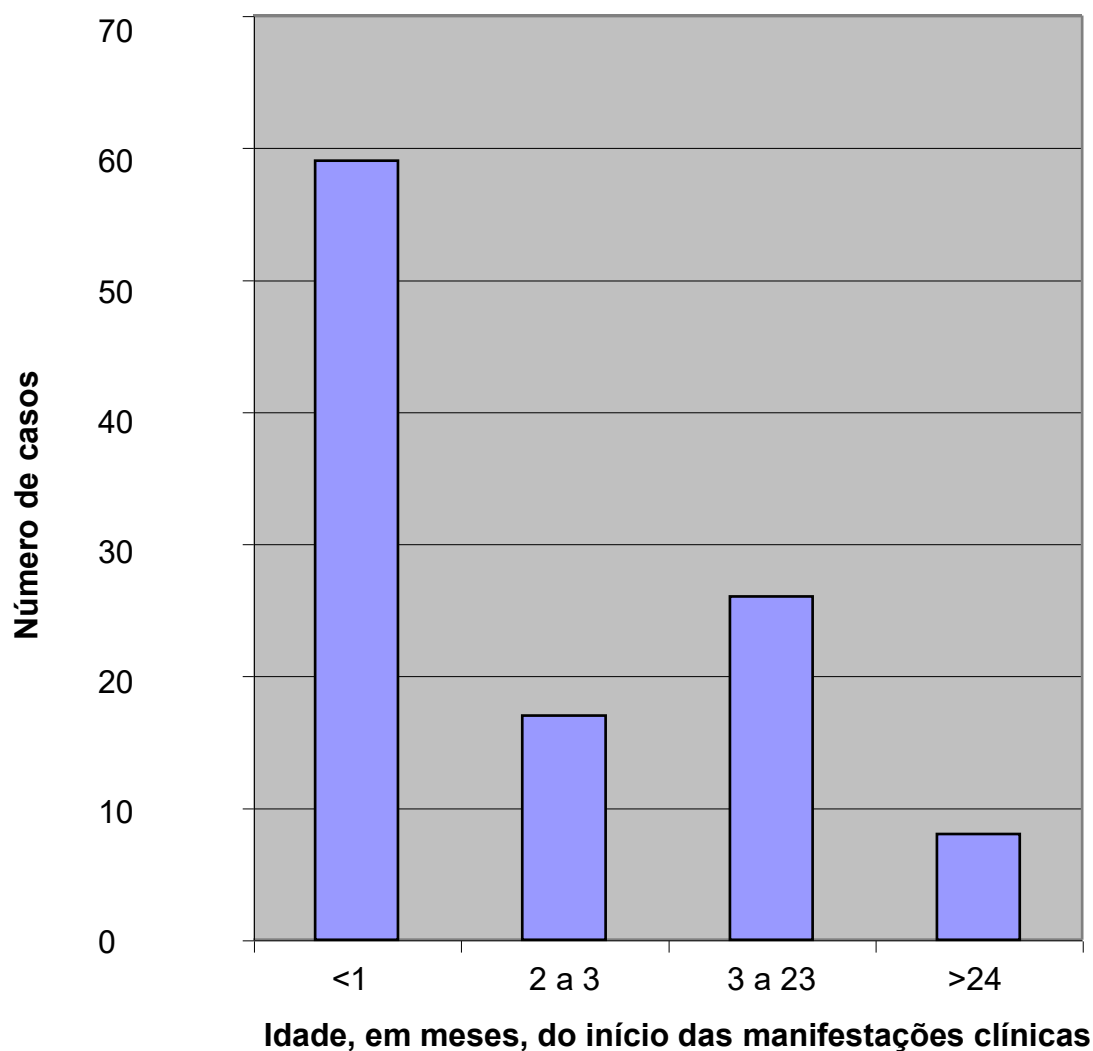
A prematuridade esteve presente em 19 (23,2%) dos 82 dos casos em que foi possível resgatar essa informação, como pode ser visto na Tabela 18.

Tabela 18 – Principais sintomas e sinais observados nos pacientes com toxoplasmose congênita, matriculados no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982-1996.

Sinais e sintomas	Número de casos (n)	%
Estrabismo	74/114	64,9
Hepatomegalia	66/112	58,0
Esplenomegalia	54/112	51,8
Microcefalia	34/114	29,8
Convulsão	32/112	28,6
Prematuridade	19/82	23,2
Microftalmia	26/114	22,8
Hidrocefalia	19/114	16,7
Icterícia	15/114	13,2
Macrocefalia	11/114	9,6

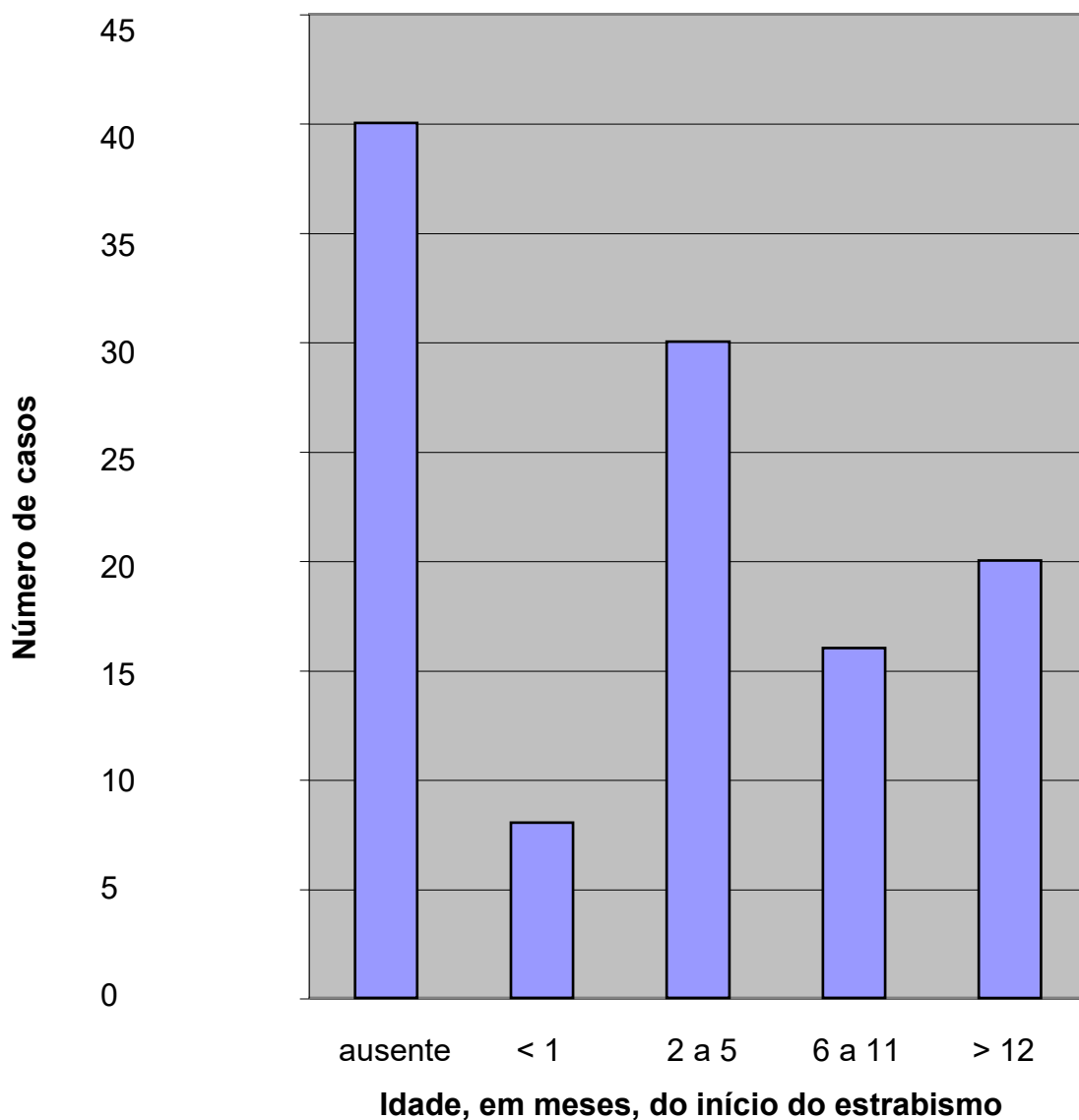
As manifestações clínicas tiveram início precoce, principalmente nos primeiros três meses de vida (76/110) conforme pode ser visto no Gráfico 1, e os sinais e/ou sintomas mais comuns estão listados na Tabela 18.

Gráfico 1 – Início das manifestações clínicas em 110 pacientes com toxoplasmose congênita, matriculadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFG, no período de 1982-1996.



O estrabismo foi à manifestação clínica mais comum, presente em 74 crianças (64,9%), sendo que em 54 (73%) foi observada o seu início no primeiro ano de vida conforme pode ser isto no Gráfico 2.

Gráfico 2 – Presença do estrabismo, e a idade em meses em que foi observado, em 114 crianças com toxoplasmose congênita matriculadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982- 1996.



Dentre as manifestações sistêmicas, a mais comum foi a hepatoesplenomegalia, observada em cerca de metade das crianças deste estudo, em geral presente no período neonatal (Gráfico 3 e 4) e desaparecendo após seis meses de vida em 89,5% dos casos conforme Gráfico 5.

A icterícia ocorreu em 15 crianças (13,2%), e em 14 foi observada no período neonatal.

Gráfico 3 – Presença da hepatomegalia, segundo o mês de observação, em 69 crianças com toxoplasmose congênita matriculadas no ambulatório de Infectologia do HC Pediátrica - UFMG, no período de 1982-1996.

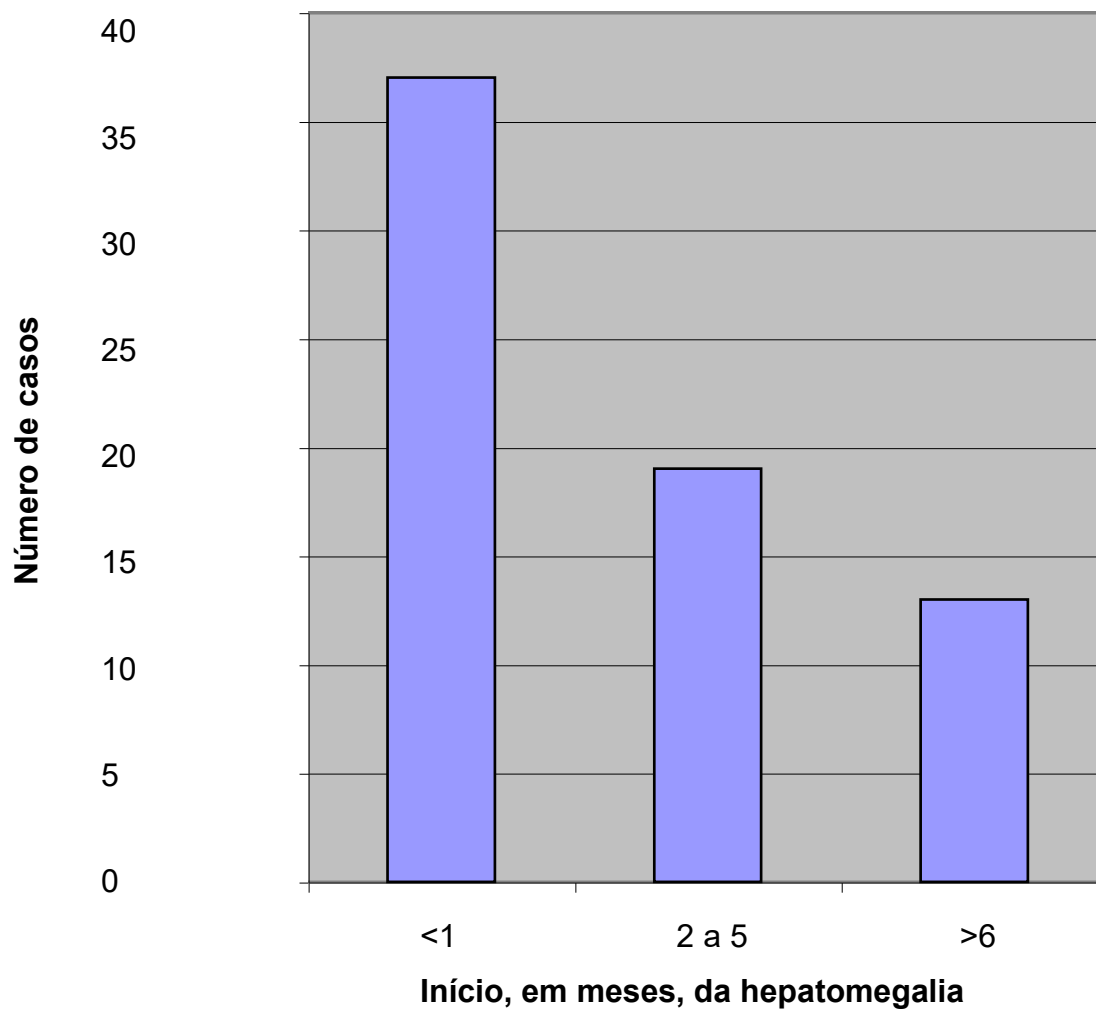


Gráfico 4 – Presença da esplenomegalia, segundo o mês de observação, em 58 crianças com toxoplasmose congênita matriculadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982-1996.

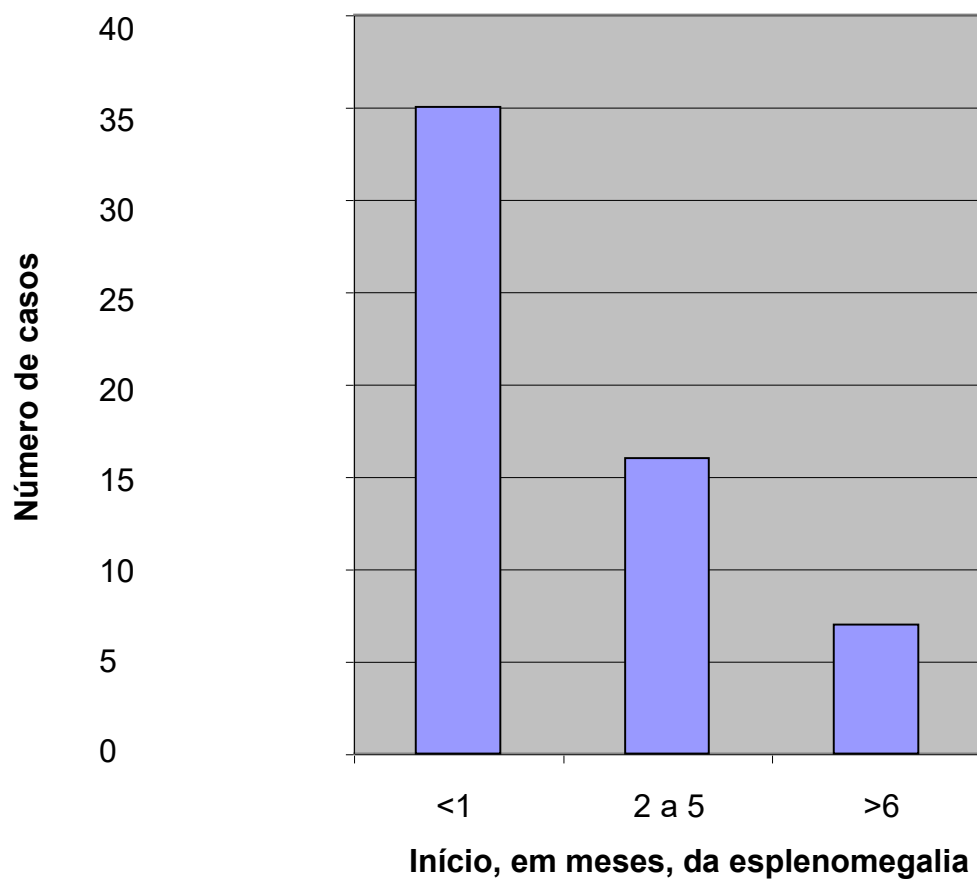
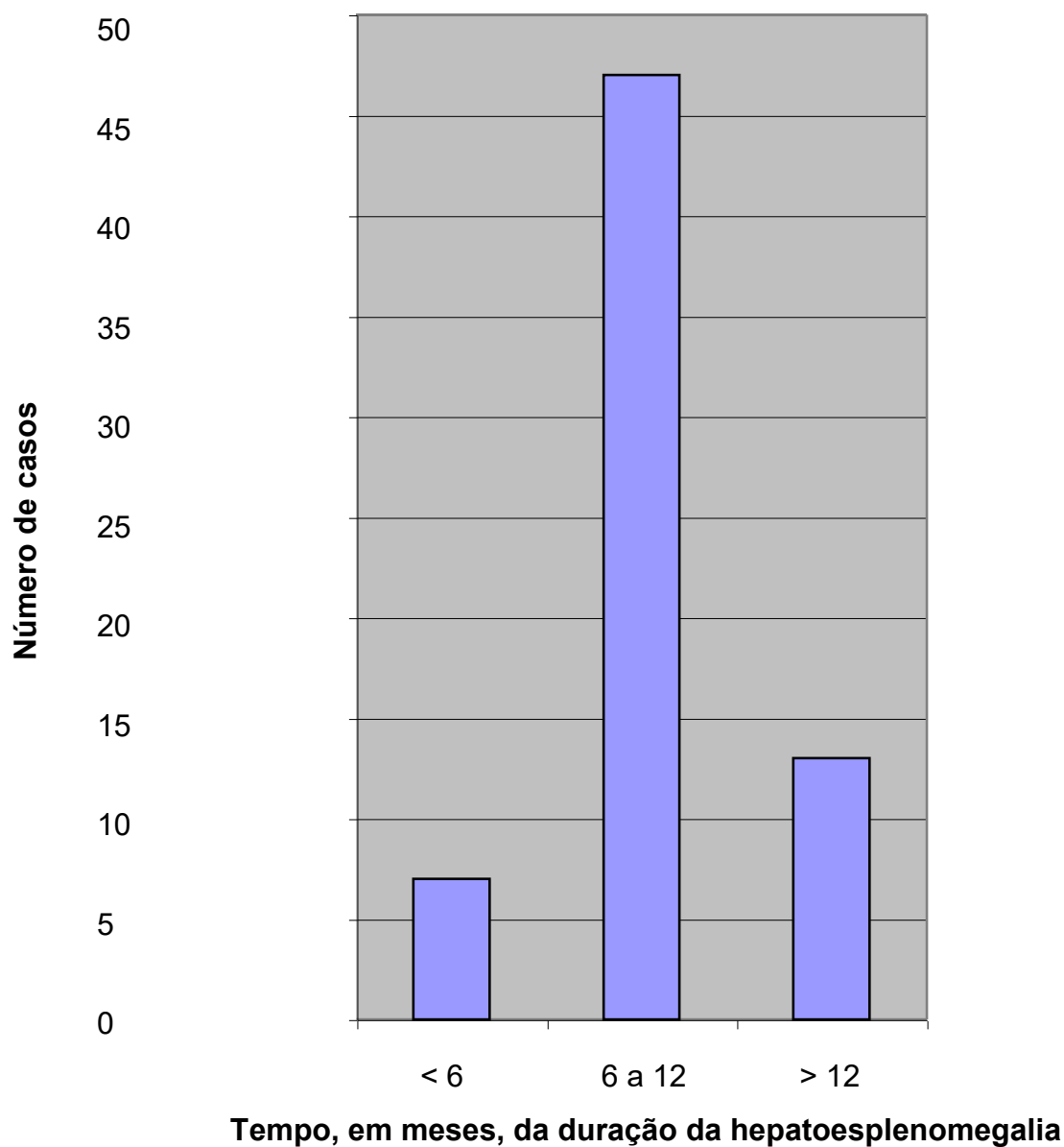
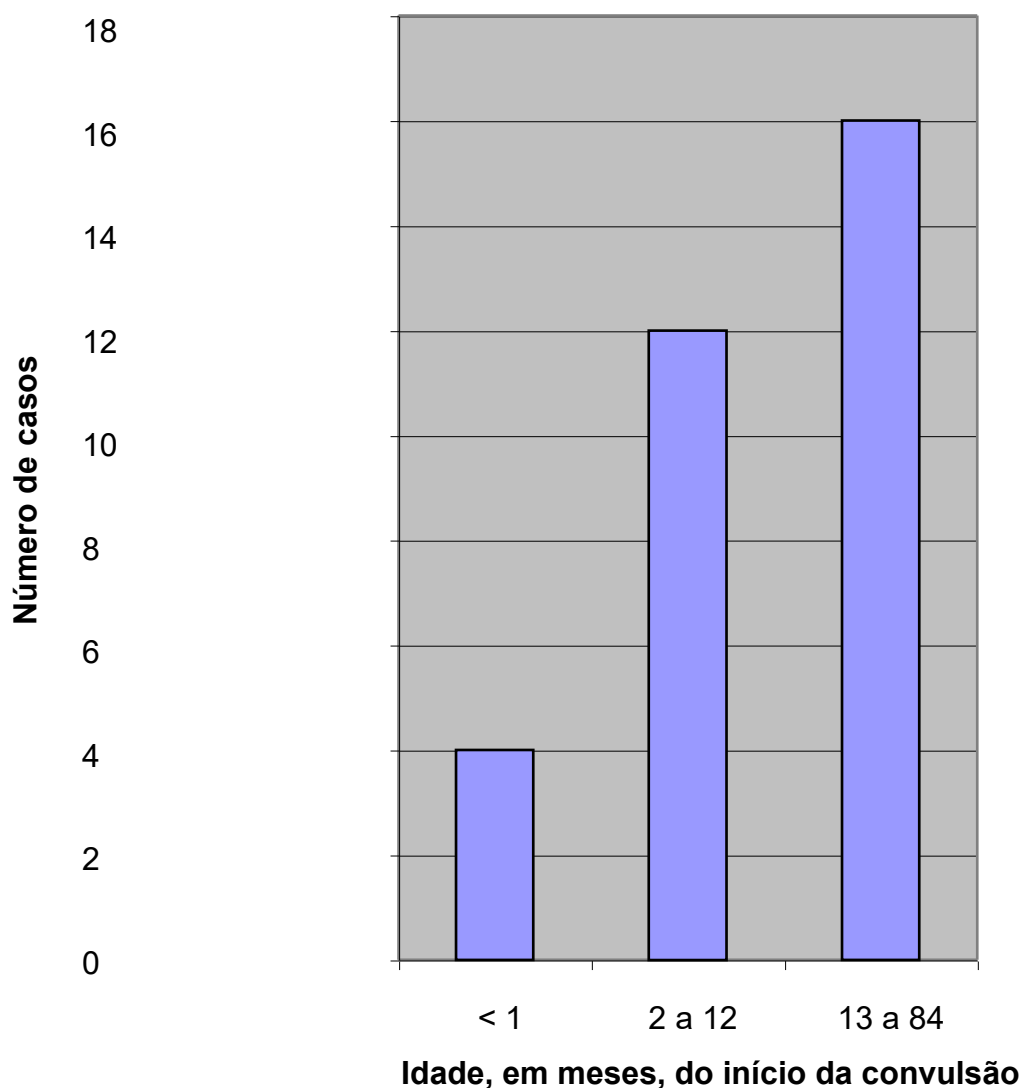


Gráfico 5 – Tempo de duração, em meses, da hepatoesplenomegalia em 67 crianças com toxoplasmose congênita matriculadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC - UFMG, no período de 1982-1996.



A convulsão esteve presente em 28,6% das crianças (32/112), e em metade delas a primeira crise foi observada no primeiro ano de vida (Gráfico 6).

Gráfico 6 – Presença de convulsão, segundo o mês de vida em que foi observada, em 32 crianças com toxoplasmose congênita matriculadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982-1996.

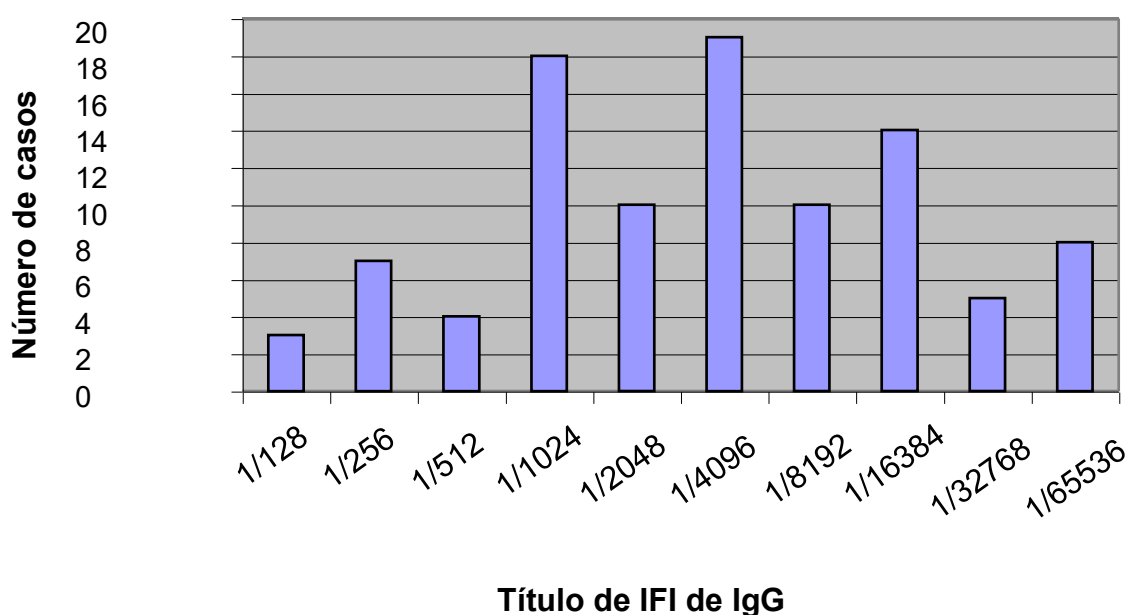


A microcefalia foi observada em 34 casos (29,8%), mostrando-se mais frequente que a macrocefalia, observada em 11 (9,6%) dos 114 casos estudados. A hidrocefalia (16,7%) e a microftalmia (22,8%) também foram sinais clínicos frequentes nas crianças infectadas.

Entre os exames complementares realizados para confirmação do diagnóstico, vamos nos ater, neste estudo, àqueles mais frequentemente realizados, respeitando-se as limitações da rotina de atendimento ao longo dos anos de seguimento dos pacientes. No diagnóstico sorológico, foram pesquisados os anticorpos da classe IgM anti *T. gondii*, pelas técnicas de imunofluorescência indireta (RIFI-IgM) e

imunoensaioenzimático (ELISA-IgM), este de uso mais recente na rotina laboratorial. Os anticorpos IgM estiveram presentes em 6 (9,5%) dos 63 casos em que a sorologia foi realizada. Os anticorpos IgG anti-*T. gondii*, determinados pela RIIFI-IgG, estiveram presentes em 100% dos casos e a distribuição dos títulos à admissão (mediana = 2048) pode ser observada no Gráfico 7.

Gráfico 7 – Distribuição dos títulos de RIIFI-IgG anti- *T.gondii* *, durante o diagnóstico de 96 casos de toxoplasmose congênita matriculados no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC_UFMG, no período de 1982- 1996.



*considerado positivo RIIFI-IgG > 1:16.

A tomografia computadorizada do crânio foi realizada em 27 pacientes com quadro clínico sugestivo de comprometimento neurológico, mostrando-se alterada em 23 (96,5%) dos 27 casos investigados. Os achados mais comuns foram a calcificação intracraniana e a hidrocefalia conforme mostra a tabela 19.

Tabela 19 – Principais alterações encontradas na Tomografia Computadorizada de crânio de 27 crianças com toxoplasmose congênita matriculadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982-1996.

Alterações na Tomografia Computadoriza do crânio	Número de casos	%
Calcificação intracraniana	10/27	37,0
Calcificação+hidrocefalia	7/27	25,9
Hidrocefalia	3/27	11,2
Hidrocefalia+atrofia cerebral	2/27	7,4
Atrofia+calcificação	2/27	7,4
Atrofia cerebral	1/27	3,7
Anencefalia+hidrocefalia	1/27	3,7
Anencefalia+hidrocefalia+calcificação	1/27	3,7

Todos os pacientes deste estudo foram submetidos a exame oftalmológico com realização de fundoscopia, tendo sido observado alterações em 105 (93,7%) dos 114 pacientes examinados. A retinocoroidite macular foi a lesão ocular mais comum observada nos pacientes com toxoplasmose congênita conforme esta discriminado na Tabela 20.

Tabela 20 – Principais manifestações oculares observadas nos pacientes com toxoplasmose congênita, atendidos no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982-1996.

Manifestações oculares	Número de casos(n)	%
Retinocoroidite macular	69/112	61,5
Retinocoroidite periférica e macular	19/112	17,2
Catarata	19/112	17,2
Retinocoroidite periférica	9/112	8,0

O exame do líquido foi realizado em apenas 20 crianças, e 9 (45%) apresentaram alterações como pleocitose, hipoglicorraquia e a hiperproteíorraquia.

A pesquisa de anticorpo IgG anti-*T. gondii* pelo método de ELISA foi positiva em 48/51 pacientes da amostra b, sendo que em três crianças não foi possível a

realização do exame. Foram observados títulos altos de IgG (>300) em 32 (66,7%) dos 48 casos examinados.

5.3 Tratamento no Primeiro Ano de Vida

Das 114 crianças participantes deste estudo, 69 (60,5%) foram tratadas no primeiro ano de vida, durante intervalo de tempo variável de acordo com a idade de admissão da criança no serviço. Trinta crianças (43,4%) foram tratadas por mais de seis meses (Gráfico 8), e os esquemas terapêuticos mais utilizados estão discriminados na Tabela 21. As drogas utilizadas para tratamento da clientela incluída neste estudo, foram as ainda hoje indicadas: Sulfadiazina associada a Pirimetamina e Ácido Folínico durante quatro semanas, intercaladas por quatro semanas de sulfa isoladamente (sulfametoxazol associado ao trimetoprim nos primeiros anos desse seguimento, ou sulfadiazina nos anos mais recentes) ou espiramicina, quando era possível a família adquirir a medicação. As diferenças no esquema terapêutico foram determinadas principalmente pela disponibilidade da medicação no sistema público de saúde, condição essencial para a continuidade do tratamento por período de tempo prolongado. As crianças tratadas durante todo o primeiro ano de vida receberam cerca de seis meses da associação Sulfadiazina e Pirimetamina e seis meses de sulfamídico isoladamente ou espiramicina.

Gráfico 8 – Distribuição de 43 pacientes com toxoplasmose congênita tratados no primeiro ano de vida, segundo o tempo de tratamento, matriculadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982-1996.

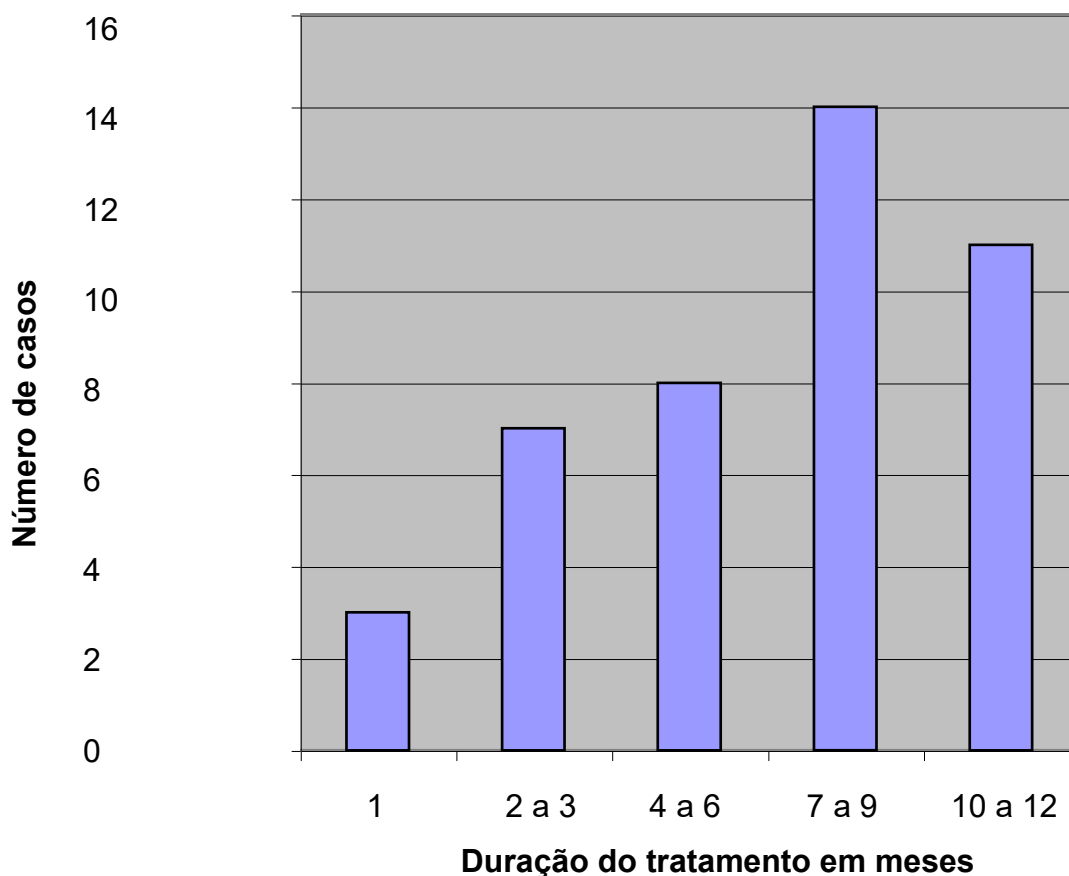


Tabela 21 – Principais observações encontradas em relação ao tratamento da toxoplasmose congênita, no primeiro ano de vida, em 114 crianças matriculas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982-1996.

Tratamento da toxoplasmose congênita	Número de casos	%
Corticoide	30/69	43,5
Alternando:SD+P com SMX-TMP	26/69	37,7
Alternando: SD+P com SD	18/69	26,1
Alternado:SD +P com EP	18/69	26,1
SD+P sozinho	7/69	10,1

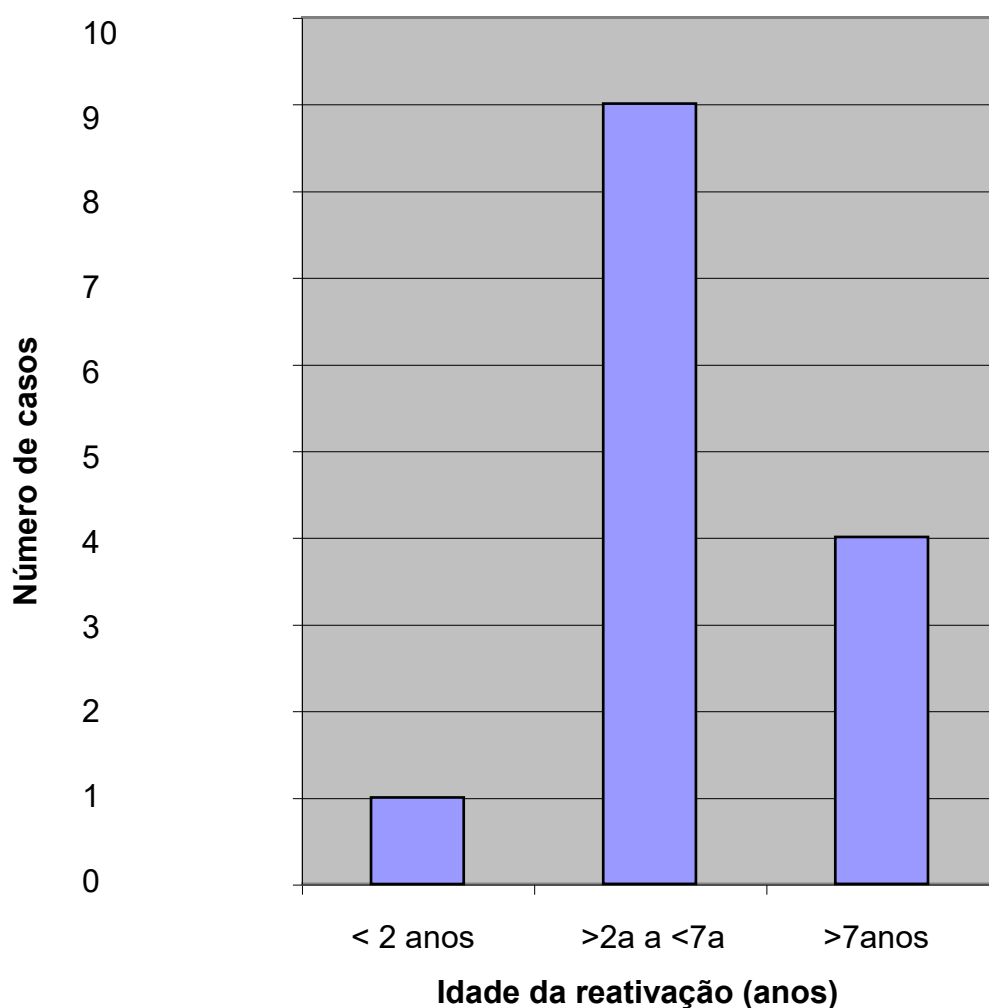
SD=sulfadiazina, P=pirimetamina, SMX-TMP=sulfametoxazol+trimetoprim, EP=espiramicina

5.4 Sequelas a Longo Prazo

5.4.1 Sequelas Oftalmológicas

No seguimento das crianças com toxoplasmose congênita, é necessária a avaliação fundoscópica anual, ou sempre que estiverem presentes sinais e/ou sintomas oculares como dor, vermelhidão ou lacrimejamento. Nas crianças deste estudo, o controle oftalmológico foi realizado regularmente em 75/113 (66,4%) dos pacientes. As reativações oculares, observadas através da fundoscopia, ocorreram em 14 (12,3%) pacientes, em média entre 2 a 7 anos de idade (Gráfico 9). Em 10 (71,4%) dos 14 casos que reativaram, os pacientes não apresentavam queixas e o diagnóstico foi feito através do exame oftalmológico de rotina.

Gráfico 9 – Idade em anos da reativação ocular em 14 pacientes com toxoplasmose congênita, matriculados no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982-1996.



Com o objetivo de avaliar, na amostra de 114 crianças, a associação entre o tratamento antitoxoplásmico no primeiro ano de vida e a ocorrência de reativação da lesão ocular utilizou-se à curva de sobrevivência de Kaplan-Meier. Essa análise estatística mostra-se adequada para análises de seguimento em que o tempo não é uniforme, como pode ser observado neste estudo, que inclui pacientes com permanência no serviço durante períodos diferentes de tempo. Nesta análise, o evento em estudo foi a “reativação da lesão ocular”, e como queremos observar a associação entre esse evento e tempos diferentes de tratamento, empregamos o teste Log-rank que compara se duas curvas de sobrevivência são estatisticamente diferentes entre si. Conforme pode ser visto no Gráfico 10, não houve diferença estatisticamente significativa na ocorrência de reativação ocular entre as crianças tratadas ou não no primeiro ano de vida (Log-rank, $p = 0,98$). Esta mesma análise foi feita comparando-se tempo de tratamento menor que seis meses e o tempo de tratamento igual a ou maior que seis meses, no primeiro ano de vida. Nesta segunda análise também não foi observada diferença estatisticamente significativa em relação à ocorrência de reativação ocular (Log-rank, $p = 0,67$), como pode ser visto no Gráfico 11.

Gráfico 10 – Curva atuarial da ocorrência de reativação ocular em 114 crianças portadoras de toxoplasmose congênita matriculadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica entre 1982-96, conforme tenham sido tratadas ou não no primeiro ano de vida.

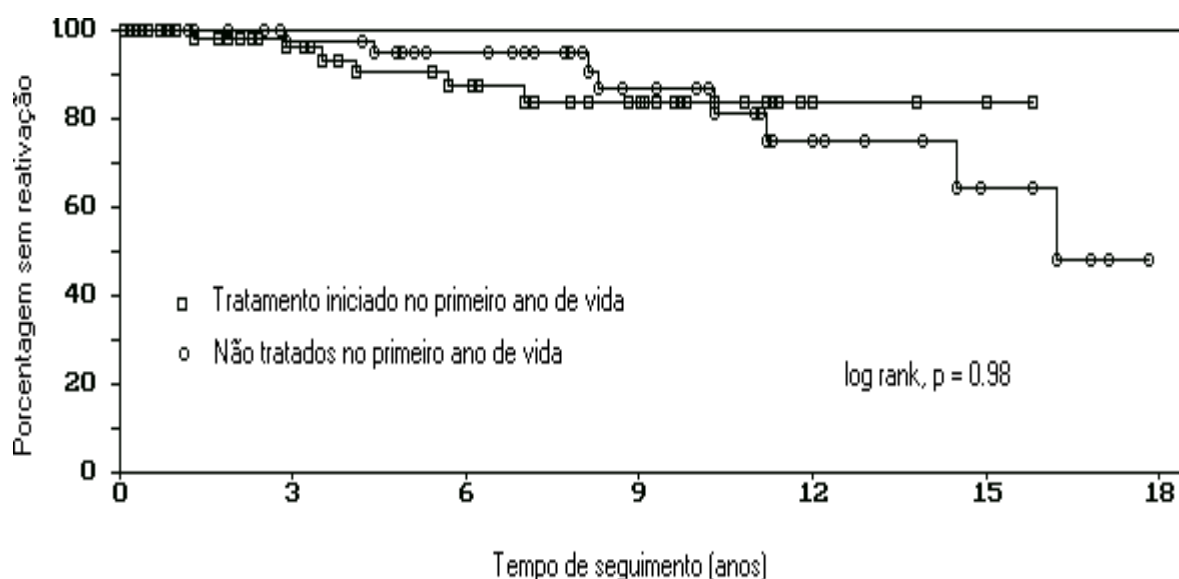
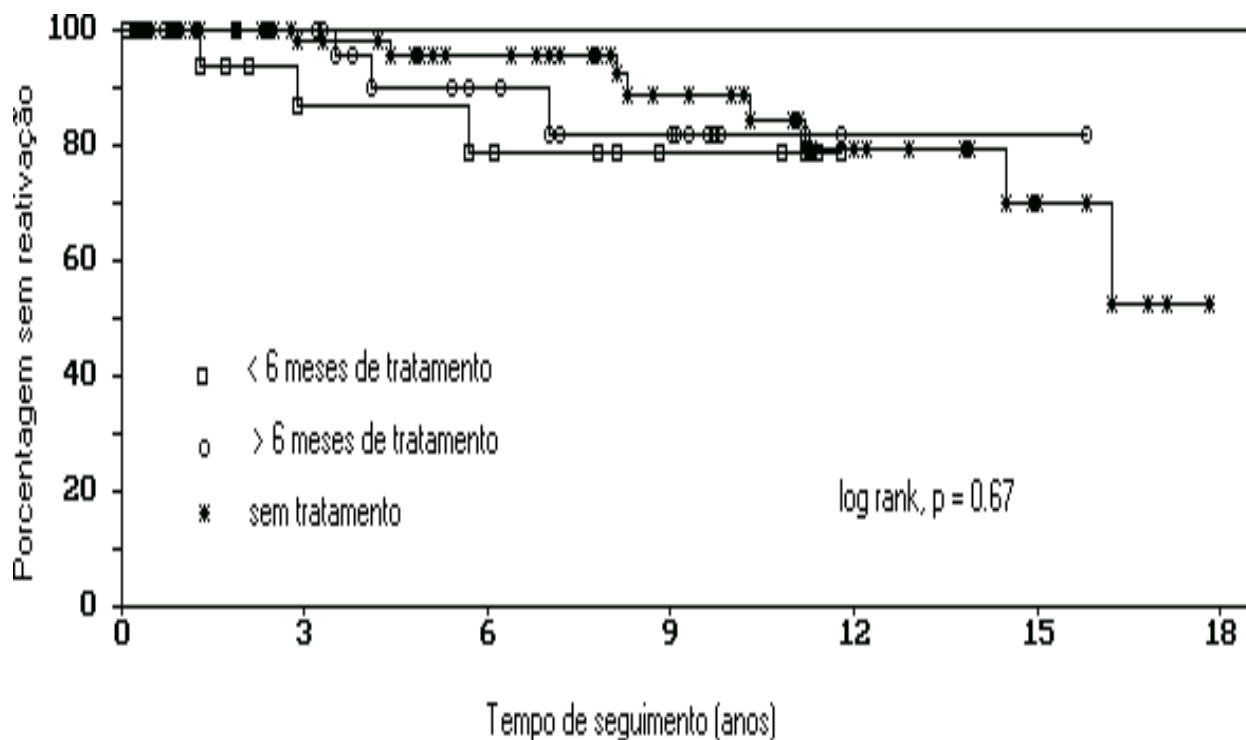


Gráfico 11 – Curva atuarial da ocorrência de reativação ocular em 114 crianças portadoras de toxoplasmose congênita matriculadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica entre 1982-96, conforme o tempo de tratamento realizado no primeiro ano de vida.



O exame oftalmológico das 51 crianças (amostra B) foi normal em apenas 3,9% dos casos. Em 23 destas crianças, o exame oftalmológico mostrou concomitância de retinocoroidite macular e periférica; lesões bilaterais e múltiplas. As complicações oftalmológicas da amostra B mais comuns estão listadas na Tabela 22 e algumas delas podem ser visualizadas nas Figuras 1, 2, 3.

TABELA 22. Complicações oftalmológicas mais comuns observadas em 51 pacientes com Toxoplasmose Congênita, reavaliados pelo serviço de uveíte do HC-UFMG, 1999.

Complicações oftalmológicas	Número de casos	%
Complicação anterior	7/51	13,7
Descolamento de retina	4/51	7,8
Atrofia papilar	2/51	3,9
Descolamento de retina+atrofia do disco óptico	1/51	2,0
Complicação anterior+atrofia do disco óptico	1/51	2,0

Figura 1 – (A) Olho direito: várias lesões focais de retinocoroidite, localizadas duas no polo posterior e duas outras na média periférica temporal superior. Observa-se neste olho a presença da metade superior da mácula e o disco óptico que se apresenta normal.

– (B) Olho esquerdo: lesão necrótica atingindo toda a área da mácula e apresentando áreas de hipotrofia periférica separada por uma área central esbranquiçada (gliose), separada por uma camada de hipertrofia pigmentar. Apresenta também duas lesões hiperpigmentadas dentro da arcada vascular superior e o disco óptico se apresenta esbranquiçado.

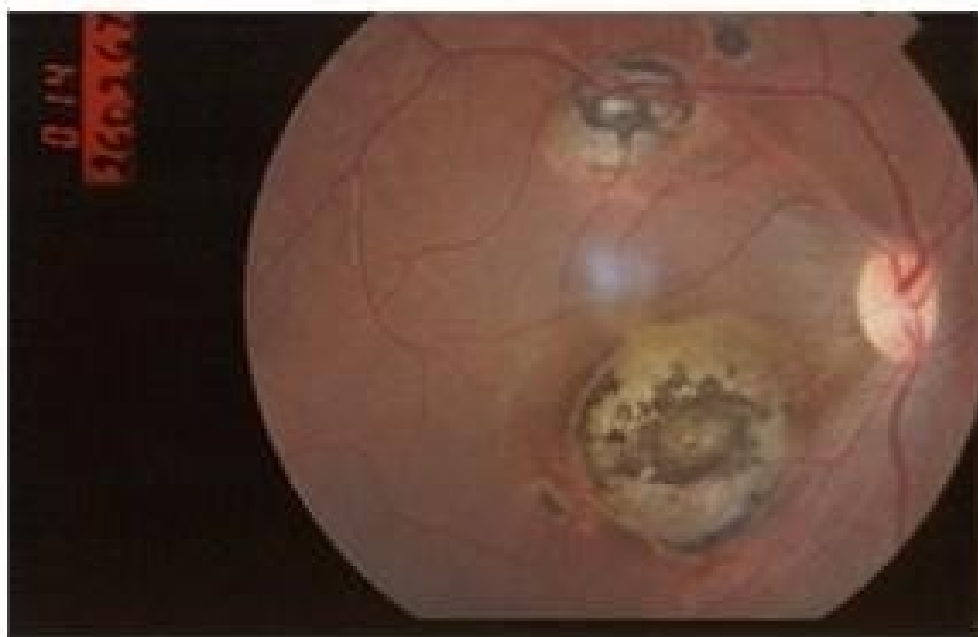


Figura 2 – (A) Lesão focal de retinocoroidite com aspecto de roda de carroça localizada na porção temporal superior do olho direito.

– (B) Observam-se 3 lesões de retinocoroidite em olho esquerdo, uma às 10:00 hs hiperpigmentada, a segunda lesão às 12:00 hs com áreas de hipopigmentação e hiperpigmentação, vasos coroidianos hipopigmentados; a terceira lesão às 2:00 hs hiperpigmentar com um halo atrófico. O disco óptico é caracterizado pela sua palidez e alteração na topografia dos vasos discais. Do centro do disco óptico parte uma trave vítrea em direção à lesão localizada às 12:00 hs. O disco óptico apresenta-se com uma atrofia na sua porção superior, no diâmetro vertical.

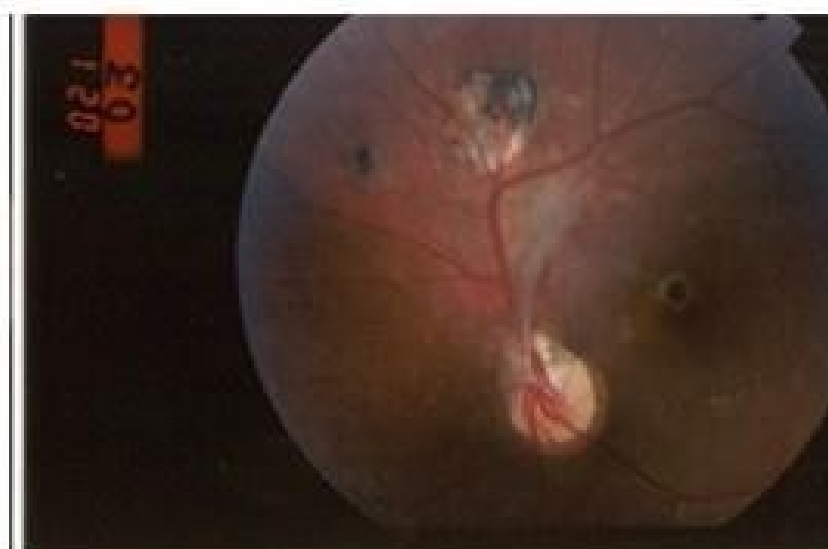
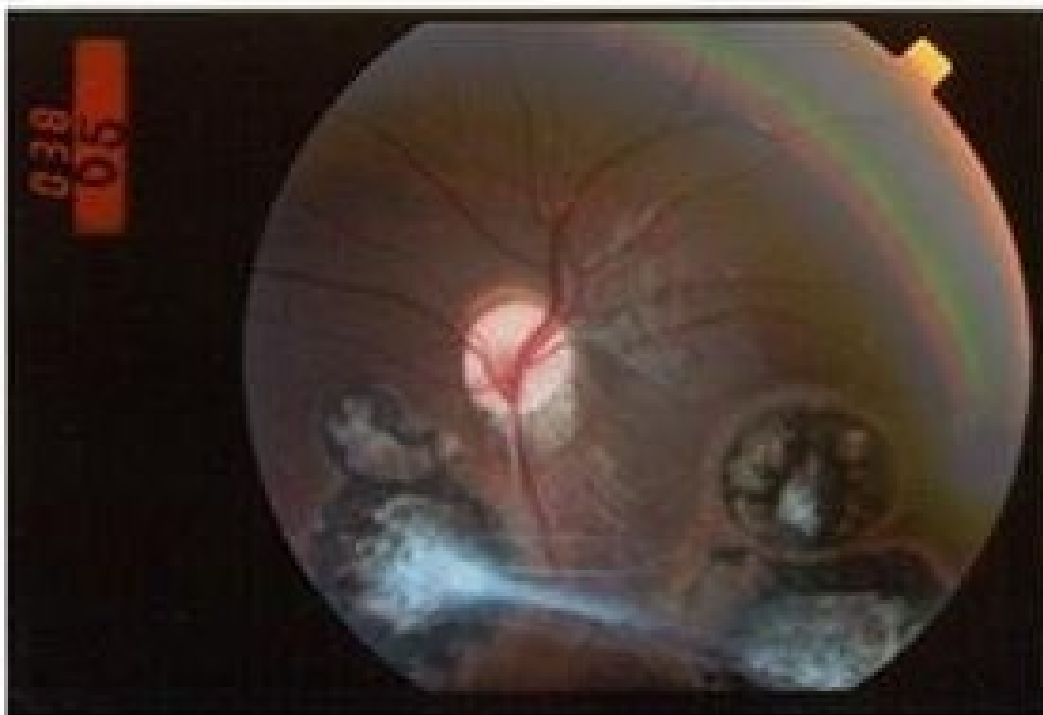


Figura 3 – (A) Observam-se lesões de retinocoroidite em número de quatro, em olho esquerdo, todas na metade inferior da retina sendo duas na área temporal e duas na área nasal. O aspecto do disco óptico é similar à figura 2-B. Observam-se traves vítreas formando verdadeiras pontes nas lesões mais inferiores.



Para avaliar a associação entre o tratamento no primeiro ano de vida e a ocorrência de complicações oftalmológicas, foi utilizado o teste de qui quadrado de tendência linear, com estratificação do tempo de tratamento, como pode ser visto na tabela 23. Nesta análise não foi observada associação estatisticamente significativa entre a variável tempo de tratamento e complicações oftalmológicas ($p = 0,59$).

Tabela 23 – Análise da associação entre o tempo de tratamento no primeiro ano de vida e as complicações oftalmológicas observadas em 51 crianças portadoras de toxoplasmose congênita, matriculadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982-1996.

Tempo de Tratamento	Presença de complicações Oftalmológicas	Ausência de complicações oftalmológicas	Razão das chances	Int. 95%	Confiança
Ausente	quatro	12	1.00		0,35-7,37
>1m a ≤6m	3	7	1.39		0,17-11,07
>6m a ≤12m	6	13	1.5		0,27-8,46

Qui quadrado de tendência linear=0,28 $p=0,59$

Utilizando-se dessa mesma análise estatística, foi avaliada a associação entre reativação ocular e a realização ou não de tratamento no primeiro ano de vida, assim como a associação entre reativação ocular e o tempo de tratamento, estratificado em meses (Tabela 24). A realização do tratamento não esteve associada à redução da ocorrência de reativação ocular, assim como a estratificação em tempos de tratamento diferentes não mostrou essa associação ($p = 0,34$).

Tabela 24 – Análise da associação entre o tempo de tratamento, no primeiro ano de vida, e a presença de reativação ocular em 51 crianças portadoras de toxoplasmose congênita matriculadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982-1996.

Tempo de Tratamento	Presença de reativação	Ausência de reativação	Razão das chances	Int. Confiança 95%
Ausente	2	10	1,00	0,14-9,80
≤ a 6 meses	3	6	2,50	0,23-31,43
> 6 meses	2	17	0,59	0,05-7,20

Qui quadrado de tendência linear=0,340 $p=0,34$

5.4.2 Adequação da Escolaridade

Observou-se adequação entre a idade da criança em anos e a série escolar cursada em 35 (68,62%) das 51 crianças portadoras de toxoplasmose congênita avaliadas, Tabela 25.

Tabela 25 – Aspectos do desenvolvimento (resposta ao teste de triagem de Denver, série escolar cursada, frequência a escola tradicional ou escola especializada) avaliados em 51 pacientes com toxoplasmose congênita matriculados no ambulatório de infectologia pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982-1996.

Nº	Iniciais	Idade anos/1999	Teste de Denver	Escola tradicional	Escola especial	Série cursada	Observação
2	LAC	17 ^a	-	sim	não	2º- do 2º-grau	
3	PAPB	13 ^a	-	sim	não	6º-	
6	KGP	11 ^a	-	sim	não	4º-	
9	RHD	7 ^a	-	sim	não	1º-	
7	RRSL	6 ^a	adequada	sim	não	Pré-escola	
10	RAG	7 ^a		sim	não	1º-	
11	TSM	4 ^a	alterado	não	não	-	Paralisia cerebral
12	RCF	9 ^a	-	sim	não	3º-	
13	LMP	14 ^a	-	não	não	-	Paralisia cerebral
14	RAG	7 ^a	Alterado	não	não	-	Paralisia cerebral
16	VSS	11 ^a	-	sim	não	5º-	
17	CHFO	7 ^a	Alterado	não	não	-	Paralisia cerebral
1	DFP	3 ^a	Alterado	não	não	-	Paralisia cerebral
21	DHBM	12 ^a	-	sim	não	6º-	
22	ARA	6 ^a	adequado	sim	não	-	
24	ACS	14	-	sim	não	7º-	
25	ACM	11 ^a	-	sim	não	5º-	
27	GAS	9 ^a	-	sim	não	4º-	
28	GCMG	8 ^a	-	sim	não	2º-	
30	ARFC	4 ^a	adequado	não	não	-	
33	MMM	12 ^a	-	não	sim	-	
34	FCS	6 ^a	adequado	sim	não	Pré-escola	
36	FPA	7 ^a	-	sim	não	1º-	
37	EGP	9 ^a	-	sim	não	3º-	
38	PA	12 ^a	-	sim	não	5º-	
39	MNS	4 ^a	adequado	não	não	-	
40	FSG	7 ^a	alterado	não	não	-	Paralisia cerebral
41	KTR	6 ^a	adequado	não	não	-	
43	ERAS	13 ^a	-	sim	não	6º-	
45	ESD	10 ^a	-	sim	não	3º-	
47	ANO	7 ^a	-	sim	não	1º-	
50	FTBC	9 ^a	-	sim	não	3º-	
53	MMC	12 ^a	-	sim	não	5º-	
54	RMG	10 ^a	-	sim	não	5º-	
55	LRL	15 ^a	-	não	não	-	Paralisia cerebral
66	ACM	16 ^a	-	sim	não	3º- do 2º- grau	
69	ICS	16 ^a	-	não	não	-	Paralisia cerebral
71	JPC	15 ^a	-	não	não	-	Paralisia cerebral
77	CRS	11 ^a	-	sim	não	4º-	
84	TAT	11 ^a	-	não	não	-	Paralisia cerebral
89	WPS	13 ^a	-	não	sim	1º-	
91	PHS	11 ^a	-	sim	não	4º-	
92	LGM	10 ^a	-	não	sim	-	
96	DAL	16	-	sim	não	1º- do 2º- grau	
98	GPL	15 ^a	-	sim	não	4º-	
100	PVMG	4 ^a	adequado	não	não	-	
102	AAS	10 ^a	-	não	sim	-	Paralisia cerebral
105	CFVN	9 ^a	-	sim	não	4º-	
106	LCP	12 ^a	-	sim	não	6º-	
109	CFO	10 ^a	-	não	sim	-	
114	CTVN	9 ^a	-	sim	não	4º-	

Para estudar a associação entre o tempo de tratamento durante o primeiro ano de vida e a adequação escolar, utilizou-se o teste do qui quadrado de tendência linear, não tendo sido encontrado associação estatisticamente significativa entre as variáveis ($p=0,95$). Optou-se então por estratificar o tempo de tratamento dessas crianças em tratados por tempo inferior a um mês, entre um e seis meses e tratados por tempo igual a ou maior que seis meses, durante o primeiro ano de vida, não tendo sido encontrado associação estatisticamente significativa entre períodos de tempos diferentes de tratamento e adequação escolar ($p=0,68$) como pode ser visto na tabela 26.

Tabela 26 – Análise da associação entre o tempo de tratamento no primeiro ano de vida e a presença de escolaridade adequada em 51 crianças com toxoplasmose congênita matriculadas no ambulatório de infectologia pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982-1996.

Tempo de Tratamento	Escolaridade adequada	Escolaridade alterada	Razão das chances	Intervalo de confiança
Ausentes	13	04	0,56	0,12-2,51
>1m a ≤6m	09	01	2,77	0,21-76,91
>6m a ≤12m	12	05	0,74	0,12-4,32

Qui quadrado de tendência linear=0,164 $p=0,68$

Para avaliar, nas crianças estudadas, a associação entre algumas variáveis observadas e potencialmente capazes de interferir no rendimento escolar e a adequação escolar, foi utilizada a análise univariada. Quando analisado a associação entre as manifestações neurológicas mais comuns nessa amostra e a presença de adequação escolar, foram encontradas a microcefalia ($p<0,000$) e a hidrocefalia ($p=0,0073$), que se constituíram como fatores de associação para a inadequação escolar, como pode ser visto na Tabela 27. A seguir, foi feito o ajuste de um modelo de regressão logística com as duas variáveis, que isoladamente demonstraram terem sido estatisticamente significativas, para que se confirmasse se eram conjuntamente fatores de associação para a inadequação escolar, utilizando-se a técnica de regressão logística, já que não foi considerada a idade em que a avaliação do rendimento escolar foi executada (Análise Multivariada). Nesta análise encontrou-se a microcefalia como única variável explicativa para a inadequação escolar na toxoplasmose congênita ($p = 0,0001$; OR = 23,50; IC95% 4,99-108,21).

Tabela 27 – Análise univariada, através do teste qui-quadrado, para avaliar a associação entre as manifestações neurológicas dos pacientes com toxoplasmose congênita e a adequação escolar em 51 crianças matriculadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de 1982-1996.

Manifestações neurológicas		Escolaridade alterada	Escolaridade adequada	p
Microcefalia	Sim	12	4	< 0.0001
	Não	4	31	
Hidrocefalia	Sim	4	0	0,0073
	Não	12	35	
Macrocefalia	Sim	2	1	0,23
	Não	14	34	
Calcif.RX crânio	Sim	4	12	0,74
	Não	8	18	
Convulsão	Sim	7	8	0,19
	Não	9	26	
Bera alterado	Sim	1	4	1,00
	Não	10	31	

5.4.3 Sequelas Auditivas

A audiometria de tronco (BERA) foi realizada em 49 pacientes sendo normal em 41 (83,7%) e alterada em 5 (10,2%). Neste estudo não foram pesquisados outros fatores de risco para baixa acuidade auditiva. Não foi observada associação estatisticamente significativa entre o tempo de tratamento no primeiro ano de vida e a presença de déficit auditivo avaliado pelo BERA ($p=0,13$).

6 DISCUSSÃO

6.1 Da Metodologia

6.1.1 *Delineamento do estudo*

Trata-se de uma coorte histórico, em que a amostra selecionada faz parte da clientela de um centro de referência para atendimento de doenças infecciosas e parasitárias.

Os estudos retrospectivos, embora passíveis de erro por não serem controlados e utilizarem dados de arquivos, são muito utilizados na área médica, onde a observação e cuidadosa compilação dos eventos observados serviram e ainda servem para caracterização de doenças e descrição de sua evolução. Patologias de longa evolução têm como característica esse modelo de observação.

A toxoplasmose congênita é geralmente assintomática nos recém-nascidos infectados e suas complicações são frequentemente de aparecimento tardio, demandando longo tempo de observação. O tratamento das crianças infectadas tem sido associado, por alguns pesquisadores (Estudo de Chicago, 1994) a uma redução das complicações tardias da doença, como reativação da lesão ocular, déficit auditivo e atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor.

O estudo de coorte, ou prospectivo, ou de seguimento, seria adequado para observação de crianças portadoras de toxoplasmose congênita submetidas ou não a tratamento específico, para avaliação das consequências da infecção a longo prazo.

Este estudo, realizado num serviço de referência para atendimento de crianças portadoras de toxoplasmose congênita, analisa a evolução de um grupo de crianças infectadas acompanhadas durante anos por uma equipe de infectologistas pediátricos trabalhando de acordo com protocolo de atendimento pré-estabelecido. Esse estudo, realizado a partir de dados coletados pregressamente, pode ser classificado como estudo prospectivo não concorrente ou coorte histórica e pode responder aos objetivos propostos.

6.1.2 População estudada

As crianças participantes deste estudo foram encaminhadas por apresentarem sinais e/ou sintomas sugestivos da infecção ao nascimento ou nos primeiros anos de vida. Desta forma, a maioria dos casos atendidos são sintomáticos, e, portanto, não representativos da verdadeira expressão clínica da infecção na população em geral, pois foram excluídas as formas subclínicas, sabidamente a apresentação mais comum dessa infecção. Mas a amostra escolhida se mostra adequada quando o objetivo do estudo é avaliar a evolução de pacientes portadores da doença e a ocorrência de complicações tardias.

O tamanho da amostra avaliada (114 crianças) e o tempo de seguimento destes pacientes (média de 10 anos e 3 meses), quando comparados com experiências de outros pesquisadores, nacionais e internacionais (Tabela 28), que estudaram população semelhante, mostram a relevância desse estudo principalmente para conhecermos características da toxoplasmose congênita que possam ser peculiares à nossa região.

Tabela 28 – Delineamento, tamanho da amostra e tempo de seguimento dos principais estudos sobre toxoplasmose congênita.

Principais estudos Autor/ Ano da publicação	Delineamento	Tamanho da amostra	Tempo médio de seguimento (anos)
Eichenwald (1947)	Prospectivo	105	4,0
Couvier/Desmonds (1962)	Prospectivo	210	9,0
Koppe (1964)	Prospectivo	11	20,0
Wilson (1980)	Prospectivo	24	8,5
Castilho/Rivera (1982)	Retrospectivo	45	16,0
Chicago (1984)	Prospectivo	44	10,0
Carvalho (2001)	Retrospectivo	114	10,3

Devido às características deste estudo, retrospectivo, e a não disponibilidade de alguns métodos diagnósticos nos anos iniciais de atendimento das crianças incluídas nessa amostra, aceitou-se como portadores de toxoplasmose congênita todas as crianças que estivessem classificadas como diagnóstico definitivo/provável (86%) e possível (14%) de acordo com LEBECH et al., (1996), como pode ser visto na Tabela 17. O critério de classificação de caso utilizado neste estudo é aceito

atualmente como referência para estudos dessa infecção, e a admissão da maioria das crianças estudadas no primeiro ano de vida (62,3%), quando o diagnóstico de infecção congênita pode ser feito com segurança, permitiram que os dados obtidos pudessem ser comparados aos obtidos em outros estudos sobre a toxoplasmose congênita.

6.1.3 Das variáveis pesquisadas

A fundoscopia foi realizada no Serviço de Uveíte do HC-UFMG, centro de referência reconhecido nacionalmente por sua experiência na abordagem das manifestações oculares da toxoplasmose. Durante todo o período de seguimento dos 114 casos, o exame oftalmológico foi realizado por uma equipe de oftalmologistas supervisionada pelo Dr Fernando Oréfice, portanto o exame fundoscópico seguiu um mesmo critério de observação e relato ao longo dos anos. O número de exames oftalmológicos a que os pacientes foram submetidos durante o período de seguimento, em média um exame por ano, e a possibilidade de realização, no Serviço de Uveítes, de um novo exame sempre que houvesse queixas, permitiram que os dados observados fossem considerados evolutivos. O mesmo examinador foi responsável pelo exame fundoscópico das 51 crianças (amostra b) reexaminadas em 1999.

A avaliação auditiva foi realizada no HC-UFMG por equipe de otorrinolaringologista e fonoaudiólogos com experiência nessa abordagem. A escolha da audiometria de tronco (BERA) como método de avaliação de acuidade auditiva, nesse estudo, levou em consideração a necessidade de um exame que pudesse ser aplicado a toda a clientela estudada, que envolve crianças com grave retardo neuropsicomotor, e que permitisse a comparação dos resultados obtidos com aqueles encontrados em outros estudos como o estudo de Alabama-Stanford realizado por WILSON et al., (1980) e o estudo de Chicago, realizado por McAULEY et al., (1994).

Os parâmetros utilizados para avaliação da adequação escolar foram semelhantes aos utilizados por KOPPE et al., (1986), e levaram em consideração a adequação da idade com a série estudada e se a escola freqüentada era tradicional para crianças naquela faixa etária ou especializada para crianças com atraso no desenvolvimento. Não se pretendeu neste estudo avaliar a inteligência dos pacientes, mesmo porque teste de inteligência como o QI (quociente intelectual) atualmente está

sendo muito questionado em relação a sua validade. Escolhemos para avaliar o desenvolvimento neuropsicomotor a maneira mais comumente utilizada pelo pediatra geral para avaliar estes dados, que é o Teste de Triagem de DENVER no pré-escolar e o grau de escolaridade no escolar.

O tratamento realizado nestas crianças dependeu da época da sua admissão no serviço, da disponibilidade da medicação na rede pública de saúde e da adesão à medicação. Os dados coletados são retrospectivos, obtidos de prontuários médicos, portanto sujeitos a vícios de interpretação. Ao se incluir a avaliação do tratamento nos objetivos deste estudo, considerou-se que essas crianças foram atendidas em um hospital universitário por uma equipe médica interessada no seguimento desses casos, o que significa cuidado no preenchimento do prontuário médico; que as drogas utilizadas são, com exceção da espiramicina, habitualmente disponíveis nas farmácias da rede pública de saúde e que os dados considerados foram aqueles explicitados nos prontuários médicos.

6.2 Discussão dos Resultados

6.2.1 Aspectos gerais

6.2.1.1 Aspectos clínicos

Embora não tenha havido uma pesquisa sistematizada do ocorrido durante o pré-natal, este é um estudo retrospectivo, observou-se que a infecção materna foi assintomática em 94,9% dos casos e não foi diagnosticada em 90,4% dos casos, mostrando ao longo dos anos a inexistência de uma política de saúde voltada para a abordagem profilática da infecção congênita, já implantada em alguns países como França, Dinamarca, Alemanha segundo REMINGTON et al., (2000). Nos 11 casos identificados no pré-natal, a infecção materna ocorreu no terceiro trimestre da gravidez, período de maior risco para a infecção fetal (DESMONTS&COUVREUR, 1974 e DUNN et al., 1999).

As crianças participantes desse estudo apresentaram, precocemente, sinais e sintomas da doença (Gráfico 1) e provavelmente representam as formas moderadas e graves dessa infecção (EICHENWALD, 1947), o que se justifica pela frequência de diagnóstico pós-natal, a partir de achados clínicos nas crianças.

Entre as manifestações clínicas da toxoplasmose congênita observadas neste estudo (Tabela 18), o estrabismo foi a manifestação mais comum (64,9%) e na grande maioria dos casos teve início no primeiro ano de vida (73%), como pode ser visto no Gráfico 2, provavelmente devido à alta prevalência de lesões de retinocoroidite na população estudada (93,7%). Estes dados diferem dos relatados por COUVREUR et al., (1984) que encontrou 5,2% de estrabismo em 210 casos de toxoplasmose congênita e METS et al., (1996), que no estudo de Chicago encontraram 34% de estrabismo em 76 pacientes tratados no primeiro ano de vida, sendo que a retinocoroidite esteve presente em 56 (74%) dos 76 pacientes tratados.

A prematuridade integra, com frequência variável, o cortejo de manifestações clínicas da toxoplasmose congênita no período neonatal, ocorrendo igualmente entre as crianças com infecção clínica ou subclínica, sendo relatado taxas de 6,25% (COUVREUR et al., 1984), 37% (DINIZ, 1984), e 50% (ALFORD et al., 1974). Na amostra estudada a prematuridade foi observada em 23,2% dos casos (Tabela 18), em consonância com os estudos citados, colocando a toxoplasmose no diagnóstico diferencial obrigatório dos casos de investigação da etiologia da prematuridade.

A hepatoesplenomegalia foi uma manifestação sistêmica frequente neste estudo, com início geralmente no período neonatal (Gráfico 3 e 4) e resolução em torno de seis meses em 89,5% dos casos (Gráfico 5), achados também observados por EICHENWALD (1947), que encontrou a presença da esplenomegalia em 21% dos casos que apresentavam a forma neurológica da doença e em 90% dos casos que apresentavam a forma generalizadas. DINIZ (1984), em estudo de coorte de 19 recém-nascidos portadores da doença encontrou a esplenomegalia em 89,4% e a hepatomegalia em 84,4% e relata, em sua tese de doutorado, que a regressão da visceromegalia ocorreu em torno dos seis primeiros meses de vida, semelhante ao observado nesse estudo.

A icterícia é um achado clínico presente na grande maioria das crianças que apresentam a forma visceral da toxoplasmose congênita, provavelmente secundária a um processo de toxicidade devido ao próprio parasita, a fenômenos hemolíticos ou a presença de hepatite (SABIN, A. B; EICHENWALD, H. & FELDMAN, H. -1952 e FRENKEL, J. K-1974). Observou-se neste estudo a ocorrência de icterícia em 13,2% (Tabela 18) dos casos, sendo que, em 14 dos 15 casos teve início no período neonatal. EICHENWALD-1947 encontrou a icterícia presente em 29% na forma

neurológica e 80% da forma generalizada, DINIZ-1984 encontrou 63.2% de icterícia nos 19 recém-nascidos estudados.

A convulsão esteve presente em 28,6% (32/112) das crianças neste estudo, sendo o primeiro episódio observado no primeiro ano de vida em 50% dos casos e, até os sete anos de idade em 100% dos casos estudados. Esse achado difere do relatado por EICHENWALD (1947), que observou a presença de convulsão em 83% dos casos com forma neurológica da doença e em 77% daqueles com forma generalizada, durante um período de seguimento de quatro anos. Achados semelhantes ao deste estudo foram relatados por DINIZ (1984), que no seguimento de 19 recém-nascidos por um ano observou convulsão em 21% deles, e por McLEOD (1994), que no seguimento de 37 crianças por um período de 10 anos observou convulsão em 22% delas, sendo que apenas 4 crianças (11%) necessitaram usar anticonvulsivante após 2,5 meses de vida. Essa redução na observação de convulsão relatada nos estudos mais recentes, quando comparado com dados de EICHENWALD (1947), é atribuído, pelos pesquisadores, ao tratamento instituído no primeiro ano de vida. Entretanto, neste estudo não foi observada associação estatisticamente significativa entre tratamento no primeiro ano de vida e menor ocorrência de convulsões ($p > 0,05$).

Classicamente a hidrocefalia é tida como mais comum que a microcefalia (EICHENWALD, 1947; COUVIER & DESMONTS, 1962), fato não observado neste estudo, onde a microcefalia esteve presente em 29,8% dos casos e a hidrocefalia em 16,7%. Esses dados estão de acordo com outros estudos brasileiros (DINIZ, 1984 e DELASCIO, 1956), fazendo supor ser este um achado peculiar ao Brasil, e podendo refletir uma lesão cerebral mais grave (REMINGTON et al., 2000).

6.2.1.2 Exames complementares

Para o diagnóstico da toxoplasmose faz-se necessário a presença de IgG antitoxoplásmica, dado observado em todas as crianças incluídas neste estudo, embora a presença isolada desse anticorpo não auxilie no diagnóstico precoce (primeiros meses de vida) das crianças infectadas.

A pesquisa de anticorpo do tipo IgM anti-*T. gondii*, importante no diagnóstico precoce da infecção congênita, foi positiva em um número reduzido de crianças (6), refletindo, provavelmente, a utilização de métodos pouco sensíveis e problemas na técnica laboratorial, comuns em estudos não controlados como este.

As calcificações intracranianas são decorrentes da meningoencefalite necrotizante pelo *Toxoplasma gondii* que rapidamente se calcificam e se distribuem em nódulos múltiplos e listas curvilíneas no parênquima cerebral sem uma distribuição característica. Essas calcificações foram encontradas em 30,9% dos pacientes (30/97) na radiografia simples do crânio, dados comparáveis aos obtidos nos estudos de EICHENWALD (1947), que as encontrou em 50% das crianças com a forma neurológica da doença e em 4% daquelas com a forma generalizada, e DESMONTS & COUVREUR (1984), que as encontraram em 11,4% das crianças estudadas. Estes dados mostram a validade deste exame, que é simples e de baixo custo, para o diagnóstico dessa alteração na toxoplasmose congênita. PANTEL et al., em 1996, observaram, em crianças portadoras de toxoplasmose congênita e calcificação intracraniana diagnosticadas nos primeiros meses de vida, a resolução das imagens radiológicas das calcificações, avaliadas pela tomografia computadorizada do crânio, após o tratamento durante o primeiro ano de vida. Avaliou-se neste estudo, na amostra b, a evolução das calcificações intracranianas observadas no primeiro ano de vida e não se encontrou associação entre tratamento no primeiro ano de vida e desaparecimento das calcificações ($p > 0,05$), provavelmente por terem sido usados métodos diagnósticos de menor sensibilidade (radiografia de crânio). Nos pacientes que foram submetidos à tomografia computadorizada de crânio, foram observadas alterações significativas em 96,5% dos casos (Tabela 19), refletindo, provavelmente, um viés na amostra, já que este exame foi realizado apenas nos pacientes com sintomas neurológicos mais graves.

COUVREUR & DESMONTS (1984), encontraram alteração líquórica em 34,2% dos pacientes assintomáticos ao nascimento e ALFORD et al, em 1974, encontraram alteração líquórica em 80% dos pacientes com infecção subclínica, o que reforça o valor desse exame como auxílio para o diagnóstico, além da sua importância para otimização da terapêutica, já que na presença de processo inflamatório no SNC (hiperproteínoorraquia $> 1\text{g/dl}$) o corticoide deve ser acrescentado ao esquema antiparasitário com o objetivo de reduzir o processo inflamatório e conseqüentemente as suas sequelas (REMINGTON et al, 2000). O líquido esteve alterado em 45% (9/20)

dos casos estudados, devendo ser um exame de rotina no diagnóstico da toxoplasmose congênita tanto na forma sintomática como na forma subclínica.

6.2.1.3 Aspectos oftalmológicos

A retinocoroidite foi a manifestação mais comum encontrada na toxoplasmose congênita, 93,7% dos casos (105/112) como pode ser visto na Tabela 20, sendo a região macular o local mais comumente acometido (69/112, 61.5%). EICHENWALD (1947) encontrou a retinocoroidite em 94% das formas neurológicas e em 66% das formas generalizada; COUVREUR & DESMONTS (1984), encontraram 21,8% em crianças nascidas de mãe com a primoinfecção na gravidez e que receberam a espiramicina durante a gestação; DINIZ (1984), encontrou a retinocoroidite em 11 (73,3%) crianças triadas no período neonatal; SÁFADI (1996), encontrou a lesão ocular em 95,34% das crianças de 0 a 14 anos encaminhadas principalmente a partir de suspeitas clínicas; McAULEY et al., no estudo de Chicago-1994, atendendo crianças com diagnóstico de toxoplasmose suspeitado por sinais/sintomas clínicos, encontraram 80% de retinocoroidite sendo 61% das lesões maculares, dados muito semelhantes a este estudo. O que se observa é que estudos realizados com casuística encaminhada por suspeita clínica de toxoplasmose congênita e acompanhados por um período de tempo superior a cinco anos, apresentam uma porcentagem maior de crianças com comprometimento ocular. Estes dados refletem a gravidade das lesões oculares na toxoplasmose congênita, já que a mácula é o ponto máximo de acuidade visual, e sua evolução ao longo do tempo que leva, com frequência, a um sério comprometimento da função visual.

A retinocoroidite secundária à toxoplasmose congênita pode ser de aparecimento neonatal, aparecimento tardio ou recidivante (ANDRADE GMQ; TONELLI E; ORÉFICE F, 2000), sendo muito importante o exame oftalmológico a intervalos regulares nos pacientes portadores dessa infecção congênita. Neste estudo foi realizado exame fundoscópico regularmente em 65.8% dos casos, com uma média de um exame/ano, sendo detectado a presença de reativação de lesão ocular prévia em 12,3% dos casos (Gráfico 9), observada, em sua maioria, entre 2 a 7 anos de idade (64,3%). Em 71,4% (10/14) dessas crianças o diagnóstico só foi realizado devido ao exame oftalmológico de rotina, pois não apresentavam sinais ou sintomas oculares. KOPPE (1986) em um estudo de coorte de 11 casos de toxoplasmose

congênita durante 20 anos, encontrou inicialmente quatro casos de lesão ocular (36,4%) e durante o seguimento novas lesões foram aparecendo de forma que, após 20 anos, 9/11 (82%) dos pacientes apresentavam cicatriz de retinocoroidite independente de terem recebido ou não tratamento para a parasitose no primeiro ano de vida.

No estudo de Chicago, 1994, encontrou-se 11% (4/34) de reativação das lesões oculares, durante o seguimento por 26 meses, em crianças tratadas com sulfadiazina e pirimetamina durante todo o primeiro ano de vida.

Neste estudo, ao utilizarmos a curva de Kaplan Méier para avaliar se o tratamento no primeiro ano de vida esteve associado ou não à redução da ocorrência de reativação ocular (Gráfico 10 e Gráfico 11), não encontramos diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$), significando que o tratamento no primeiro ano de vida, na amostra estudada, não interferiu na presença de reativação ocular. Por enquanto os dados da literatura ainda não definiram se o tratamento no primeiro ano de vida interfere na prevenção das reativações oculares em crianças imunocompetentes.

Na Tabela 25 encontram-se as complicações oftalmológicas mais comuns observadas em 51 pacientes com toxoplasmose congênita, sendo muito semelhante à Tabela 12 do estudo de Chicago, 1994. Não se observou associação estatisticamente significativa entre o tratamento no primeiro ano de vida e a presença de complicações oftalmológicas ($p=0,59$), conforme pode ser visto na Tabela 26.

6.2.3 Aspectos auditivos

EICHENWALD (1947), encontrou a surdez em 12/70 (17%) crianças com a forma neurológica da doença e em 3/31 (10%) com a forma generalizada, sendo que estas crianças não foram tratadas no primeiro ano de vida, WILSON et al., (1980), encontraram a surdez em 5/24 (20%) crianças com a forma subclínica, sendo que neste estudo as crianças foram tratadas por um tempo inferior a um mês ou não foram tratadas. No estudo de Chicago, 1994, não se encontrou deficiência auditiva nos pacientes tratados no primeiro ano de vida, tendo os autores atribuído esse achado ao tratamento das crianças. SÁFADI (1996), encontrou deficiência auditiva em 2/16 (12,5%) dos casos pesquisados. Neste estudo encontrou-se o BERA alterado em 5 casos (5/49, 10,2%), não sendo encontrada associação estatisticamente significativa

entre o tratamento realizado no primeiro ano de vida e a deficiência auditiva ($p=0,13$). São necessários novos estudos, controlados e com casuísticas maiores, para avaliar a associação entre o tratamento no primeiro ano de vida e surdez.

6.2.4 Aspectos do aprendizado

KOOPE et al., (1986), em estudo longitudinal de 11 casos de toxoplasmose congênita durante 20 anos, não diagnosticou deficiência mental e nenhuma criança necessitou de ensino especializado. Neste estudo o tratamento no primeiro ano de vida não esteve associado com a presença de escolaridade adequada ($p=0,68$), como pode ser visto na Tabela 23.

Nos 51 pacientes (amostra b) em que a escolaridade foi pesquisada, procurou-se determinar quais seriam os principais fatores preditores de atraso na escolaridade. Procedeu-se à análise de vários fatores que poderiam constituir-se em risco para adequação escolar: neurológicos, oftalmológicos e auditivos. Na análise univariada encontrou-se como fatores de risco a microcefalia e a hidrocefalia (tabela 24), entretanto ao realizarmos uma análise multivariada, encontramos apenas a microcefalia como fator de associado com alteração na escolaridade de crianças com toxoplasmose congênita.

SÁFADI (1996), demonstrou que a presença de calcificações cerebrais não pode ser utilizada como indicador de comprometimento neurológico.

ROIZEN (1995), no estudo de Chicago, avaliando 36 crianças com toxoplasmose congênita encontrou nove casos de microcefalia, sendo que em 7/9 (78%) destes casos foi detectada seqüela neurológica significativa.

NOYOLA et al., (2001), estudaram 41 casos de infecção congênita pelo citomegalovirus, forma sintomática ao nascimento, e encontraram a microcefalia como o fator preditivo mais específico para o retardo mental (100%; 95% CI 84,5-100).

7 CONCLUSÕES

1 – As manifestações sistêmicas da toxoplasmose congênita são múltiplas e inespecíficas, o que leva à inclusão dessa parasitose no diagnóstico diferencial de vários problemas comuns nos primeiros anos de vida como a prematuridade, icterícia neonatal, a hepatoesplenomegalia, a convulsão e o estrabismo.

2 – O exame oftalmológico, no ambulatório de infectologia pediátrica, deve ser obrigatório durante a propedêutica de crianças suspeitas da infecção congênita, devido à alta frequência de retinocoroidite (93,7%) associada à toxoplasmose congênita observada na amostra estudada.

3 – A microcefalia (29,8%) foi mais frequente que a hidrocefalia (16,7%) nas crianças portadora de toxoplasmose congênita incluídas na amostra estudada.

4 – A radiografia simples do crânio detectou a presença de calcificação intracraniana em 37% das crianças avaliadas, mostrando-se um exame simples e acessível ao usuário do sistema público de saúde.

5 – O diagnóstico da toxoplasmose congênita neste estudo, baseou-se, principalmente, na detecção de IgG antitoxoplásmica (100%), o que exigiu para confirmação diagnóstica, frequentemente, o acompanhamento das crianças por um período superior a um ano. Novas técnicas, como IgM de captura, IgA e PCR, deveriam ser introduzidas no sistema público de saúde para auxílio no diagnóstico precoce dessa infecção congênita.

6 – O exame do líquido esteve alterado em 9/20 (45%) das crianças estudadas, contribuindo para o diagnóstico da infecção congênita e orientação terapêutica.

7 – A reativação da lesão ocular foi observada em 12,3% das crianças estudadas, com pico de incidência entre os dois e sete anos (período pré-escolar).

8 – A realização do tratamento no primeiro ano de vida, independente do tempo de uso da medicação, não esteve associado à menor ocorrência de reativação ocular (logrank, $p=0,98$). O tratamento realizado por período de tempo igual a ou maior que seis meses também não esteve associado a menor ocorrência de reativação ocular (logrank, $p=0,67$).

9 – Encontrou-se a microcefalia como único associado, entre as variáveis estudadas (microcefalia, hidrocefalia, macrocefalia, calcificação intracraniana, convulsões e audiometria de tronco alterada), para inadequação escolar ($p=0.0001$; OR=23,50; IC95% 4,99-108,21).

10 – Não foi observada associação estatisticamente significativa entre deficiência auditiva, avaliada pela audiometria de tronco - BERA, e o tratamento no primeiro ano de vida ($p=0,13$).

11 – Não foi observada associação estatisticamente significativa entre complicações oftalmológicas e o tratamento no primeiro ano de vida ($p=0,59$).

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, M. T; BELFORT Jr. R; ORÉFICE, F. Toxoplasmose ocular. *Uveítes*. São Paulo Roca: 112-130, 1987.

ALFORD, C.A.; STAGNO, S.; REYNOLDS, D.W. Congenital toxoplasmosis: clinical, laboratory and therapeutic considerations with special reference to subclinical disease. *Bull. N.Y. Acad. Med.*, 50:160-181, 1974.

ANCELLE, T.; GOULET, V.; TIRARD-FLEURY, V.; BARIL, L.; MAZAUBRUM, C. D.; THULLIEZ, P.; WCISLO, M.; CARME, B. Toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995. Resultats d'une enquete nationale perinatale. *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire*, 51: 227-229, 1996.

ANDRADE, G.M.Q. **Estudo de prevalência da toxoplasmose-infecção entre crianças de 0-12 anos de idade matriculadas no ambulatório geral de pediatria do Hospital das Clínicas da UFMG**. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina UFMG, 1994. 130p. Dissertação (Mestrado).

ANDRADE, G. M. Q; TONELLI, E. ORÉFICE, F. Toxoplasmose. In TONELLI, E; FREIRE, L. M. **Doenças Infecciosas na Infância e Adolescência**. Medsi Edit.LTDA, RJ.2000.

BELFORT Jr. R; HIRATA, P. S.; ABREU, M. T. Uveítes: estudo de 250 casos consecutivos. *Arq. Bras. Oftalmol.*, 41:196-199, 1978.

BELFORT Jr. R. **Contribuição ao estudo da toxoplasmose ocular**. São Paulo, Escola Paulista de Medicina. 120p. 1988. Tese (Docência livre).

CAIAFFA, W.T. **Associação deficiência mental e infecção congênita por *Toxoplasma gondii*: estudo epidemiológico caso-controle**. Belo Horizonte, UFMG-ICB, 1992. 149p. (Tese, Doutorado).

CAMARGO, M.C.V. **Epidemiologia da infecção por *Toxoplasma gondii* no município de Ribeirão das Neves, M.G**. Belo Horizonte: Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, 1987. 137 p. (Tese, Mestrado).

CAMARGO, M.E.; LESER, P.G. Diagnostic information from serological tests in human toxoplasmosis. II. Evolutive study of antibodies and serological patterns in acquired toxoplasmosis, as detected by hemagglutination, complement fixation, IgM and IgG - immunofluorescence test. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*. 18:227-238, 1976.

CAMARGO, M.E.; LESER, P.G.; et al. Avidity of specific IgG antibody as a marker of recent and old *Toxoplasma gondii* infections. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*. 33:213-18, 1991

CAMPOS.F. N.; FRANCO.E. L.; *Comp. Meth. Prog. Biomed* 27: 223-228, 1988.

CAMPOS.F. N.; FRANCO.E. L.; *American J. Epidemiol.* 129(2): 439-444, 1989.

CASTILHO, E.A. An estimation of the incidence of congenital toxoplasmosis in São Paulo City, Brasil, *Rev. Inst. Med. Trop.* São Paulo, 18: 202, 1976.

CASTILHO, M.E.M.; RIVERA, R.C. Dificultades en el diagnostico y tratamiento de la toxoplasmosis. *Bol. Med. Hosp. Infant.* Méx. 39(5):361-366, 1982.

CARTRO, F.C. **Correlação dos resultados da Reação em cadeia da Polimerase no Líquido AMNÍOTICO PARA Diagnóstico da toxoplasmose Congênita com o Resultado da inoculação de Líquido Amniótico em camundongo, Achados Anatomopatológicos da Placenta e acompanhamento Clínico dos Recém-Nascidos.** Belo Horizonte. Faculdade de Medicina da UFMG, 1999,89p. (tese, Mestrado em obstetrícia e Ginecologia).

CLUMECK, N.; et al. Abstract Atoquone (1.4 hydroxynaphthoquinone, 566C80) in treatment of acute cerebral toxoplasmosis (CT) in AIDS patients (P). *32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* Anaheim, Calif, 1992.

CONYN-VAN-SPAEDONCK, M. A. E. **Prevention of congenital toxoplasmosis in the Netherlans.** (thesis)1991.Nacional Institute of Public Health and Environmental Protection (Netherlans).

COUTINHO, S.G.; SOUZA, W.J.S.; CAMILLO-COURA, L.; MARZOCHI, C.A.; AMENDOEIRA, M.R.R. Levantamento dos resultados das reações de imunofluorescência indireta para toxoplasmose em 6079 pacientes de ambulatório ou gestantes no Rio de Janeiro realizados nos anos de 1971-1977. *Rev. Ins. Med. Trop.* São Paulo, 23(2): 48-46, 1981.

COUVREUR, J.; DESMONTS, G. Congenital and maternal toxoplasmosis: a review of 300 congenital cases. *Dev Med Child Neurol*, 4:519-530, 1962

COUVREUR, J., DESMONTS, G., TOUNIER, G., et al. Étude d'une série homogène de 210 cases de toxoplasmose congénitale chez des nourissons âgés de 0 à 11 mois dépistes de façon prospective. *Ann Pediatr.* (Paris) 31:815-819, 1984.

COUVREUR, J., et al. In utero treatment of toxoplasmic fetopathy with the combination pyrimethamine- sulfadiazine. *Fetal Diagn. Ther* 8:45-50, 1993.

DAFFOS, F.; FORESTIER, F.; CAPELLA-PAVLOVSKY, M.; et al. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N. Engl. J. Med.* 318:271-5, 1988.

DEAN, A. G.; DEAN, J. A.; COULOMBIER, D.; BRENDEL, K. A.; SMITH, D. C.; DICKER, R. C.; SULLIVAN, K.; FAGAN, R. F.; ARNRE, T. G. (1994). **Epi Info, Version 6: a Word Processing, Database, and Statistics Program for Epidemiology on microcomputers.** Centers of Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia.

DELASCIO, D. Toxoplasmose congênita: aspectos clínicos obstétricos e experimentais. *Matern. Inf.*, 15: 178, 1956.

DESMONTS, G.; COUVREUR, J.; BEN RACHID, M.S.; Le toxoplasme, la mère et l'enfant. *Arch. Fr. Pédiatr.* 22: 1183, 1965.

DESMONTS, G.; COUVREUR, J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *The New England Journal of Medicine.* 290:1110-16, 1974.

DESMONTS, G.; COUVREUR, J. Toxoplasmose in pregnancy and its transmission to the fetus. *Bull NY Acad Med* 50: 146-159, 1974a.

DESMONTS, G.; COUVREUR, J. Congenital toxoplasmosis: a prospective study of the offspring of 542 women who acquired toxoplasmosis during pregnancy. Pathophysiology of congenital disease. In: Thalhammer O, Baumgarten K, Pollak A. **Perinatal Medicine**. Sixth European Congress. Stuttgart, Georg. 51-60, 1979, Thieme Publishers.

DINIZ, E.M.A., CAMARGO, M.E., VAZ, F.A.C. Toxoplasmose congênita. Diniz EMA, Vaz FAC (eds). *Infecções congênitas e perinatais*. São Paulo. Editora Atheneu, 1991:31-72.

DUNN, D.; WALLON, M.; PEYRON, F.; PETERSEN, E.; PECKHAN, C.; GILBERT, R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *The Lancet.* 353:1829- 1833,1999.

EYLES, D. E.; COLEMAN, N. Synergistic effect of sulfadiazine and daraprim against experimental toxoplasmosis in the mouse. *Antimicrob Chemother* 3:483-490, 1953.

EYLES, D. E.; COLEMAN, N. The relative activity of the common sulfonamides against toxoplasmosis in the mouse. *Am. Trop. Med. Hyg.* 2:54-63, 1963.

EYLES, D. E.; COLEMAN, N. An evaluation of the curative effects of pyrimethamine and sulfadiazine, alone and in combination, on experimental mouse toxoplasmosis. *Antimicrob Chemother* 5:529-539, 1955.

EYLES, D. E.; COLEMAN, N. An evaluation of the curative effects of pyrimethamine and sulfadiazine, alone and in combination, on experimental mouse toxoplasmosis. *Antimicrob Chemother* 5:525-528, 1955.

EICHENWALD, H. A study of congenital toxoplasmosis. *Siim JC. Human toxoplasmosis*. Copenhagen, Munksgaard, 41-49, 1964.

FRAKENBURG, W. K. et al. The Denver Development Screening Test; Denver II Technical Manual. Denver: Denver Development Materias inc.,1992.

FELDMAN, H.A. Epidemiology of *Toxoplasma* infections. *Epidemiol. Rev.*, 4-204-13, 1982.

FORTIER, B.; COINGNARD CHATAIN, C.; ROULAND, V.; VALAT, A.S.; VINATIER, D.; LEDRUN, T. Study of desenvolving clinical outbreak and serological rebounds in children with congenital toxoplasmosis and follow-up during the 2 years of life. *Arch. Pediatr.*, 4:940-946, 1997.

FOULON, W.; VELLA, I.; STRAY-PEDERSEN, B.; DECOSTER, A.; LAPPALAINEN, M.; PINON, J-M.; JENUM, P. A.; HEMAN, K.; NAESSENS, A. "Tratamento of toxoplasmosis during pregnancy: a multicentre study of impact on fetal transmission and childrens's sequelae at 1 year." *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 180:410-415.1999.

FRENKEL, J.K. Toxoplasmosis: parasite life cycle, pathology and immunology. In: Hammond DM. **The coccidia**. Baltimore. University Park Press, 343-410, 1973.

FRENKEL, J.K. Patholoy and pathogenesis of congenital toxoplasmosis. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 50: 182,1974a.

FRIEDMANN, C.T.; KNOX, D.L; BALTIMORE, M. D. Variations in recurrent active toxoplasmic retinochoroiditis. *Arch. Ophthalmol.* 81:481-493, 1969.

GILBERT, R.E.; DUNN, D.T.; LIGHTMAN, S.; MURRAY, P.I.; PAVESIO, C.E.; GORMLEY, P.D.; MASTERS, J.; PARKER, S.P.; STANFORD, M.R. Incidence of symptomatic eye disease: aetiology and public health implications. *Epidemiol. Infect.* 123: 283-289, 1999.

GILBERT, R.E.; STANFORD, M.R. Is ocular toxoplasmosis due to prenatal or postnatal infection? *B. J. Ophth.* 84: 224-226, 2000.

GROSSMAN, P. L.; REMINGTON, J. S. The effect of trimethoprim and sulfamethoxazole on *Toxoplasmosis gondii in vitro* and *in vivo*. *Am. J. Med. Hyd* 28:445-455, 1979.

GUERINA, N.G.; HSU, H. W. MEISSNER, H. C.; at al. Neonatal serologic screening and early tretment for congenital *Toxoplasmosis gondii* infection. The New England *Toxoplasma* Working Group, *New Engl, J. Med.* 330:1858-1863, 1994.

GUERRA, M.R.L. **Aspectos epidemiológicos da toxoplasmose humana em Belo Horizonte, MG**. Belo Horizonte: Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, 1985. 83 p. Dissertação (Mestrado).

JANKU, P. Pathogenesa a patoloická anatomie tak naz vaného Vrozeného kolobomu zluté svrvny y ogy normálne velikém a mikrofhatalmickém snalezén parazitu y sítnici. *Cas. Lék. Ce.* 62:1021-1027, 1054-1059, 1081-1085, 1111-1115, 1138-114, 1923 (For English translation, see same author, *Cesk. Parasitol.*, 6:9-58, 1959).

KEAN, B. H. Clínical toxoplasmosis-50 years. *Royal Soc. Trap. Med. Hyg.*; 66:549-1972.

KOPPE, J.G.; KLOOSTERMAN, G.J.; ROEVER-BONNET, H. Toxoplasmosis and pregnancy, with a long term follow-up of the children. *Eur. J. Obstet. Gynecol, Reprod. Biol.*, 4: 101-9, 1974.

- KOPPE, J.G.; KLOOSTERMAN, G.J. Congenital toxoplasmosis: Long Term Follow-up. *Pædiatrie und Pädologie*. 17(2):171-179, 1982.
- KOPPE, J.G.; LOLWER-SIEGER, D.H.; ROEVER-BONNET, H. Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. *Lancet*, 1: 254-56, 1986.
- KOVACS, N.; et al. Efficacy of atovaquone in treatment of toxoplasmosis in patients with AIDS. *Lancet* 340:637-638, 1992.
- HOHLFELD, P.; DAFFOS, F.; COSTA, J-M.; THULLIEZ, P.; FORESTIR, F.; VIDAUD, M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. *N. Engl. J. Med.* 331(11):695-99, 1994.
- HUTCHISON, W.M. Experimental transmission of *Toxoplasma gondii*. *Nature*. 206:961-962, 1965.
- LAPPALAINEN, M.; KOSKINIEMI, M.; HIILESMAA, V.; et al. Outcome of children after maternal primary *Toxoplasma* infection during pregnancy with emphasis on avidity of specific IgG. *Pediatr Infect Dis J.* 14(5):354-61, 1995.
- LEBECH, M; ANDERSEN, O.; CHRITENSEN, C. N.; HERTEL, J.; NEILSEN, H.E.; PEITERSEN, B.; RECHNITZER, C.; LARSEN, S. O.; NORGAARD-PEDERSEN, B.; PETERSEN, E. Danish Congenital Study group 1999, Feasibility of neonatal screening for *Toxoplasma* infection in the absence of prenatal treatment. *Lancet*, 353: 1834-1837, 1999.
- LEBECH, M; JOYNSON, D.H.M; SEITZ, H.M; THULLIEZ, R, E; GILBERT, G.N; DUTTON, B; OVLISEN, B; PETERSEN, E. Classification System and Case Definitions of *Toxoplasma gondii* Infection in Immunocompetent Pregnant Women and congenitally Infected Offspring. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*,15: 799-805, 1996.
- MCAULEY, J.; BOYER, K.M.; PAETEL, D.; et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: The Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clin Infect Dis.* 18: 38-72, 1994.
- MCGEE, T.; WOLTERS, C.; STEIN, L.; et al. Absence of sensorineural hearing loss in treated infants and children with congenital toxoplasmosis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 106:75,1992.
- MCLEOD, R.; WISNER, J.; KOYER, K. Toxoplasmose. In: Krugman S, Katz SL, Gershon AA, et al. **Doenças Infecciosas na Infância**. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan AS, 1994:315-334.
- MCMMASTER, P. R. et al. The effect of two chlorinated lincomycin analogues against toxoplasmosis in mice. *Am. J. Med. Hyg* 22:14-17, 1973.
- METS, M.B.; MACK, D. G.; BOYER, K., et al. Congenital Ocular toxoplasmosis. In Mest, M.B. and the toxoplasmosis Study Group. Ophthalmologic findings in congenital toxoplasmosis (abstract no.2009- 16). *Invest. ophthalmol. Vis. Sci.* 33:1904,1992.

NIEL, G.; VIDEAU, D. Activité de la spiramycine *in vitro* sur *Toxoplasma gondii*. *Réunion Inter Discipl Chimioth Antiinfect* Paris 121:8. 1981.

NICOLLE, C.; MANCEAUX, L.; Sur une infection à corps de Leishman (ou organionce voisins) du gondi. C.R. Acad. Sci. (Paris). 147:763-766, 1908 apud REMINTON, J.S. & DESMONNTS, G. Toxoplasmosis. In: REMINTON, J.S. & KLEIN, J.O. eds. **Infectious Diseases of the fetus and Newborn Infant** 4rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co:1995: 140-267

NOYOLA, D.E; DEMELER, G. J; et al. Erary predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J. Pediatr.* 2001 Mar; 138(3): 325-31.

PATEL, D.V.; HOLFEL S. E.M.; VOGEL, N.P.; et al. Resolution of intracranial calcifications in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Radiology.* 199:433-40, 1996.

PRATLON, F.; BOULOT, P.; VILLENA, I.; ISSERT, E.; TAMBY, I.; CAZENAVE, J.; DEDET, J. P. Antenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation fo biological parameters in cohort of 286 pactients. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 103: 552-557, 1996.

PERKINS, E.S. Ocular toxoplasmosis. *Br. J. Ophthalmol.* 57:1-17, 1973.

REICHE, E.; M. V.; MORIMOTO, H. K.; FARIAS, G.N.; HISATSUGU, K. R.; GELLER, L.; GOMES, A. C. L. F.; INOUE, H. Y.; RODRIGUES, G.; MATSUO, T.; Prevalência de tripanossomíase americana, sífilis, toxoplasmose, rubéola, hepatite B, hepatite C, e da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, avaliada por intermédio de testes sorológicos, em gestantes atendidas no período de 1996-1998 no hospital Universitário Regional Norte do Paraná (Universidade Estadual de Londrina, Paraná, Brasil). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina tropical* 33(6):519-527,2000.

REMINTON, J.S. DESMONNTS, G. Toxoplasmosis. In: REMINTON, J.S. & KLEIN, J.O (eds). **Infectious Diseases of the Fetus & Newborn Infant.** 4rd ed. Philadelphia. W. B. Saunders Co., 1995:140-267.

REMINTON, J.S. DESMONNTS, G. Toxoplasmosis. In: REMINTON, J.S. & KLEIN, J.O (eds). **Infectious Diseases of the Fetus & Newborn Infant.** 5rd ed. Philadelphia. W. B. Saunders Co., 2000:205- 346.

REMINTON, J.S. DESMONNTS, G. Toxoplasmosis. In: REMINTON, J.S. & KLEIN, J.O (eds). **Infectious Diseases of the Fetus & Newborn Infant.** 4rd ed. Philadelphia. W. B. Saunders Co., 1983:143.

RICCIARDI, I.D; SABROZA, P.C; SANDOVAL, E.D; MAYRINK, W. Seroepidemiological study on prevalence human toxoplasmosis Brazil. *Rev Microbiol* (S.Paulo), 9: 181-187, 1978.

RIEMAN, H. P.; BRANT, P. C.; BEHYMER, D. E.; FRANTI, C. E. *Toxoplasma gondii*

and Coxiella burneti antibodies among brazilian slaughterhouse employees. *Am. J. Epidemiol*, 102(5):386- 393, 1975.

ROBERTS, F.; McLEOD, R. Pathogenesis of toxoplasmic retinochoroiditis. *Parasitology Today*. 15(2):51- 7, 1999.

ROIZEN, N.; SWISHER, C.; BOYER, K.; et al. Neurologic and development Outcome in treated Congenital Toxoplasmosis. *Pediatrics* 95:11-20,1995.

RUOSS, C. F; BOURNE, G. L. Toxoplasmosis in pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*; 79:1115, 1972.

SABIN, A.B.; FELDMAN, H.A. Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoan parasite (*Toxoplasma*). *Science*, 108:660,1948.

SABIN, A. B.; EICHENWALD, H.; FELDMAN, H. A. Present status of clinical manifestations fo toxoplasmosis in man. Indications and provisiuous for routine serologic diagnosis. *JAMA.*, 150:1.063, 1952.

SAFADI, M. A. P. **Análise clínica e laboratorial de 43 crianças portadoras de toxoplasmose congênita.** São Paulo. Escola Paulista de Medicina, 1996,128p. (Tese, mestrado em pediatria).

SAXON, S.A.; KNIGHT, W.; REYNOLDS, D. W.; STAGNO, S.; ALFORD, C.A. Intelctual deficits in chidren born with subclinical congenital toxoplasmosis: A preliminary report. *J. Pediat.*, 82: 792, 1973.

SHAHIN, O.; PAPADOPOULOV, V.L; JENIS, E.H. Congenital nephrotic syndrome associated with congenital toxoplasmosis. *J. Pediat.*,85: 366, 1974.

SHEFFIELD, H. G.; MELTON, M.L. Effect of pyrimethamine and sulfadiazine on the fine structure and multiplication of *Toxoplasma gondii* in cell cultures. *J. Parasitol.* 61:704-712, 1972.

SPLENDORE, A. Un nuovo protozoa parassita dei conigli. In contrato nelle lesioni anatomiche d'una malattia che ricorda in miolti punti il Kalazar dell'uomo. *Rev. Soc. Sci.* 3:109-112, São Paulo, 1908.

STEPICK-BIER, P.; THULLIEZ, P.; ARAUJO, F.G.; REMINGTON, J.S. IgA antibodies for diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis. *J Infect Dis.* 162:270-273, 1990.

STRAY-PEDERSEN, B. Infants potentially at risk for congenital toxoplamosis: a prospective study. *Am. J. Dis. Child.* 134:638-42, 1980.

STRAY-PEDERSEN, B. Azithomycin levels in placental tissue, amniotic fluid and blood. *36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1996.

TABBARA, K. F.; NOZIK, R. A.; O'CONNOR, G. R. Clindamicina effects on experimental ocular toxoplasmosis in rabbit. *Arch. Ophthalmol* 92: 244-247, 1994.

TONELLI, E.; ARAÚJO, F.G.; ORÉFICE, F.; BRANDÃO, L.L. Diagnóstico da toxoplasmose - Infecção em acadêmicos de medicina pela reação de imunofluorescência indireta. *Rev. Ass. Med.* 22(2):63-66, Minas Gerais, 1971.

TORRES, C.M. Sur une nouvelle maladie de l'homme, caractérisée par la présence d'un parasite intracellulaire, très proche du *Toxoplasma* et de l'encephalitozoon, dans le tissu musculaire cardiaque, les muscles du squelette, le tissu cellulaire sous-cutané et le tissu nerveux. *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 97:1.778, 1927.

TORRES, R. A.; et al. Atovaquone for salvage treatment and suppression of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Atovaquone/Toxoplasmic Encephalitis Study Group. *Clin. Infect. Dis.* 24: 422-429, 1997.

VILLENA, I. et al. Pirimethamine-sulfadoxine treatment of congenital toxoplasmosis: follow-up of 78 cases between 1980 and 1997. Reims Toxoplasmosis Group. *Scand. J. infect. Dis* 30: 295-300, 1998.

WILSON, C.B., REMINGTON, J.S., STAGNO, S, et al. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatrics*. 66:767-74, 1980.

WILSON, C.B. Treatment of congenital toxoplasmosis during pregnancy. *J. Pediatr* 116: 1003-1005, 1990.

WOLF, A.; COWEN, D. Granulomatous encephalomyelites due to an encephalitozoon (encephalitozoic encephalomyelitis). A new protozoan disease of man. *Bull. Neurol. Inst. N.Y.* 6:306-371, 1937.

WOLF, A.; COWEN, D.; PAIGE, B.H. Toxoplasmic encephalomyelitis. VI. Clinical diagnosis of infantile or congenital toxoplasmosis. Survival beyond infancy. *Arch. Neurol. Psych.* 48:689-739, 1942.

WONG, S-Y.; REMINGTON, J.S. Toxoplasmosis in pregnancy. *Clinical Infectious Diseases*. 18:853-62, 1994.

ZARDI, O.; AMBROSIO, E.; VENDEMMIATI, E. Profilassi e chemioterapia della toxoplasmosi. *Ci. Terap.* 99:3, 1981.

ANEXO 1

PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO, AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA DO AMBULATÓRIO DE INFECTOLOGIA PEDIÁTRICA DO HC-UFMG.

PROTOCOLO DE ABORDAGEM DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

SETOR DE INFECTOLOGIA PEDIÁTRICA / HOSPITAL DAS CLINICAS/ DEP. DE PEDIATRIA / FACULDADE DE MEDICINA / UFMG

Este protocolo se aplica a toda criança, recém-nascida ou lactente, portadora de toxoplasmose congênita clínica ou subclínica, e às crianças na mesma faixa etária suspeitas de estarem infectadas, até que a infecção pelo *T. gondii* seja excluída.

1. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Diagnóstico definitivo:

- Presença de IgM (ou IgA) específica após 5º dia de vida e dentro dos primeiros 6 meses de idade;
- Presença de IgG específica em título superior ao materno em pelo menos 4 vezes, ou em elevação, associada ou não à presença de sinais clínicos sugestivos da infecção congênita;
- Presença de IgG específica persistentemente positiva durante e após 12º mês de vida, associada ou não à presença de sinais clínicos sugestivos da infecção congênita;

Diagnóstico provável:

- Cultura de tecido placentário positiva;
- IgM específica positiva entre os 6-12 meses de vida, sem resultado de sorologia prévia;

- Presença de IgG específica em título igual ou inferior ao materno, podendo ou não apresentar alterações líquóricas, fundoscópicas ou radiológicas sugestivas de infecção congênita, associado a infecção materna confirmada durante a gestação.

Diagnóstico possível:

- Retinocoroidite e/ou hidrocefalia/microcefalia/calcificações cerebrais em crianças sem resultados de testes sorológicos com infecção materna desconhecida;
- Retinocoroidite e/ou hidrocefalia/calcificações cerebrais em crianças com IgG específica positiva e com infecção materna desconhecida;

Diagnóstico excluído:

- Não apresenta IgG e IgM específicas detectáveis nos primeiros 12 meses de vida, sem tratamento.
- Sorologia negativa nos seis meses após o término do tratamento;

*Deve-se considerar que os títulos de IgG podem ser modificados pelo tratamento, portanto é necessário confirmar os valores negativos entre 1-6 meses após a suspensão do mesmo.

*A retinocoroidite deve ser confirmada por um oftalmologista.

*Os testes sorológicos realizados deveriam, idealmente, ser confirmados por outro método ou outro laboratório.

2. TRATAMENTO

Crianças com diagnóstico definitivo ou provável devem ser tratadas durante o primeiro ano de vida ou até que se exclua o diagnóstico.

O acompanhamento dessas crianças deve seguir a seguinte orientação:

- 1) PRIMEIRA AVALIAÇÃO CLÍNICA DO RN:
 - a) Exame clínico e neurológico com medida do perímetro craniano;
 - b) Sorologia (se ainda não realizada) com determinação de IgM e IgG;
 - c) Radiografia de crânio em PA e Perfil e se possível US-transfontanela;
 - d) Fundoscopia
 - e) Realização de hemograma com observação do número de eosinófilos e contagem de plaquetas;
 - f) Dosagem de Aminotransferases e bilirrubinas (se icterico);
 - g) Punção lombar e exame do líquido (citoquímica, sorologia), se o diagnóstico for definitivo ou provável.

- 2) SEGUNDA AVALIAÇÃO (entre um e dois meses de idade):
 - a) Exame clínico e neurológico com medida do PC.
 - b) Manutenção do tratamento em função dos resultados anteriores.

- 3) TERCEIRA AVALIAÇÃO (com três meses de vida):
 - a) Exame clínico e neurológico com medida do perímetro craniano;
 - b) Repetir sorologia da criança suspeita com dosagem de IgM e IgG específicas;
 - c) Hemograma, contagem de reticulócitos, plaquetas.
 - d) Se a criança tiver diagnóstico definitivo, a terapêutica deverá ser mantida até os 12 meses de idade.
 - e) Se a criança continuar com diagnóstico provável, o tratamento deverá ser mantido por mais três meses quando será feita nova avaliação sorológica. O exame clínico e neurológico deverá ser mensal.

- 4) QUARTA AVALIAÇÃO (com seis meses de idade):
 - a) Idem o item 3.

- 5) QUINTA AVALIAÇÃO (com nove meses de idade):
 - a) Idem o item 3.

- 6) SEXTA AVALIAÇÃO (com um ano de idade):
 - a) Idem o item 3.

Nesta época todos os casos devem ter sido confirmados ou excluídos.

Nos casos confirmados:

- Repetir Radiografia de crânio.
- Fundoscopia.

A partir desta idade deve-se realizar um controle semestral até a puberdade com exames clínicos, neurológicos, oftalmológicos e um controle sorológico anual (IgG). Depois dessa idade o controle clínico e oftalmológico deve ser anual.

Em caso de aparecimento de foco de retinocoroidite em atividade deve-se tratar novamente o paciente durante 30 a 90 dias.

O esquema terapêutico anteriormente utilizado era o preconizado por Couvreur e descrito por Remington, McLeod e Desmonts (1995). Está esquematizado a na tabela abaixo. Entretanto, a partir de 2001 este esquema foi modificado, de acordo com Remington, McLeod e Desmonts (2000), em que a espiramicina foi retirada da orientação para tratamento da toxoplasmose congênita, por não mostrar vantagem em relação ao esquema da sulfadiazina com a pirimetmina.

Orientação para o tratamento da toxoplasmose congênita*

FORMA CLÍNICA	DROGAS	DOSAGEM	DURAÇÃO	FREQUÊNCIA
Toxoplasmose congênita	Pirimetamina + Sulfadiazina + Ac. Folinico	1-2 mg/kg/d, em 1-2 doses diárias (máx. 25mg/d) 80-130 mg/kg/d, em 2-4 doses diárias 5-10 mg, 3 x /semana (1mg/kg/d, máx. 15mg/d)	6 meses	Esquema 1 RN com manifestações clínicas deve receber este esquema de forma contínua durante 6 meses e outros 6 meses essa mesma medicação intercalada com espiramicina conforme esquema 2.
Toxoplasmose congênita com Evidência de Inflamação	Pirimetamina + Sulfadiazina + Ác. Folínico + Prednisona	Mesma dosagem 1-2mg/kg/d, 12/12/hs,vo	Até diminuir quadro inflamatório	idem acima
Toxoplasmose congênita subclínica	Pirimetamina + Sulfadiazina + Ac. Folinico Intercalado com Espiramicina	1-2 mg/kg/d, em 1-2 doses diárias (máx. 25mg/d) 80-130 mg/kg/d, em 2-4 doses diárias 5-10 mg, 3 x /semana 100mg/kg/d, em 2-4 doses diárias	4 sem. 4 sem.	Esquema 2 Utilizar este esquema alternando as drogas durante todo o primeiro ano de vida da criança.

**O tratamento deve ser mantido até que a infecção congênita seja excluída.

*Adaptado de Remington JS, McLeod R, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO. Infectious Diseases of the fetus and Newborn Infant. 4.ed. WB Saunders, 1995:140-267.

Pirimetamina - Daraprin □ - comp. 25 mg Ac. Folinico - Leucovorin □ - comp. 15 mg

Espiramicina - Rovamicina □ - cáps. 250 mg.

ANEXO 2

PROTOCOLO DE LEVANTAMENTO DE DADOS DOS PRONTUÁRIOS 1

LEVANTAMENTO DOS CASOS DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

NOME (iniciais): _____

DATA DE NASCIMENTO: _____ REGISTRO: _____

NATURAL DE: _____ DATA DO EXAME: _____

RESIDENTE EM: _____

1 – Sexo: 1 – Fem. () 2 – Masc. ()

2 – Mês de gestação em que a mãe foi infectada:

1 – 1º trimestre () 3 – 3º trimestre ()

2 – 2º trimestre () 4 – desconhecido ()

3 – Doença detectada

1 – sim () e tratada na gestação? 2 – sim ()

4 – não () 3 – não ()

6 – desconhecido () 4 – desconhecido ()

O tratamento foi adequado? 1 – sim () 2 – não ()

Quanto tempo? _____

4– Idade gestacional da criança: 1 – menos de 37 semanas ()

2 – mais de 37 semanas () 3 – desconhecido ()

DADOS CLÍNICOS:

5 – Início das manifestações: 1 – RN ()

2 – 2 a 3 meses () 3 – 3 meses a 2 anos ()

4 – mais de 2 anos () 5 – desconhecido ()

6 – Microcefalia: 1 – sim () 2 – não () 3 – desconhecido ()

7 – Hidrocelafia: 1 – sim () 2 – não () 3 – desconhecido ()

8 - Macrocefalia: 1 – sim () 2 – não () 3 – desconhecido ()

9 - Hepatoesplenomegalia: 1 – sim () diagnosticado: 2 – RN ()
 3 – menos de 6 meses ()
 4 – mais de 6 meses ()
 5 – não ()

10 – Microftalmia: 1 - sim () 2 – não ()

11 – Estrabismo: 1 – sim () diagnosticado: 2 – RN ()
 3 – menos de 6 meses ()
 4 – 6 meses a 1 ano ()
 5 – mais de 7 anos ()
 6 – não ()

12 – Convulsões: 1 – sim () diagnosticado: 2 – RN ()
 3 – menos de 6 meses ()
 4 – 6 meses a 1 ano ()
 5 – mais de 7 anos ()
 6 – não ()

13 – Icterícia prolongada: 1 – sim () diagnosticado: 2 – RN ()
 3 – menos de 6 meses ()
 4 – 6 meses a 1 ano ()
 5 – mais de 7 anos ()
 6 – não ()

14 – Outros achados: 1 – sim () especificar: _____
 2 – não ()

DIAGNÓSTICO:

15 – Durante a evolução, apresentou:

1 - hepatoesplenomegalia () Por quanto tempo? _____

2 – diarreia () Quantos episódios? _____

3 – vômitos ()

16 – Durante a evolução, ganhou peso adequadamente? 1 – sim () 2 – não ()

17 – IgM (imunofluorescência): 1 – positivo () título:_____/ 2 – negativo ()

18 – IgM (Elisa): 1 – positivo () 2 – negativo ()

19 - IgM (imunofluorescência): 1 – positivo () título:_____/ 2 – negativo ()

20– leucograma: 1 - leucocitose () 4 – Linfocitose ()

2 – leucopenia () 5 – sem alterações ()

3 – eosinofilia () 6 – não realizado ()

21 – RX de crânio:

1 – calcificações presentes: 2 – RN () no 5 – 1º exame ()

3 – menos de 1 ano () no 6 – 2º exame ()

4 – mais de 1 ano ()

7 – calcificações ausentes ()

22 – Fundoscopia:

1 – coriorretinite macular ()

2 – RN ()

3 – menos de 1 ano ()

4 – 1 a 6 anos ()

5 – mais de 7 anos ()

6 – coriorretinite periférica ()

7 – catarata ()

8 – corio + catarata ()

9 – macular + periférica ()

- 31 – Usou corticóide (prednisona): 1 – sim ()
devido a: 2 – atividade ocular ()
3 – atividade SNC()
4 – doença muito grave ()
5 – não ()
- 32 – Usou Fermento Fleishmann como fonte de ácido fólico?
1 – sim () 2 – não () 3 – desconhecido ()
Usou Leucovorin como fonte de ácido fólico?
1 – sim () 2 – não () 3 – desconhecido ()
- 33 - Apresentou problemas com o uso da medicação?
1 – sim () 2 – mas não foi necessário interrompe-la ()
3 – não conseguiu usa-la adequadamente ()
4 – não ()
- 34 – A intolerância maior foi a: 1 – Sulfadiazina ()
2 – Pirimetamina ()
3 – Espiramicina ()
4 – SMZ + TM ()
5 – todos ()
- 35 – Houve dificuldade no seguimento do tratamento devido a:
1 – Custo da medicação ()
2 – dificuldade posológica () 3 – frequência da administração ()
4 – fracionamento do medicamento ()
5 – motivo indeterminado ()
- 36 – Faz controle clínico e oftalmológico de 6 em 6 meses? 1 – sim ()
2 – não ()
- 37 – Apresentou reativação da infecção?
1 – sim () confirmada por: 2 – alteração do fundo de olho ()
3 – aumento importante da sorologia ()

4 – alteração liquórica ()

5 – desconhecido ()

6 – não ()

38 – A reativação foi detectada devido a:

1 – queixas de distúrbios visuais ()

2 - exame oftalmológico de rotina ()

3 – alteração do SNC ()

6 – repetição da sorologia por queixas inespecíficas (febre prolongada, emagrecimento, outros) ()

39 – Durante sua evolução, a criança apresenta “déficit” de:

1 – crescimento pondero-estrutural (percentil) ()

2 – desenvolvimento (escala de Denver) ()

3 – crescimento + desenvolvimento ()

4 – desconhecido ()

40 – O “déficit” de desenvolvimento se manifestou na(s) seguinte(s) área(s):

1 – motor grosseiro ()

2 – motor fino ()

3 – linguagem ()

4 – pessoal-social ()

Nome:

Registro:

Exames Complementares:

EXAME	DATA	RESULTADO
Hb		
Htc		
Hem		
VCM		
HCM		
CHCM		
LG		
Bt		
Se		
Ba		
Eo		
Mo		
Li		
Sorologia		
Rx crânio		
USG		
TC		
Fundoscopia		
Outros		

ANEXO 3**CARTA DE CONVOCAÇÃO PARA CONSULTA MÉDICA DE PEDIATRIA-
INFECTOLOGIA****CONVOCAÇÃO DE COMPARECIMENTO PARA CONSULTA MÉDICA DE
PEDIATRIA-INFECTOLOGIA****LOCAL DE COMPARECIMENTO:**

Belo Horizonte

Hospital das Clínicas

Ambulatório Orestes Diniz (CTR), em frente ao EXTRA-supermercados

DATA:

HORÁRIO: 13:00 horas

MÉDICO: Dra Andrea Lucchesi de Carvalho ou Dra Gláucia Queiroz de Andrade

JUSTIFICATIVA:

A toxoplasmose congênita é uma infecção causada pelo *Toxoplasma gondii* e transmitida à criança durante a gestação, quando sua mãe é agudamente infectada. As consequências desta infecção para a criança são variáveis, podendo ser graves, e o tratamento geralmente diminui as chances destas sequelas. Estamos realizando um estudo para melhor conhecermos a doença entre os pacientes deste hospital, e os benefícios do seguimento e tratamento prolongados.

Estamos reavaliando todos os pacientes portadores de toxoplasmose congênita acompanhados neste serviço. Realizaremos exames clínico, oftalmológico e auditivo em todos que comparecerem ao ambulatório, que receberão os resultados e a orientação para correção de problemas detectados que possam ser corrigidos.

SE NÃO PUDER COMPARECER NA DATA MARCADA FAVOR LIGAR PARA O AMBULATÓRIO (Nº (031) 277 4341) NO PERÍODO DA TARDE PARA REMARCAR A CONSULTA. FALAR COM DRA ANDREA.

O SEU COMPARECIMENTO É MUITO IMPORTANTE PARA SEU BENEFÍCIO E DO SERVIÇO.

ANEXO 4**PROTOCOLO DE LEVANTAMENTO DOS DADOS 2, PARA OS PACIENTES QUE
COMPARECERAM A REAVALIAÇÃO EM 1999.**

PROTOCOLO PARA PESQUISA DOS PACIENTES PORTADORES DA TOXOPLASMOSE, MATRICULADOS NO AMBULATÓRIO DE INFECTOLOGIA PEDIÁTRICA DE HC- UFMG NO PERÍODO DE 1982-1996, E REAVALIANOS NO ANO DE 1999.

IDENTIFICAÇÃO:

NOME: _____

REGISTRO: _____

IDADE: _____ DATA DE NASCIMENTO: ___/___/___

ESCOLARIDADE:

FORMAL () ESPECIALIZADA ()

ALFABETIZADO ()

SERIE ESCOLAR _____

NUNCA FREQUENTOU ()

PRÉ-ESCOLAR DENVER: NORMAL () ALTERADO ()

RADIOGRAFIA DE CRÂNIO:

NÃO REALIZADA ()

NORMAL ()

ALTERADA ()

FUNDOSCOPIA:

NORMAL ()

PERIFÉRICA ()

MACULAR ()

UNILATERAL ()

BILATERAL ()

ÚNICA ()

MÚLTIPLA ()

NÃO REALIZADO ()

COMPLICAÇÕES OFTALMOLOGICAS:

AUSENTE ()

DESCOLAMENTO RETINEANO ()

ATROFIA PAPILAR ()

COMPLICAÇÃO ANTERIOR ()

SEM INFORMAÇÃO ()

BERA:

NORMAL ()

ALTERADO ()

UNILATERAL ()

BILATERAL ()

NÃO REALIZADO ()

SOROLOGIA MEIA:

IgG >300 ()

IgG <300 ()

IgG NEGATIVA () NÃO REALIZADO ()

ANEXO 6

CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAR EM UM ESTUDO DE PESQUISA CLÍNICA

TÍTULO: Estudo de 120 casos de toxoplasmose congênita acompanhados no setor de infectologia pediátrica do departamento de pediatria, FM-UFMG, no período de 1982 a 1996.

PESQUISADOR: Andrea Lucchesi de Carvalho

INTRODUÇÃO:

Antes de participar desta pesquisa clínica, é importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos. Esta declaração descreve o objetivo, procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções do estudo. Também descreve os procedimentos alternativos que estão disponíveis a você e o seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre os resultados do estudo.

OBJETIVO:

O objetivo deste estudo é descrever o quadro clínico das crianças com toxoplasmose congênita atendidas no Serviço de Doenças Infecciosas – setor de infectologia pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, no período de 1982 a 1996.

Pretendemos comparar a presença de complicações da doença (lesão ocular, distúrbios neurológicos, perda auditiva) entre as crianças tratadas no período adequado (durante um ano, no primeiro ano de vida) e as não tratadas ou tratadas por período inadequado.

TODAS AS CRIANÇAS QUE CHEGARAM AO SERVIÇO NA IDADE ADEQUADA FORAM TRATADAS DE ACORDO COM AS NORMAS CIENTÍFICAMENTE ACEITAS DE TRATAMENTO.

RESUMO:

Estudos recentes mostram os benefícios do tratamento prolongado (durante todo o primeiro ano de vida) da toxoplasmose congênita, para diminuição de sequelas oculares, auditivas e neurológicas.

O objetivo deste estudo é avaliar se ocorreram esses benefícios na clientela atendida neste ambulatório, tratada e não adequadamente tratada.

PROCEDIMENTOS:

Os pacientes incluídos no estudo foram todos portadores de toxoplasmose congênita matriculados no serviço durante o período de 1982 a 1996.

A sua participação neste estudo durará cerca de três a seis meses, período em que serão realizadas as consultas clínicas especializadas (oftalmológicas e otorrinolaringológicas), e exame de sangue para determinar a quantidade de anticorpos contra a toxoplasmose.

O estudo terminará quando os 120 pacientes forem examinados.

O controle clínico e oftalmológico que você faz regularmente no serviço, se coincidente no período do estudo, será substituído pela avaliação do estudo.

DESCONFORTOS:

A retirada do sangue poderá resultar em sensação de tontura, inflamação da veia ou dor, ferimento, ou sangramento no local da punção. Há também a remota possibilidade de ocorrer infecção. Quando a criança apresentar déficit mental importante que impossibilite o exame oftalmológico e otorrinolaringológico sem sedação, essa será realizada uma única vez, quando serão realizados os dois exames, no bloco cirúrgico e acompanhada por anestesia do HC, conforme é rotina no serviço.

IMPORTANTE LEMBRAR QUE O EXAME SOB SEDAÇÃO É REALIZADO EM TODOS OS PACIENTES COM TOXOPLASMOSE CONGÊNITA E IMPOSSIBILIDADE DE COOPERAR COM O EXAME OFTALMOLÓGICO PERIÓDICO DE ROTINA, O QUE OCORRE NUMA MINORIA DE CASOS.

DANOS:

No caso de você apresentar uma reação adversa durante a realização do estudo, você deverá entrar imediatamente em contato com a Dra. Andrea Lucchesi, no telefone: 448 6602 ou 99705404. Se ela não estiver disponível, por favor, peça para falar com outro médico da Instituição no telefone: 222 7900 ou 277 4341.

Se você vier a sofrer qualquer dano físico como resultado desse estudo, observadas as recomendações do protocolo, você receberá todos os cuidados médicos providos

pela Instituição na qual o estudo realizou. Ao participar, você concorda em cooperar com qualquer convênio médico ou seguro médico disponível a você em relação a estes cuidados médicos. A reparação de eventuais danos está disponível a você sem quaisquer compensações financeiras. Você não abrirá mão de seus direitos legais ao assinar o termo de consentimento informado.

BENEFÍCIOS:

Um benefício da sua participação nesse estudo é a contribuição ao conhecimento médico. Você também poderá se beneficiar do diagnóstico de déficit auditivo e oftalmológico que permitirão orientação para sua minimização, se possível.

TRATAMENTO ALTERNATIVO:

Existe a alternativa de não participar do estudo. Você poderá discutir com o médico esta alternativa antes de participar do estudo.

CONFIDENCIALIDADE:

Os registros de sua participação neste estudo serão mantidos confidencialmente até onde é permitido por lei. No entanto, o Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG poderá verificar e ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a fornecer seus registros médicos para o Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG.

DESLIGAMENTO / AFASTAMENTO MÉDICO:

A sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa ou seu desligamento do estudo não envolverá penalidades ou perdas dos benefícios aos quais você tem direito. Você poderá cessar a sua participação a qualquer momento sem afetar seu acompanhamento médico em andamento.

NOVAS DESCOBERTAS:

Todos os novos achados e descobertos durante a realização desta pesquisa que possam influenciar razoavelmente seu desejo de continuar a participar deste estudo serão fornecidos a você assim que tais informações se tornarem disponíveis.

COMPENSAÇÃO:

Você não receberá qualquer compensação financeira por sua participação no estudo.

EMERGÊNCIA / CONTATO COM A COMISSÃO DE ÉTICA:

Durante o estudo, se você tiver qualquer dúvida sobre o este estudo ou se você apresentar qualquer problema médico, por favor, contate o Comitê de Ética em Pesquisa - COEPE/UFMG, no telefone: 222 3445 ou 239 7120, 7130.

CONSENTIMENTO:

Li e entendi as informações precedentes. Tive oportunidades de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário esta sendo assinado voluntariamente min ou meu representante legal, indicando meu consentimento para participar neste estudo, até que eu decida o contrário. Receberei uma cópia assinada deste consentimento.

Assinatura do paciente

Data

Assinatura da testemunha

Data

Assinatura do pesquisador

Data

ANEXO 7

Parecer da comissão de ética em pesquisa da UFMG - COEP

Belo Horizonte, 12 de maio de 1998

Ao

Comitê de Ética Em Pesquisa da UFMG – COEP

Ref: Processo ETIC 056 / 99: “ Estudo de 121 casos de toxoplasmose congênita acompanhados no setor de Infectologia Pediátrica do Depto.de Pediatria, FM / UFMG, no período de 1982 a 1996”.

Interessado: Dra. Andréa Lucchesi de Carvalho, mestranda do curso de Pós – Graduação em Pediatria.

Resumo do Projeto e análise: Crianças portadoras de toxoplasmose congênita, regularmente atendidas no setor de infectologia pediátrica, serão avaliadas quanto à prevalência de lesões neurológicas e oftalmológicas e tentar correlacioná-las à forma de tratamento originalmente instituída, se por tempo prolongado (um ano) ou por tempo insuficiente (termo da autora, e determinado como sendo menor que seis meses). O estudo é retrospectivo, observacional, das crianças encaminhadas ou centro desde 1982 até 1996, e que aceitarem dele participar. A metodologia é relativamente simples, e o grupo orientador experiente. Não haverá custos adicionais à consulta normal, nem riscos acrescidos à propedêutica habitual, e a tramitação do processo está correta.

Há, entretanto, uma questão que deve ser resolvida. O termo de consentimento é claro, preciso e objetivo, mas pede que seja assinado pelo paciente, testemunha e pesquisador. As crianças têm entre 2 e 16 anos, algumas com possíveis consequências neurológicas graves, e portanto incapazes de responderem por seus atos, condições que exigem a figura do representante legal e, portanto, a jurisprudência do seu papel nos projetos de pesquisa.

Parecer: Sou de parecer favorável à aprovação do projeto, mas recomendo a COEP discuta o papel do representante legal e encaminhe à pesquisadora nossas conclusões e recomendações. Este é o meu parecer, s.m.j.

Relator

UFMG

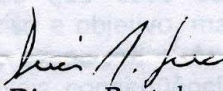
Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de ética em pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº: ETIC 056/99

Interessada: **Andréa Lucchesi de Carvalho**

VOTO:

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP aprova definitivamente no dia 19.05.99 o projeto de pesquisa intitulado: «*Estudo de 120 Casos de Toxoplasmose Congênita Acompanhados no Setor de Infectologia Pediátrica do Departamento de Pediatria, FM-UFMG, no Período de 1982-1996*» de interesse de **Andréa Lucchesi de Carvalho**. O COEP recomenda constar no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinatura do representante legal. O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.



Prof. Dr. Dirceu Bartolomeu Greco
Presidente do COEP

Av. Alfredo Balena, 110-1º andar
Bairro Santa Efigênia - Cep: 30.130-100 - Belo Horizonte -MG
Telefone: (031)- 248 9364
FAX: (031) 248 9380 - Telex: (031) 2544

ANEXO 8

BANCO DE DADOS NO EPIINFO

NUMERO ###
 INICIAIS < >
 DATANASC <dd/mm/yy>
 NATURAL < >
 RESIDENCIA < >
 REGISTRO #####
 DATEXAME1 <dd/mm/yy>
 SEXO # FEMININO = 1 MASCULINO = 2
 MESGESTINF # 1 = 1TRIM 2 = 2 TRIM 3 = 3TRIM 4 = DESCONHECIDO
 DOENGEST # 1 = SIM 5 = NÃO 6 = DESC
 DOENGESTRA # 2 = SIM 3 = NÃO 4 = DESC
 TTOADEQ # 1 = SIM 2 = NÃO 9 = NÃO SE APLICA
 TEMPGESTTO ## 0 = NÃO DIGITAR TEMPO EM MESES
 IDGESTCRI # 1 = -37SEM 2 = +37SEM 3 = DESC
 INICLIN # 1 = RN 2 = 2-3M 3 = 3 -24M 4 = +24M 5 = DESC
 MICROCEF # 1 = SIM 2 = NÃO 3 = DESC
 HIDROCEF # IDEM
 MACROCEF # IDEM
 ESPLENO # AUSENTE = 0 DIGITAR TAMANHO EM CM
 FIGADO # IDEM
 ESPLENOINI # NÃO SE APLICA = 9 RN = 0 MENOS 6 M = 1+ 6M = 2
 FIGADOINI # IDEM ACIMA
 MICROFTAL # 1 = SIM 2 = NÃO 9 = S / I
 ESTRABISMO # 0 = NÃO 1 = RN 2 = -6M 3 = 6 A12M 4 = +12M 9 = S / INF
 CONVULSOES # 0 = NÃO 1 = RN 2 = -1 A 3 = 1 A7 A 4 = +7 A 9 = S / INF
 ICTERICIA # 0 = NÃO 1 = RN 2 = -3M 3 = +3M 9 = S / INF
 OUTROACHAD < >
 DURHEPESP ### 0 = NÃO 9 = S / I DIGITAR TEMPO EM MESES
 IFIGM1 #### 0 = NEGATIVO 9 = S / I DIGITAR TITULO
 ELISAIGM #### IDEM ACIMA

IFIGG ##### IDEM ACIMA

ELISAIGG ##### IDEM ACIMA

LEUCOGRAMA ## 0 = NÃO 1 = +LEU 2 = -LEU 4 = + EOS 8 = + LINF 16 = + NEU 32 = NOR 9 = S / I

RXCRANIO # 0 = NÃO 1 = RN 2 = -1 A 3 = +1 A 9 = S / INF

FUNDOSCOPI # 0 = NÃO 1 = PER 2 = MAC 4 = CAT SOMAR OS CODIGOS

TEMPFUNDO # 0 = NÃO 1 = RN 2 = -1 A 3 = 1 A 6 A 4 = + 7 A 9 = S / INF

LIQUOR # 0 = NÃO REALIZ 1 = ALTERADO 2 = NORMAL

TOMOCRAN ## 0 = NR 1 = CALCIF 2 = HIDROC 4 = ANENCEF 8 = ATROF 99 = NO RMAL

ULTRAFON # 0 = NAR REALIZ 1 = ALTERADO 2 = NORMAL

INITTO1A # 0 = NÃO 1 = SIM 9 = S / INF

TEMPOTTO 1A ## DIGITAR O NUMERO DE MESES 99 = S / INF

TTOSDPI # 0 = NÃO 1 = NÃO INTERC 2 = INTERCSD 3 = INTERCES 4 = INTERCSMZ +TM 9 = S / I

NUESQACIMA #

TTOSD ## 0 = NÃO DIGITAR TEMPO EM MESES

TTOSMZ + ## IDEM ACIMA

CORTICOIDE ## 0 = NÃO 1 = OCULAR 2 = SNC 4 = DOENGRAVE 9 = S / I SOMAR OS CODIGOS

ACFOLICO # 0 = NÃO 1 = FERMEN 2 = LEUCO 3 = FONTE DESC 9 = SEM INFORM

PROBLEMED ## 0 = NÃO 1 = SD 2 = PM 4 = ESPIRA 8 = SMZ + TM 99 = S / I SOMAR OS CODIGOS

CDTPROBEMED # 0 = NÃO INTERRONPEU 1 = USO INADEQUADO 2 = NÃO SE APLICA 9 = S / I

DIFISEGTTO ## 0 = NÃO 1 = CUSTO 2 = FREQ ADM 3 = FRACION 4 = MOT INDETER

9 = S / I

CONTROFTAL # 0 = NÃO 1 = SIM 9 = S / I

REATIVAÇÃO # 0 = NÃO 1 = FUND 2 = SOR 4 = LIQ 8 = 1EP 16 = + 2 99 = S / I SOMAR OS CODIGOS

IDADEREAT ### 0 = NÃO DIGITAR IDADE EM MESES DA PRIMEIRA

IDADEREAT 1 ### 0 = NÃO DIGITAR IDADE EM MESES DA ULTIMA

DETECREAT # 0 = NÃO SE APLICA 1 = DIF VIS 2 = EX OFTAL 3 = ALT SNC 4 =

SOROL

DETECREAT 1 # 0 = NÃO SE APLICA 1 = DIF VIS 2 = EX OFTAL 3 = ALT SNC 4 =

SOROL

DEFICIT # # 0 = NÃO 1 = P / E 2 = DES 4 = MG 8 = MF 16 = LING 32 = SOC 99
= S / I SOMAR OS CODIGOS

DATAEXAME2 <dd/ mm / yy>

ESCOLAR # # 1 = adeq 2 = espec 4 = alfab 7 = NR 9 = SI

RXCRANIO1 # 1 = normal 2 = alt 4 = NR 9 = SI

RXCRANIO1 # 1 = normal 2 = alt 4 = NR 9 = SI

FUNDOSCOPI # # 0 = N 1 = per 2 = mac 4 = 11at 8 = 21at 10 = unic 13 = mult 99 =
SI

FUNDOSCOMP # 0 = N 1 = descola 2 = atrofap 4 = anterior 9 = SI

AUDIOMETRI # 0 = Norm 1 = defleve 2 = defmode 3 = defgrave 4 = unilat 8 = bilat
9 = SI

ELISA IgG1 # 1 = maior 300 2 = menor 300 3 = NR 9 = SI

GRUPO # 1 = grupao 2 = 52□