

**Flávia Alves Campos**

---

**CONTRIBUIÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO DIAGNÓSTICA DE LEBECH  
ET AL. PARA A DECISÃO DE TRATAR CRIANÇAS SUSPEITAS DE  
TOXOPLASMOSE CONGÊNITA ATENDIDAS EM SERVIÇO DE  
REFERÊNCIA.**

---

**Universidade Federal de Minas Gerais  
Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente  
Belo Horizonte - MG**

**2013**

**Flávia Alves Campos**

---

Contribuição da classificação diagnóstica de Lebech et al. para a decisão de tratar crianças suspeitas de toxoplasmose congênita atendidas em serviço de referência.

---

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para obtenção do título de Mestre em Pediatria.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Gláucia Manzan Queiroz de Andrade

**Belo Horizonte**

**2013**

**Flávia Alves Campos**

---

Contribuição da classificação diagnóstica de Lebech et al. para a  
decisão de tratar crianças suspeitas de toxoplasmose congênita  
atendidas em serviço de referência.

---

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup> Gláucia Manzan Queiroz de Andrade

**Instituições envolvidas:**

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria

Hospital das Clínicas, Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias

Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte (SMSA-PBH)

Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes  
Diniz (CTR-DIP Orestes Diniz)

**Belo Horizonte**

**2013**

# **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

## **REITOR**

Prof. Clélio Campolina Diniz

## **VICE-REITORA**

Profª. Rocksane de Carvalho Norton

## **PRÓ-REITOR DE PÓS GRADUAÇÃO**

Prof. Ricardo Santiago Gomez

## **PRÓ-REITOR DE PESQUISA**

Prof. Renato de Lima dos Santos

## **DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA**

Prof. Francisco José Penna

## **VICE-DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA**

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

## **COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

## **SUBCOORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Profª. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

## **CHEFE DO DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA**

Profª. Benigna Maria de Oliveira

## **COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

Profª. Ana Cristina Simões e Silva

## **SUBCOORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

## ***Dedico este trabalho....***

Aos pacientes e suas famílias, que são o sentido de todo o nosso esforço.

A meus pais, minha irmã e minha família, pelo apoio e incentivo incondicional.

A minha avó Petita, que me deu meu primeiro quadro com giz.

Ao meu esposo Bruno, companheiro sempre presente.

*“Olhe cada caminho de perto, deliberadamente. Experimente-o tantas vezes quantas julgar necessário. Então faça a si mesmo, e só a si mesmo, uma pergunta: este caminho tem um coração? Se tiver, é um caminho bom. Se não tiver, é um caminho inútil.”*

(Livro de Bacteriologia Geral. Alane B. Vermelho; Maria do Carmo F. de Bastos e Maria Helena de Sá.)

## *Agradecimentos*

---

A professora Gláucia Manzan, pelo privilégio da sua orientação. A sua companhia, sempre agradável; suas palavras de sabedoria e sua conduta ética, só me fizeram admirá-la ainda mais.

A Ericka Carellos, Talitah Candiani e Lílian Diniz pelo incentivo e por me mostrarem o caminho.

A Jacqueline Tibúrcio, pelos ensinamentos e disponibilidade.

A meus amigos da Infectologia pediátrica, pelo incentivo e sugestões valiosas.

A Maria Vitória, amiga querida, por toda ajuda e por estar comigo em mais esta conquista.

A Deus, fonte de inspiração, por ter me dado o dom da vida.

## *Lista de figuras*

---

- Figura 1** Fluxograma do estudo transversal realizado no ambulatório de Infectologia Pediátrica em Belo Horizonte, 2008 a 2011. **46**
- Figura 1 (artigo 1)** Número de exames para toxoplasmose realizados durante o pré-natal, de acordo com o número de consultas realizadas pelas mães de 222 crianças suspeitas de toxoplasmose congênita atendidas no ambulatório do CTR no período de 2008-2011. **75**
- Figura 2 (artigo 1)** Distribuição de 222 crianças suspeitas de toxoplasmose congênita atendidas em serviço de referência em Belo Horizonte e classificadas em categorias, conforme Lebech et al, em três momentos: ao nascimento, aos três meses de idade e ao final do primeiro ano de vida, 2008 a 2011. **77**
- Figura 3 (artigo 1)** Comparação entre a proporção de exames realizados em dois grupos de crianças suspeitas de toxoplasmose congênita acompanhadas em serviço de referência, Belo Horizonte, 2008 a 2011. **78**
- Figura 4 (artigo 1)** Comparação entre dois grupos de profissionais, atuando de forma independente em um centro de referência para atendimento de infecção congênita, em relação à aplicação da classificação diagnóstica na decisão de tratar com antiparasitários os neonatos suspeitos de infecção congênita, Belo Horizonte, 2008 a 2011. **79**



## *Lista de tabelas*

---

<b>Tabela 1 (artigo 1)</b>	Diagnóstico da toxoplasmose congênita de acordo com a categoria de infecção materna na gestação, avaliada no parto e após repetição da sorologia no mesmo momento da criança (sorologia pareada), em população atendida no ambulatório de infectologia pediátrica no CTR-DIP Orestes Diniz no período de 2008-11.	<b>76</b>
<b>Tabela 1 (artigo 2)</b>	Distribuição de frequências, segundo as características clínicas e laboratoriais das crianças com toxoplasmose congênita, e suas mães co-infectadas HIV/ <i>T.gondii</i> , de acordo com a região de procedência das crianças (região metropolitana de BH, outras regiões brasileiras, regiões fora do Brasil).	<b>101</b>
<b>Tabela 2 (artigo 2)</b>	Características da gestação em mulheres co-infectadas HIV/ <i>T.gondii</i> , mães de crianças com toxoplasmose congênita, de acordo com a região de procedência das crianças (região metropolitana de BH, outras regiões brasileiras, outros países)	<b>102</b>
<b>Tabela 3 (artigo 2)</b>	Comparação das proporções de casos nacionais e internacionais quanto às características das crianças.	<b>103</b>
<b>Tabela 4 (artigo 2)</b>	Comparação dos menores valores absolutos de linfócitos T CD4 <sup>+</sup> (cels/mm <sup>3</sup> ) durante a gestação de mulheres co-infectadas HIV/ <i>T.gondii</i> e seus filhos com toxoplasmose congênita, de acordo com sua procedência.	<b>104</b>

## *Lista de quadros*

---

<b>Quadro 1</b>	Sistema de classificação e definição de caso de infecção pelo <i>T. gondii</i> em gestantes com suspeita de infecção aguda, proposto por Lebech et al.	<b>48</b>
<b>Quadro 2</b>	Sistema de classificação e definição de caso de infecção pelo <i>T. gondii</i> em crianças com suspeita de transmissão vertical, proposto por Lebech et al.	<b>50</b>
<b>Quadro 1 (artigo 2)</b>	Distribuição segundo ano e local da publicação dos casos de crianças com toxoplasmose congênita, filhas de mães co-infectadas HIV/ <i>T.gondii</i> .	<b>99</b>

## *Lista de abreviaturas*

---

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
BH	Belo Horizonte
CDC	Center for Diseases Control and Prevention
CMV	Citomegalovírus
COEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CTR-DIP	Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestez Diniz
DNA	Desoxirribonucleic acid
DP	Desvio padrão
FHEMIG	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
HC	Hospital das Clínicas
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IC	Intervalo de confiança
IFI	Imunofluorescência indireta
IgA	Imunoglobulina A
IgE	Imunoglobulina E

IgM	Imunoglobulina M
IgG	Imunoglobulina G
ISAGA	<i>Immunosorbent Agglutination Assay</i>
PEATE	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
PBH	Prefeitura de Belo Horizonte
PCR	Reação de Cadeia de Polimerase
RN	Recém-nascido
SMSA	Secretaria Municipal de Saúde
SMX-TMP	Sulfametoxazol -Trimetoprim
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SUS	Sistema Único de Saúde
TCC	Tomografia Computadorizada de Crânio
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
USTF	Ultrassonografia transfontanela
WB	Western Blot

## Resumo geral

---

**INTRODUÇÃO:** As escassas avaliações do impacto da classificação diagnóstica de Lebech et al. na decisão de tratar as crianças suspeitas de toxoplasmose congênita e a complexidade do diagnóstico dessa infecção em filhos de mães co-infectadas HIV/*T.gondii* motivaram esse estudo. **OBJETIVO:** Avaliar o protocolo de classificação diagnóstica modificado (Lebech et al) na decisão de tratar crianças suspeitas de toxoplasmose congênita, filhos de mulheres imunocompetentes. Em filhos de mulheres co-infectadas pelo HIV, descrever as características dos binômios mãe/filho e avaliar aspectos do binômio mãe/filho associados à transmissão vertical da toxoplasmose. **MÉTODO:** Estudo retrospectivo em duas populações de um serviço de referência. Estudo 1- Avaliou-se 222 crianças suspeitas de toxoplasmose congênita atendidas entre 2008-2011. A persistência de IgG específica aos 12 meses de vida confirmou a infecção. Avaliou-se a associação entre a classificação diagnóstica aplicada aos zero e três meses de idade e a toxoplasmose congênita. Descreveram-se características do binômio mãe/filho. No atendimento médico, alguns profissionais utilizaram o protocolo de classificação diagnóstica. Compararam-se os dois grupos de profissionais quanto à decisão de tratar com antiparasitários os neonatos suspeitos de infecção congênita. Estudo 2- Avaliou-se crianças com diagnóstico de toxoplasmose congênita expostas verticalmente ao HIV (coorte/BH). Adotaram-se as definições do Ministério da Saúde do Brasil para diagnóstico de infecção pelo HIV e *T.gondii*. Foram avaliadas variáveis pré e pós-natais do binômio mãe/filho. Utilizou-se o ACCESS<sup>®</sup> 2007 para o banco de dados e o SPSS<sup>®</sup> versão 17.0 para análise estatística. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFMG. **RESULTADOS:** Estudo 1: dentre 222 binômios mãe/filho, as mães das crianças infectadas apresentaram menor idade comparadas às mães das não infectadas ( $p=0,058$ ). Mães com menor número de consultas no pré-natal realizaram menos testes para toxoplasmose ( $p=0,05$ ). Sorologia materna após o parto, concomitante à do recém-nascido, reduziu a proporção de mães não classificadas ( $p=0,005$ ). Ao nascimento, 64% das crianças suspeitas não foram classificadas, proporção reduzida na avaliação aos três meses de idade. Ao final de um ano a prevalência da infecção congênita foi igual a 19,8% (44/222). Observou-se comprometimento ocular em 84,1% das crianças e calcificações e/ou dilatação ventricular em 77,3%. Na comparação dos dois grupos de profissionais, quanto ao tratamento das crianças suspeitas, observou-se que ambos trataram todas as crianças com infecção confirmada e o grupo que utilizou o protocolo adaptado tratou menor proporção de crianças não infectadas ( $p<0,001$ ). Estudo 2: Foram identificados 10 casos de toxoplasmose congênita dentre 2007 lactentes expostos verticalmente ao HIV atendidos entre 1989-2011 (prevalência: 0,5%, IC95%: 0.24-0.91). Na revisão bibliográfica, foram recuperados 22 casos em 17 artigos, sendo quatro estudos longitudinais. Metade das crianças com toxoplasmose congênita filhas de mães co-infectadas são brasileiras, sendo 1/3 provenientes da coorte/BH. Compararam-se binômios mãe/filho identificados no Brasil *versus* em outros países e observou-se que casos brasileiros ocorreram principalmente na era pós-HAART ( $p=0,002$ ) e apresentaram menor taxa de óbito ( $p=0,003$ ) que os oriundos de outros países. Na coorte/BH, a infecção pelo HIV foi identificada principalmente na gestação; observou-se transmissão vertical do *T.gondii* também em gestantes com  $CD4^+>500$  células/mm<sup>3</sup> e com toxoplasmose latente. **CONCLUSÃO:** Filhos de mulheres imunocompetentes: suas mães têm acesso ao pré-natal, mas realizam um número reduzido de testes sorológicos para toxoplasmose, resultando em dificuldade para o diagnóstico da criança suspeita da infecção. A maioria das crianças nasceu assintomática e as infectadas apresentaram proporção elevada de comprometimento oftalmológico e

neurológico. Todas as crianças infectadas foram tratadas. A aplicação do protocolo de classificação diagnóstica reduziu o uso de medicação antiparasitária nas crianças não infectadas. Há necessidade de avanços na qualidade da atenção pré-natal para controle da toxoplasmose congênita. Em filhos de mães co-infectadas HIV-*T.gondii*, os resultados do presente estudo estão em acordo com o conhecimento atual de baixo risco de transmissão vertical do parasito, mesmo associado à imunossupressão e elevada carga viral materna. Entretanto, diferentemente desses estudos, identificou-se a infecção congênita em filhos de mulheres co-infectadas com toxoplasmose latente e CD4<sup>+</sup> nos limites da normalidade, reforçando a necessidade de seguimento cuidadoso desses casos.

Palavras chaves: Toxoplasmose; Gestantes; Toxoplasmose congênita, HIV, coinfeção

## *Sumário*

---

<b>1. Introdução</b>	<b>17</b>
<b>2. Revisão da literatura</b>	<b>21</b>
<b>2.1 Toxoplasmose na gestação</b>	<b>21</b>
<b>2.1.1 Diagnóstico</b>	<b>23</b>
<b>2.1.1.1 Gestante imunocompetente</b>	<b>24</b>
<b>2.1.1.2 Gestante imunocomprometida</b>	<b>26</b>
<b>2.1.2 Tratamento</b>	<b>27</b>
<b>2.2 Toxoplasmose congênita</b>	<b>28</b>
<b>2.2.1 Diagnóstico neonatal</b>	<b>29</b>
<b>2.2.2 Tratamento e prognóstico</b>	<b>31</b>
<b>2.3 Classificação diagnóstica de Lebech et al.</b>	<b>33</b>
<b>3 Justificativa</b>	<b>41</b>
<b>4 Objetivos</b>	<b>43</b>
<b>5 Método</b>	<b>45</b>
<b>6 Resultados e discussão</b>	<b>55</b>
<b>Artigo 1: Classificação diagnóstica contribui para decisão do tratamento de suspeitos de toxoplasmose congênita em serviço de referência em Belo Horizonte</b>	<b>56</b>
<b>Artigo 2: Incidência de toxoplasmose congênita em coorte de filhos de mães infectadas pelo HIV, em Belo Horizonte, Minas Gerais</b>	<b>81</b>
<b>7 Conclusões</b>	<b>105</b>

<b>APÊNDICE E ANEXOS</b>	<b>107</b>
<b>APÊNDICE A: Questionário estruturado para coleta de dados</b>	<b>107</b>
<b>ANEXO A: Protocolo de toxoplasmose congênita: Rotina de atendimento das crianças suspeitas</b>	<b>119</b>
<b>ANEXO B: Termos de aprovação do projeto de pesquisa</b>	<b>126</b>



## ***1-Introdução***

---

A infecção pelo *Toxoplasma gondii*, parasita intracelular obrigatório, ocorre em todo o mundo e prevalece em países tropicais, na dependência do clima, população de felinos e hábitos de vida da população (1). No Brasil, a prevalência da infecção é elevada e associada a um grande número de crianças com infecção congênita (2-4). Observa-se, também, a circulação de cepas mais virulentas no país.

Quando adquirida após o nascimento, a infecção pelo *T. gondii* geralmente tem curso benigno e assintomático. A gestante imunocompetente que adquire a infecção durante a gestação (primoinfecção) pode transmiti-la ao feto pela via vertical, causando aborto, natimortalidade ou comprometimento fetal de intensidade variável, especialmente acometimento ocular e do sistema nervoso central (1). O recém-nascido apresenta-se assintomático, ao nascimento, em cerca de 90% dos casos, e os sinais e sintomas da infecção congênita presentes ao longo do crescimento, geralmente estão limitados aos olhos e sistema nervoso central (5). Portanto, o diagnóstico do binômio mãe/filho só é possível com a realização sistemática da sorologia (IgM e IgG anti-*T.gondii*). Nas gestantes imunocomprometidas a transmissão vertical da toxoplasmose pode ocorrer também nas mulheres com infecção crônica, por reativação, o que raramente ocorre nas gestantes imunocompetentes. Essas mulheres podem apresentar-se assintomáticas, dependendo da intensidade da imunossupressão, ou com quadros clínicos graves, comprometendo o sistema nervoso central. O diagnóstico nesses casos é mais complexo, não bastando a pesquisa de IgM e IgG, pois com frequência a IgM está ausente e a IgG em títulos baixos.

Devido à complexidade do diagnóstico da toxoplasmose e à dificuldade em comparar os resultados das pesquisas realizadas em todo o mundo, Lebech et al (6) propuseram critérios para classificação diagnóstica para mãe e filho. Mas, a utilização dessa classificação é dificultada pelas diferentes abordagens regionais, principalmente onde não se investiga a infecção rotineiramente no pré-natal ou quando essa investigação é realizada com um número reduzido de testes ou em momentos tardios da gestação. Como essa classificação não se adequa às gestantes com

imunossupressão, o diagnóstico precoce da toxoplasmose congênita em filhos de mães imunossuprimidas tem sido um desafio ainda maior.

O Brasil, apesar de apresentar elevada prevalência da toxoplasmose congênita, ainda não dispõe de política de saúde pública obrigatória e acessível ao universo das gestantes, em todo o seu território, para prevenção e diagnóstico precoce dessa doença no pré-natal (7). Em Minas Gerais, a Secretaria de Estado da Saúde apoiou estudo populacional para conhecer o impacto da infecção no estado no período de 2006-07 e, a partir dos seus resultados, desenvolveu estratégia para controle da doença (7). No segundo semestre de 2012 foi aprovado o programa de triagem pré-natal para todas as gestantes no estado e espera-se, com isso, maior controle da ocorrência da doença na região. Já em Belo Horizonte (BH) vigora há pelo menos duas décadas a triagem pré-natal coordenada pela Secretaria Municipal de Saúde, que propõe a investigação trimestral da toxoplasmose nas gestantes suscetíveis.

O município de Belo Horizonte conta com atendimento ambulatorial especializado para o binômio mãe/filho suspeito de toxoplasmose aguda e congênita, respectivamente. O Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz (CTR-DIP Orestes Diniz) é referência para o atendimento, entre outros agravos, de crianças com suspeitas dessa infecção no município e estado. As crianças suspeitas de toxoplasmose congênita são encaminhadas ao serviço de referência devido a suspeita de toxoplasmose aguda materna ou pela presença de sinais/sintomas sugestivos da infecção ou sorologia positiva. Geralmente são usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) e procedentes da região metropolitana de BH ou outros municípios do Estado. O serviço de referência dispõe de um protocolo de atendimento para essas crianças, baseado no sistema de classificação diagnóstica proposto por Lebech et al (6), mas sua utilização não é obrigatória. Durante o diagnóstico e seguimento essas crianças são submetidas a repetidas sorologias (IgG e IgM) e outros exames complementares como fundoscopia, exames de imagem do encéfalo e avaliação auditiva, de acordo com a necessidade, para esclarecimento diagnóstico. O tratamento, quando o profissional julga necessário, é realizado com a associação de sulfadiazina, primetamina e ácido fólico durante o primeiro ano de vida, período em que são realizados hemogramas para controle dos efeitos adversos da medicação.

Durante a prática médica nesse centro de referência observou-se dificuldade para o diagnóstico precoce das crianças infectadas pelo *T.gondii*, resultando no tratamento antiparasitário prolongado de muitas crianças não infectadas. Além disso, havia muita dificuldade para o diagnóstico da toxoplasmose aguda ou sua reativação em gestantes imunossuprimidas. Como esse centro concentra grande número de crianças suspeitas de toxoplasmose e expostas ao HIV, decidiu-se pelo estudo da toxoplasmose congênita nessas duas populações. Assim, a dificuldade diagnóstica dessa infecção congênita associada à sua elevada prevalência na região; a circulação de cepas mais virulentas do parasito; a escassez de estudos sobre utilização da classificação diagnóstica de Lebech et al. nas crianças suspeitas de toxoplasmose congênita; a escassez de estudos sobre essa infecção em filhos de mães co-infectadas HIV-*T.gondii*; e à existência de um serviço de referência para o diagnóstico e tratamento de crianças com infecção congênita em Belo Horizonte, são justificativas que motivaram essa pesquisa.

Os resultados desse estudo serão apresentados no formato de dois artigos. O primeiro descreverá os resultados da aplicação da classificação diagnóstica de Lebech et al em uma coorte de crianças suspeitas de toxoplasmose congênita acompanhadas em um serviço de referência em Belo Horizonte. No segundo artigo serão relatados os aspectos do binômio mãe/filho associados à transmissão vertical da toxoplasmose em gestantes co-infectadas pelo HIV, também atendidas nesse serviço de referência.

## Referências

1. Remington JS MR, Wilson CB, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS KJ, editors, editor. Infectious disease of the fetus and newborn infant. 6ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. 918-1041.
2. Neto EC, Amorim F, Lago EG. Estimativa da distribuição regional da toxoplasmose congênita no Brasil a partir dos resultados de triagem neonatal. *Scientia Medica (Porto Alegre)*. 2010; 20 (1): 64-70.
3. Varella IS, Wagner MB, Darella AC, Nunes LM, Müller RW. Seroprevalence of toxoplasmosis in pregnant women. *J Pediatr (Rio J)*. 2003; 79(1):69-74.
4. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, Bahia-Oliveira LM, Tan HK, Wallon M, et al. Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PLoS Negl Trop Dis*.

2008; 2(8):e277.

5. Wallon M, Kodjikian L, Binquet C, Garweg J, Fleury J, Quantin C, et al. Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Pediatrics*. 2004; 113(6):1567-72.
6. Lebech M, Joynson DH, Seitz HM, Thulliez P, Gilbert RE, Dutton GN, et al. Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996; 15(10):799-805.
7. Estratégias EdP. Caderno de Indicadores: Indicadores para gestão da cidadania Belo Horizonte: Governo de Minas Gerais; 2012. Disponível em <<http://numeros.mg.gov.br/wp-content/themes/twentyten/download/SEGOV-CADERNO-INDICADORES-2012-WEB2.pdf>>. Acesso em 20 dez. 2012.

## *2-Revisão da literatura*

---

### **2.1 Toxoplasmose na gestação**

O *Toxoplasma gondii*, parasito amplamente distribuído no mundo, é mais prevalente em países tropicais devido ao clima, população de felinos e hábitos de vida da população (1). Os felinos são os hospedeiros definitivos do parasito, responsáveis pela sua disseminação ambiental, e os mamíferos (incluindo os humanos) e as aves os hospedeiros intermediários. São descritas, classicamente, três cepas do parasito – tipo I, habitualmente associada à infecção aguda; tipo II, predominante em imunossuprimidos e nas infecções congênita e ocular em humanos (2); tipo III, frequentemente isolada em animais. No Brasil, a diversidade genética é maior e predominam os genótipos recombinantes e atípicos, geralmente associados à maior virulência (3-5). Recentemente, foi publicada a genotipagem de parasitos isolados em uma coorte de crianças com infecção congênita em Minas Gerais, mostrando a grande diversidade genética do parasito que infecta o binômio mãe/filho (6).

A prevalência da toxoplasmose em gestantes varia entre as diversas regiões do mundo. A presença de grande população de felinos é responsável pela disseminação do parasito no ambiente e o clima quente e úmido pode favorecer a sobrevivência do oocisto no solo ou na água (1). A baixa prevalência da infecção nas gestantes (menor que 15%) observada em estudos de alguns países como Estados Unidos, Reino Unido e China (7-9) reflete condições ambientais e culturais adversas à infecção humana pelo parasito. Na Polônia, a prevalência da toxoplasmose nas gestantes é elevada, 43,7% (10). Registram-se elevadas prevalências da infecção nas gestantes no Rio Grande do Sul (74,5%) (11) e Recife (74,7%) (12). Em Belo Horizonte, cerca de 60% das gestantes teve contato com o parasito antes da gestação e 40% são suscetíveis e potencialmente em risco de infecção aguda e transmissão vertical da infecção (13). As gestantes suscetíveis apresentam risco variável de infecção aguda na gestação, sendo essa taxa estimada mais recentemente em 1% (1). Taxas de infecção elevadas, como 8,6% relatada em Goiás (14), Brasil, podem estar associadas à maior prevalência da parasitose, exposição ambiental e hábitos de vida da população.

Em relação às manifestações clínicas, a maioria dos casos de toxoplasmose adquirida aguda (primoinfecção) em indivíduos imunocompetentes, incluindo as gestantes, é assintomática. No entanto, 10 a 20% dos infectados apresentam, na fase aguda, linfadenopatia e astenia sem febre (15). Retinocoroidite pode ocorrer durante o processo infeccioso agudo ou após meses da resolução do quadro e é relatado que 12 a 15% das pessoas infectadas desenvolvam a lesão ocular em algum momento da vida (16). A gestante imunocompetente raramente apresenta toxoplasmose na forma de reativação de uma infecção anterior à gestação, da mesma forma como parecem ser raras as reinfecções com cepas diversas do parasito (1). Nas gestantes imunossuprimidas podem ocorrer a primoinfecção e a reativação da infecção latente. As manifestações clínicas podem ser leves e inespecíficas, como descrito para as gestantes imunocompetentes, mas essas mulheres estão mais propensas a desenvolverem encefalite, miocardite e pneumonite. A toxoplasmose é uma das infecções oportunistas mais frequentes em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (17).

A mulher imunocompetente ao infectar-se pela primeira vez durante a gestação pode apresentar uma parasitemia temporária e infectar o feto, com danos de diferente intensidade, dependendo da virulência da cepa do parasita, da resposta imune materna e, principalmente, da idade gestacional da infecção materna. A infecção materna antes da concepção apresenta baixo risco de transmissão para o feto, pois as crianças parecem estar protegidas pelo sistema imune materno e usualmente não se infectam, embora raros casos tenham sido descritos (18-21). O risco de transmissão fetal é diretamente proporcional à idade gestacional, já a gravidade da infecção fetal é maior no início da gestação e diminui à medida que essa avança, sendo as formas subclínicas neonatais próprias da infecção no terceiro trimestre da gravidez (22). Alguns autores consideram que o período mais crítico ocorre entre a 10<sup>a</sup> e a 26<sup>a</sup> semanas, momento em que a placenta já tem uma área grande para se infectar e o feto ainda é imaturo, podendo sofrer danos consideráveis (23). A infecção fetal pode resultar em morte fetal ou em grave comprometimento da criança, com manifestações clínicas presentes ao nascimento ou durante o período pós-natal, ou mesmo na vida adulta (1, 23).

Na gestante imunocomprometida, a parasitemia crônica e intermitente é a principal responsável

por essa transmissão (24). Poucos estudos avaliam o risco de transmissão vertical nessas gestantes. A publicação científica mais citada estima o risco de transmissão vertical do *T.gondii* inferior a 4,2% (25). Nessa pesquisa (1985-95) foram estudadas 1058 crianças nascidas de 981 mulheres européias infectadas pelo HIV e a soroprevalência materna de toxoplasmose foi estimada em 42,6% a partir da presença de IgG nas crianças testadas antes dos três meses de idade. Não foi diferenciada a infecção aguda ou crônica pelo *T. gondii*, apenas 18% das mães tinham contagem de linfócitos CD4<sup>+</sup> abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup> no momento do parto e 137 crianças tiveram infecção perinatal pelo HIV documentada. Outros estudos internacionais estimam esse risco, como o sistema de vigilância européia da AIDS que informou a ocorrência da toxoplasmose em apenas 25 de 1762 (1,4%) casos de crianças infectadas verticalmente pelo HIV notificadas até o final de 1994. Contudo, não se sabe se estes casos foram devido à infecção congênita ou adquirida. Infelizmente, estes sistemas de vigilância não incluem as crianças sororrevertoras nascidas de mãe HIV positivas, o que impede a avaliação do risco de transmissão da toxoplasmose nessas gestantes co-infectadas (25). Minkoff et al. indicaram uma taxa de transmissão vertical do *T. gondii*, em mulheres infectadas pelo HIV, de 3,7%, mas se gravemente imunocomprometida, a transmissão poderia ocorrer em até 33% dos casos (26). Nessa pesquisa, a baixa prevalência da toxoplasmose na amostra de gestantes e o pequeno tamanho da amostra limitaram o poder do estudo. No Brasil, estão disponíveis três estudos prospectivos, mas que não permitem estabelecer o risco de transmissão (27-29). Em conjunto estes dados sugerem que a estimativa de risco de 4%, muito citada, deve ser interpretada com cautela, devido à heterogeneidade da população em estudo. Este risco pode ser mais elevado nas mulheres infectadas pelo HIV e imunes à toxoplasmose com grave imunossupressão, o que exige um alto índice de suspeição da transmissão.

### **2.1.1 Diagnóstico**

A toxoplasmose aguda pode ser diagnosticada pelo isolamento do parasito em sangue ou secreções corporais, identificação de cistos na placenta ou tecidos do feto ou recém-nascido, demonstração do DNA do parasito pela técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) em fluidos corporais, demonstração de antigenemia e pelos testes sorológicos (1). Esses últimos são os mais utilizados por serem sensíveis, específicos e disponíveis em laboratórios de análise clínica de menor complexidade. As manifestações clínicas contribuem pouco para o diagnóstico

no binômio mãe/filho, pois, em geral, estão ausentes ou são inespecíficas. Como na prática clínica são utilizados principalmente os testes sorológicos e a identificação do DNA do parasito para diagnóstico da toxoplasmose, a revisão bibliográfica será baseada nesses aspectos.

### **2.1.1.1 Gestante imunocompetente**

Na gestante imunocompetente, a infecção pelo *T. gondii* é frequentemente assintomática e não contribui muito para o diagnóstico clínico. Dunn et al., em 1999 analisaram 603 gestantes com infecção aguda e observaram que apenas 5% apresentaram sintomas clínicos (23). A determinação do período em que a infecção ocorreu na gestante é muito importante para estimar o risco de infecção fetal. Portanto, para estimar, com o máximo de precisão possível, a idade gestacional em que ocorreu a infecção materna, utilizam-se vários testes sorológicos durante o pré-natal.

Para o diagnóstico da toxoplasmose são pesquisadas as imunoglobulinas A (IgA), M (IgM), G (IgG) e E (IgE) anti-*T. gondii* (30). Os anticorpos IgM, IgA e IgE estão presentes na fase aguda precoce da infecção e a IgM predomina sobre as outras classes, sendo identificada após uma a duas semanas da infecção, apresentando títulos rapidamente ascendentes, com pico após um mês, podendo persistir em títulos baixos por meses até mais de um ano. Em geral, a IgM não está presente na fase crônica da infecção, mas podem ser detectados títulos baixos denominados de IgM residual. A IgA é detectada precocemente como a IgM e permanece positiva por período de tempo mais curto, sendo útil principalmente para o diagnóstico da criança com infecção congênita. A IgE é menos utilizada e parece ser menos sensível. A IgG é detectada após duas semanas da infecção e atinge o pico após dois meses, na ausência do uso de antiparasitários. Esse anticorpo permanece em títulos elevados por meses ou anos e decresce lentamente permanecendo positivo provavelmente por toda a vida do indivíduo (1).

Vários são os testes utilizados para identificar esses anticorpos anti-*T. gondii*, sendo o teste do corante (Sabin-Feldman, *dye test*) considerado padrão ouro para identificação de IgG, mas como utiliza o parasito vivo na reação, é de técnica mais difícil e maior risco, sendo utilizado apenas em centros de referência (31). O teste de imunofluorescência indireta (IFI) detecta IgM



e IgG e tem boa concordância com o teste de Sabin-Feldman para o diagnóstico da infecção adquirida, mas apresenta elevada taxa de falso negativo nos casos de pesquisa de IgM em recém-nascidos com infecção congênita, não sendo o teste de escolha nessa população (32). Outros testes como a hemaglutinação indireta e fixação de complemento são menos utilizados atualmente por não serem de muita ajuda no diagnóstico da infecção congênita (1). Testes com ótima performance como o *Immunosorbent Agglutination Assay* (ISAGA) não estão disponíveis no Brasil. Os imunoenaios enzimáticos são os testes mais utilizados para pesquisar os anticorpos na toxoplasmose, por serem sensíveis, específicos, disponíveis comercialmente e, em geral, automatizados.

A presença desses anticorpos específicos em títulos altos associado a manifestações clínicas sugestivas da infecção indica o diagnóstico de toxoplasmose aguda adquirida. A ausência desses anticorpos em uma amostra de sangue, seguido da sua presença em outra amostra colhida em período de tempo diferente, independente da presença de manifestações clínicas, também indica a infecção aguda e é denominada soroconversão. Mas é comum, na gestante, o encontro de IgM e IgG positivos na primeira determinação, principalmente quando são utilizados testes com elevada sensibilidade. Nesse caso, para determinar a provável idade gestacional da infecção materna, recomenda-se a repetição dos testes com intervalo de 2-4 semanas (33). Nesses casos, é muito útil a determinação da Avidéz de IgG que pode contribuir para discriminar uma infecção antiga de uma recente (34). Nesse teste é medida a afinidade entre o antígeno do *T. gondii* e o anticorpo IgG. Quanto mais antiga a infecção (> 16 semanas) maior é a dificuldade para dissociar o complexo antígeno-anticorpo (alta avidéz). Observa-se fraca avidéz nas infecções recentes (< 16 semanas), mas foi observado que anticorpos com fraca avidéz podem persistir por meses até mais de um ano após a infecção aguda. Portanto, o teste de avidéz de IgG é muito útil nos primeiros meses de gravidez, quando ajuda a determinar se a gestante se infectou antes ou durante a gestação, pois, o resultado da alta avidéz permite excluir com segurança uma infecção recente (35).

Uma vez diagnosticada a infecção aguda na gestante, há necessidade de avaliar se o feto foi infectado, pois o tratamento habitualmente prescrito para as gestantes (espiramicina) não alcança nível terapêutico no feto infectado. O método mais indicado nesses casos é a pesquisa

do DNA do parasito em líquido amniótico (LA) pela reação em cadeia da polimerase (PCR). Na toxoplasmose, a punção de LA está indicada a partir da 18ª semana de gestação e com um intervalo mínimo de 4 semanas após a provável infecção materna. Esse exame apresenta boa sensibilidade e especificidade, com larga experiência internacional no uso da técnica (36). Importante lembrar que podem ocorrer falso-negativo e, eventualmente, falso-positivo do teste.

Devido à complexidade do diagnóstico sorológico da toxoplasmose e com o objetivo de uniformizar os critérios utilizados em todo o mundo, pesquisadores propuseram um protocolo para o diagnóstico da mãe/filho (37). Mas, nem sempre esses critérios são utilizados amplamente, dado as diferentes abordagens principalmente em regiões que não investigam a infecção rotineiramente no pré-natal ou quando essa investigação é realizada com um número reduzido de testes. A abordagem precoce da gestante (antes de 12 semanas de gestação) e a associação de vários testes facilitam o diagnóstico na grávida e, posteriormente, na criança (1). A interpretação dessa sorologia complexa pode levar a conduta equivocada e diagnóstico tardio da infecção na criança (33).

### **2.1.1.2 Gestante imunocomprometida**

A transmissão vertical da toxoplasmose tem sido descrita em mulheres imunocomprometidas com infecção crônica e se dá provavelmente devido à reativação (38-40), com parasitemia crônica e intermitente (24). Há estudos mostrando, que 95% dos casos de transmissão da toxoplasmose nessa população podem ser atribuídos à reativação de uma infecção latente (41).

O diagnóstico, nestes casos, é um desafio, pois geralmente são observados baixos títulos de IgG e ausência de IgM. Por isso, o protocolo habitualmente utilizado para diagnosticar a parasitose no binômio mãe/filho, proposto por Lebech et al., não se aplica às gestantes imunossuprimidas (37). Além disso, nas gestantes infectadas pelo HIV o diagnóstico fetal antenatal fica prejudicado porque a amniocentese não é recomendada devido ao risco de transmissão do vírus para o feto (42).

Nessas pacientes co-infectadas, também podem ser observados, nos casos de reativação, aumento de títulos de anticorpos já existentes e nos casos de primoinfecção, paradoxalmente, redução da resposta humoral aos antígenos introduzidos recentemente (43). Pode não haver também soroconversão específica de IgM nos casos de reativação por cepas diferentes (39). Isso dificulta a suspeita diagnóstica e medidas de intervenção no RN. Esta é uma situação onde os testes para avidéz dos anticorpos IgG podem ser úteis na definição de uma abordagem terapêutica, uma vez que permitem a diferenciação entre infecção recentemente adquirida e infecção pregressa. Dependendo do método, o teste de avidéz IgG é útil para afastar infecção adquirida nos últimos quatro a cinco meses e quando realizado nos primeiros meses de gravidez poderá revelar uma situação de maior risco de infecção fetal, se a avidéz estiver baixa (27).

Vários autores alertam para a necessidade de fazer testes para infecções congênicas, inclusive toxoplasmose, em todos os recém-nascidos de mães soropositivas. A oportunidade de tratar a criança desde o nascimento ou mesmo intra-útero não deve ser perdida (42, 43).

### **2.1.2 Tratamento**

O tratamento pré-natal visa reduzir a transmissão materno-fetal da toxoplasmose e as sequelas na criança infectada. Sua eficácia depende do diagnóstico precoce da infecção aguda materna e da idade gestacional da infecção fetal, podendo ser influenciada pelas características genéticas e resposta imunológica do hospedeiro e pela virulência do parasita (1).

As drogas de escolha para o tratamento da gestante são a espiramicina ou a associação sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico. A espiramicina está indicada no primeiro trimestre da gestação, para o tratamento de gestantes com infecção aguda. Ela não atravessa a placenta e, portanto, não oferece risco teratogênico para o feto. Embora alguns pesquisadores questionem sua eficácia (44, 45), permanece a recomendação do uso da espiramicina para gestantes que tenham toxoplasmose aguda, suspeita ou confirmada, adquirida durante o primeiro trimestre e início do segundo trimestre de gestação (1, 46). O uso da associação sulfadiazina, pirimetamina

e ácido folínico está reservado para gestações com mais de 18 semanas. A teratogenicidade da pirimetamina contraindica seu uso no primeiro trimestre de gestação e seu efeito tóxico de depressão reversível e gradual da medula óssea, requer monitoramento com exames hematológicos durante o tratamento. O ácido folínico é um coadjuvante nesse esquema, atuando na prevenção ou correção desses distúrbios hematológicos.

A impossibilidade de realizar ensaios clínicos randomizados impede a avaliação segura da eficácia terapêutica pré-natal e pós-natal na toxoplasmose. Estudos de coorte multicêntricos tem sugerido efetividade do tratamento precoce da gestante com toxoplasmose aguda, com redução do risco de infecção fetal e da gravidade das sequelas, especialmente neurológicas (1). Fica evidente a importância de um acompanhamento pré-natal regular, com disponibilidade de exames (acompanhamento sorológico periódico durante toda a gestação nas mulheres soronegativas) e profissionais de saúde treinados para a correta interpretação dos testes de acordo com a época de realização na gestação e início da terapêutica (31). Isso facilitaria o diagnóstico na criança.

Os pesquisadores são unânimes em afirmar que só um grande estudo multicêntrico e randomizado, será capaz de comprovar a real eficácia do tratamento materno (44, 45).

## **2.2 Toxoplasmose congênita**

A prevalência da infecção congênita é rara ( $\approx 0,01\%$ ) nos Estados Unidos da América e mais elevada em alguns países do sul da Europa ocidental (0,01% a 0,1%) (1, 32). No Brasil a prevalência é elevada em todo o país (0,05% a 0,15%), sendo de 0,13% em Minas Gerais (47). Em relação aos filhos de mães co-infectadas HIV-*T.gondii*, há na literatura uma escassez de estudos sobre a toxoplasmose congênita nessa população.

Assim como a gestante, na maioria das vezes, a criança com toxoplasmose congênita geralmente nasce assintomática, mas se não tratada pode evoluir com lesão ocular e déficit

visual ao longo dos anos (48). A criança infectada pode apresentar sinais da doença ainda na vida intrauterina de intensidade variável. Pode ainda nascer assintomática e apresentar sinais e sintomas nas primeiras semanas, meses ou anos de vida. Em geral, as manifestações tardias da doença estão limitadas aos olhos e sistema nervoso central. A retinocoroidite é a manifestação ocular mais comum e, geralmente, compromete a mácula e pode ser bilateral, levando a perda visual significativa. Estudo recente em Minas Gerais mostraram grande comprometimento ocular nos casos de toxoplasmose congênita, com retinocoroidite em cerca de 80% das crianças infectadas (49). Em relação ao comprometimento neurológico, as principais alterações observadas nas crianças infectadas são as calcificações cerebrais e a dilatação ventricular (1). Esses agravos podem levar a atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e convulsões, que podem ser detectados, principalmente, no primeiro ano de vida. Estudos de coorte têm evidenciado que o tratamento precoce da criança infectada, durante o primeiro ano de vida, está associado à diminuição das sequelas e melhor prognóstico (50).

Os fatores determinantes da variabilidade das manifestações clínicas na toxoplasmose congênita ainda são pouco conhecidos, mas possivelmente refletem uma combinação de fatores, como o genótipo e o estado imune do hospedeiro, a carga tecidual parasitária, o estágio de desenvolvimento da placenta e a composição genética do parasito (27, 51, 52). Nas crianças co-infectadas pelo HIV-*T.gondii* e imunossuprimidas, o comprometimento neurológico é predominante e decorrente da infecção congênita pela toxoplasmose (53).

### **2.2.1 Diagnóstico neonatal**

O diagnóstico da toxoplasmose congênita é baseado em dados epidemiológicos, clínicos e em exames complementares. O diagnóstico pré-natal da infecção é de grande importância para o diagnóstico definitivo da criança no período neonatal, principalmente quando é realizada a pesquisa do parasito através da técnica de PCR no líquido amniótico. Estudo mostra alta probabilidade de toxoplasmose congênita quando a PCR é positiva (30). A pesquisa do parasita pela identificação de segmentos de DNA pela técnica de PCR também pode ser realizada em várias outras amostras biológicas como humor aquoso, sangue periférico, fluido de lavado broncoalveolar e urina (33). Mas, infelizmente ela não determina se a infecção é aguda ou crônica e quando avaliada nesses materiais ainda não está disponível para uso rotineiro, estando

limitada a centros de referência e laboratórios de pesquisa.

Estudo realizado na França mostrou que o exame da placenta pode ter relevância clínica no diagnóstico da toxoplasmose congênita (54). Entre 2003 e 2008, foram examinadas 102 placentas de casos confirmados de soroconversão na gestação. Esse material foi inoculado em camundongos e também foi realizado pesquisa de DNA do parasito pela técnica de PCR. A sensibilidade da inoculação em camundongos e PCR foram de 67% e 71%, respectivamente, e a especificidade de 100% e 97%. O parasito foi detectado mais frequentemente quando a infecção ocorreu no terceiro trimestre da gestação. A presença de DNA do parasito na placenta foi a única evidência de infecção em três casos de neonatos assintomáticos ao nascimento, mostrando que essa pode ser mais uma ferramenta diagnóstica. O isolamento do parasito pela inoculação do material biológico suspeito em camundongos, geralmente está disponível em laboratório de pesquisa, mas sua sensibilidade é baixa (31).

O diagnóstico da criança no período pós-natal baseia-se na identificação de anticorpos presentes na fase aguda (IgM e IgA), pois a presença de IgG pode decorrer da transmissão passiva do anticorpo, através da placenta, de uma mãe infectada para um filho não infectado (55). Como a sensibilidade da determinação de IgM, teste mais utilizado, situa-se em torno de 60-80%, e varia com a idade em que se realiza o teste na criança, os resultados obtidos durante a gestação são fundamentais para identificar a criança infectada (56). A ausência de IgM e IgA não exclui a infecção na criança. Nestes casos, deve-se continuar o monitoramento sorológico até um ano de idade (1).

O diagnóstico da infecção congênita pode ser confirmado também pela presença de IgG persistente por mais de 12 meses, considerado pelos estudiosos como padrão ouro. O aumento dos títulos de IgG específica ou a persistência de títulos estáveis ao longo dos primeiros meses de vida também são indicativos de infecção congênita. A presença de sinais clínicos de toxoplasmose congênita associado a IgG positiva também é sugestivo da infecção (57).

Outros exames complementares para avaliação de órgãos alvo devem ser realizados para contribuir no diagnóstico da toxoplasmose (58):

- Hemograma completo: podem ser observadas alterações como anemia, plaquetopenia, reticulocitose, leucopenia, atipia linfocitária e eosinofilia.

-Líquor: eosinoflorraquia e hiperproteinorraquia.

-Tomografia computadorizada de crânio (TCC), Ultrassonografia transfontanela (USTF) e radiografia de crânio: dentre os exames de imagem, a TCC apresenta a melhor sensibilidade para o diagnóstico de acometimento cerebral (dilatação ventricular e calcificações cerebrais); a USTF, segundo alguns autores, apresenta boa concordância com a TCC e, apesar de ser examinador dependente, não oferece risco de radiação, sendo uma boa opção diagnóstica. A radiografia simples de crânio pode ser útil para verificar a presença de calcificações, mas apresenta baixa sensibilidade, sem vantagens em relação ao USTF.

-Oftalmológico: o exame de fundo de olho permite a visualização de sinais de uveíte anterior e posterior (retinocoroidite). Deve ser realizado por oftalmologista experiente.

### **2.2.2 Tratamento e prognóstico**

Todos os recém-nascidos com evidência de infecção devem ser tratados, desde o nascimento, usando o esquema tríplice (sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico) durante o primeiro ano de vida. O principal objetivo do tratamento é diminuir a frequência e a gravidade das sequelas. Os medicamentos eliminam rapidamente as formas proliferativas do parasito, evitando o processo inflamatório causador dos efeitos deletérios da infecção. A densidade de cistos diminui com o tempo após a infecção e a ruptura dos cistos ocorre mais frequentemente quando a imunidade está imatura (1).

O esquema tríplice constitui o tratamento de escolha durante o primeiro ano de vida e tem sido associado a um melhor prognóstico, especialmente na redução da reativação da retinocoroidite. Kope et al estudaram 12 crianças com toxoplasmose assintomáticas ao nascimento, não tratadas ou tratadas por menos de um mês e observou aumento progressivo da proporção de lesões

oculares (80% ao final de 20 anos) (59). Outros pesquisadores observaram melhora da lesão ocular com o tratamento antiparasitário e menor número de reativações entre as crianças tratadas no primeiro ano de vida (50, 60). Em relação ao déficit auditivo associado à toxoplasmose congênita, Brown et al mostraram uma prevalência de 28% quando nenhum tratamento ou apenas parcial foi instituído, 12% quando tratadas por 12 meses, mas tendo seu início acima de 2,5 meses de vida e 0%, quando tratadas por 12 meses, com início antes dos 2,5 meses de vida (61). Mas, o uso dessas drogas requer cuidados devido aos efeitos adversos, presentes em 20-50% das crianças tratadas por tempo prolongado (62). A sulfadiazina pode ocasionar reações de hipersensibilidade, erupções, intolerância gastrointestinal, agranulocitose e cristalúria. A pirimetamina pode ocasionar neutropenia, leucopenia, anemia e intolerância gastrointestinal.

O prognóstico da infecção congênita está associado às sequelas que estarão presentes ao nascimento ou que poderão se instalar nos primeiros anos de vida. Assim, as crianças infectadas devem ser tratadas, independente da presença de sinais e sintomas da doença, com início precoce e nos 12 primeiros meses de vida. Em caso de dúvida no diagnóstico, deve-se utilizar a somatória de métodos propedêuticos (sorologias, exames de imagem, fundoscopias e avaliação auditiva), evitando medicação desnecessária.

### **2.3 Classificação diagnóstica de Lebech et al.**

Sistemas de classificação diagnóstica e definição de casos fornecem as bases para a realização de estudos clínicos e epidemiológicos. Em 1996, o centro Europeu de Pesquisa em Toxoplasmose Congênita (*European Research Network on Congenital Toxoplasmosis*) propôs uma classificação baseada em critérios sorológicos, parasitológicos e clínicos. Lebech et al. elaboraram um sistema para aplicação em diferentes países e serviços de saúde, adequado para grandes estudos epidemiológicos e, também, para diagnóstico e manejo de casos individuais (37). Após quase duas décadas dessa publicação, observa-se o registro na literatura científica de apenas três estudos envolvendo a avaliação dessa classificação proposta. Stronati et al (63), em 1998, a utilizaram em 90 binômios mãe/filho com elevado risco de toxoplasmose congênita em uma clínica de Doenças Infecciosas na Austrália. Os autores concluíram que essa definição de



casos foi facilmente aplicada, permitiu a correta classificação da infecção primária durante a gestação e na criança, mas não foi adequada para o diagnóstico fetal, deixando muitos infectados sem classificação. Zotti et al (34), em 2004, estudando a aplicabilidade e confiabilidade dessa classificação, acrescentaram o teste de avidéz de IgG entre os critérios para o diagnóstico da gestante, o que permitiu identificar 54 dentre 68 casos não classificados anteriormente. Em todos esses casos havia sido realizado apenas um exame sorológico em todo pré-natal. Finalmente, Campello et al (64), em 2012, avaliaram a associação entre a classificação diagnóstica para a gestante e a ocorrência de toxoplasmose congênita no Distrito Federal, Brasil, considerando também o tratamento pré-natal. Foi conduzido um estudo de coorte com 524 crianças acompanhadas até 1 ano de idade. Das 519 gestantes, 61,3% não foram classificadas devido à resultados incompletos dos testes sorológicos. A incidência de toxoplasmose congênita nesse estudo foi de 11,3%. Entre as gestantes classificadas como casos definitivos de toxoplasmose (n = 19), o risco encontrado de toxoplasmose congênita foi seis vezes maior quando comparado ao grupo provável/possível. As crianças nascidas de mães desse grupo (definitivas) estiveram 9,6 vezes mais propensas a serem um caso de transmissão vertical que aquelas nascidas de mães classificadas como improváveis ou não classificadas. Nenhum caso de transmissão vertical foi identificado no grupo de gestantes classificadas como improvável. A grande proporção de gestantes não classificadas evidencia a necessidade de melhorar o cuidado pré-natal no Brasil, ressaltando-se a realização da repetição sorológica recomendada (64).

A classificação proposta se aplica ao diagnóstico da gestante, do feto e da criança. Nessa classificação os casos foram divididos em cinco grupos de probabilidade de diagnóstico de toxoplasmose. A classificação como “definitivo” e “não infectados”, incluem critérios absolutos para confirmação diagnóstica. Já as outras três definições são subjetivas: “provável” significa forte evidência de infecção, mas não há confirmação etiológica ou por soroconversão; “possível” significa que é sugestivo, mas incompleto; e “improvável” quer dizer que há pouca evidência para manter o diagnóstico, mas que ele não pode ser completamente excluído (37).

Essa classificação é padronizada e aceita universalmente, o que permite comparação de estudos de diferentes centros e áreas geográficas. Clinicamente, esse tipo de sistema esclarece os

requisitos diagnósticos, levando a decisões respaldadas sobre o manejo do paciente individualmente.

Alguns problemas são observados com a aplicação da classificação de Lebech et al: a) não pode ser aplicada em gestantes com imunossupressão e o diagnóstico precoce de toxoplasmose congênita em filhos de mães imunossuprimidas tem sido um grande desafio; b) não pode ser aplicada em populações com pré-natal irregular, sem rotinas de exames de toxoplasmose bem estabelecidos, resultam em alto percentual de casos sem classificação; c) não contempla o teste de avidéz para IgG, o que poderia aumentar a definição diagnóstica.

Finalmente, na classificação da criança é preciso que estejam disponíveis oftalmologistas experientes e exames de imagem para detecção de sequelas (retinocoroidite e/ou hidrocefalia/calcificação cerebral). Como em muitos centros o acesso a esses exames é demorado, pode haver um atraso no diagnóstico.

Os autores da classificação reconhecem que ela pode ser adaptada para estudos epidemiológicos específicos, para uso clínico, bem como para definir critérios de diagnóstico laboratoriais locais. No entanto, idealmente, qualquer modificação deve ser pequena, para que os benefícios de um sistema comum de classificação não sofram interferências.

## Referências

1. Remington JS MR, Wilson CB, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS KJ, editors, editor. Infectious disease of the fetus and newborn infant. 6<sup>a</sup> ed. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. p. 918-1041.
2. Ajzenberg D, Cogné N, Paris L, Bessièrès MH, Thulliez P, Filisetti D, et al. Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings. *J Infect Dis.* 2002; 186(5): 684-9.
3. Ajzenberg D, Bañuls AL, Su C, Dumètre A, Demar M, Carme B, et al. Genetic diversity, clonality and sexuality in *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol.* 2004; 34(10): 1185-96.

4. Saeij JP, Boyle JP, Boothroyd JC. Differences among the three major strains of *Toxoplasma gondii* and their specific interactions with the infected host. *Trends Parasitol.* 2005; 21(10): 476-81.
5. Vaudaux JD, Muccioli C, James ER, Silveira C, Magargal SL, Jung C, et al. Identification of an atypical strain of *Toxoplasma gondii* as the cause of a waterborne outbreak of toxoplasmosis in Santa Isabel do Ivaí, Brazil. *J Infect Dis.* 2010; 202(8): 1226-33.
6. Carneiro AC, Andrade GM, Costa JG, Pinheiro BV, Vasconcelos-Santos DV, Ferreira AM, et al. Genetic Characterization of *Toxoplasma gondii* Revealed Highly Diverse Genotypes for Isolates from Newborns with Congenital Toxoplasmosis in Southeastern Brazil. *J Clin Microbiol.* 2013; 51(3): 901-7.
7. Jones JL, Lopez A, Wilson M, Schulkin J, Gibbs R. Congenital toxoplasmosis: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2001; 56(5): 296-305.
8. Nash JQ, Chissel S, Jones J, Warburton F, Verlander NQ. Risk factors for toxoplasmosis in pregnant women in Kent, United Kingdom. *Epidemiol Infect.* 2005; 133(3): 475-83.
9. Liu Q, Wei F, Gao S, Jiang L, Lian H, Yuan B, et al. *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women in China. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009; 103(2): 162-6.
10. Paul M, Petersen E, Szczapa J. Prevalence of congenital *Toxoplasma gondii* infection among newborns from the Poznań region of Poland: validation of a new combined enzyme immunoassay for *Toxoplasma gondii*-specific immunoglobulin A and immunoglobulin M antibodies. *J Clin Microbiol.* 2001; 39(5): 1912-6.
11. Spalding SM, Amendoeira MR, Ribeiro LC, Silveira C, Garcia AP, Camillo-Coura L. [Prospective study of pregnant women and babies with risk of congenital toxoplasmosis in municipal district of Rio Grande do Sul]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003; 36(4): 483-91.
12. Porto AM, Amorim MM, Coelho IC, Santos LC. Serologic profile of toxoplasmosis in pregnant women attended at a teaching-hospital in Recife. *Rev Assoc Med Bras.* 2008; 54(3): 242-8.
13. Carellos EV, Andrade GM, Aguiar RA. Evaluation of prenatal screening for toxoplasmosis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil: a cross-sectional study of postpartum women in two maternity hospitals. *Cad Saude Publica.* 2008; 24(2): 391-401.
14. Avelino MM, Campos D, Parada JB, Castro AM. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in women of childbearing age. *Braz J Infect Dis.* 2004; 8(2): 164-74.

15. Baeman MHea. *Toxoplasmosis gondii*. In: Livingstone C, editor. *Principles and practices of infectious diseases*. 4 ed. New York, 1995. p. 2455-7.
16. Silveira C, Belfort R, Muccioli C, Holland GN, Victora CG, Horta BL, et al. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol*. 2002; 134(1): 41-6.
17. Luft BJ, Remington JS. AIDS commentary. Toxoplasmic encephalitis. *J Infect Dis*. 1988; 157(1): 1-6.
18. Kodjikian L, Hoigne I, Adam O, Jacquier P, Aebi-Ochsner C, Aebi C, et al. Vertical transmission of toxoplasmosis from a chronically infected immunocompetent woman. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23(3): 272-4.
19. Andrade GM, Vasconcelos-Santos DV, Carellos EV, Romanelli RM, Vitor RW, Carneiro AC, et al. Congenital toxoplasmosis from a chronically infected woman with reactivation of retinochoroiditis during pregnancy. *J Pediatr (Rio J)*. 2010; 86(1): 85-8.
20. Vogel N, Kirisits M, Michael E, Bach H, Hostetter M, Boyer K, et al. Congenital toxoplasmosis transmitted from an immunologically competent mother infected before conception. *Clin Infect Dis*. 1996; 23(5): 1055-60.
21. Elbez-Rubinstein A, Ajzenberg D, Dardé ML, Cohen R, Dumètre A, Yera H, et al. Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy: case report, strain characterization, experimental model of reinfection, and review. *J Infect Dis*. 2009; 199(2): 280-5.
22. Hohlfeld P, Daffos F, Thulliez P, Aufrant C, Couvreur J, MacAleese J, et al. Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *J Pediatr*. 1989; 115(5 Pt 1): 765-9.
23. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet*. 1999; 353(9167): 1829-33.
24. Hassl A, Tuma W. Toxoplasmosis diagnosis in pregnant women infected with human immunodeficiency virus I. *Pediatr Infect Dis J*. 1995; 14(11): 1016-7.
25. European Collaborative Study and Research Network on Congenital Toxoplasmosis. Low incidence of congenital toxoplasmosis in children born to women infected with human immunodeficiency virus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996; 68(1-2): 93-6.
26. Minkoff H, Remington JS, Holman S, Ramirez R, Goodwin S, Landesman S. Vertical transmission of toxoplasma by human immunodeficiency virus-infected women. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 176(3): 555-9.

27. Cruz ML, Cardoso CA, Saavedra MC, Santos ED, Melino T. Congenital toxoplasmosis infection in an infant born to an HIV-1-infected mother. *Braz J Infect Dis.* 2007; 11(6): 610-1.
28. Lago EG, Conrado GS, Piccoli CS, Carvalho RL, Bender AL. *Toxoplasma gondii* antibody profile in HIV-infected pregnant women and the risk of congenital toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009; 28(4): 345-51.
29. Nogueira SA, Guedes AL, Machado ES, Matos JA, Costa TP, Cortes EM, et al. Toxoplasmic encephalitis in an HIV infected pregnant woman: successful outcome for both mother and child. *Braz J Infect Dis.* 2002; 6(4): 201-5.
30. Rabilloud M, Wallon M, Peyron F. In utero and at birth diagnosis of congenital toxoplasmosis: use of likelihood ratios for clinical management. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29(5): 421-5.
31. Ferreira AW, Camargo ME. Toxoplasmosis and the laboratory: diagnosis and a constant striving for improvement. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2002; 44(3): 119-20.
32. Jost C, Touafek F, Fekkar A, Courtin R, Ribeiro M, Mazier D, et al. Utility of immunoblotting for early diagnosis of toxoplasmosis seroconversion in pregnant women. *Clin Vaccine Immunol.* 2011; 18(11): 1908-12.
33. Couto J, Andrade G, Tonelli E. *Infecções perinatais.* Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2006. 708p.
34. Zotti C, Charrier L, Giacomuzzi M, Moiraghi Ruggenini A, Mombrò M, Fabris C, et al. Use of IgG Avidity test in case definitions of toxoplasmosis in pregnancy. *New Microbiol.* 2004; 27(1): 17-20.
35. Lappalainen M, Koskiniemi M, Hiilesmaa V, Ammälä P, Teramo K, Koskela P, et al. Outcome of children after maternal primary *Toxoplasma* infection during pregnancy with emphasis on avidity of specific IgG. The Study Group. *Pediatr Infect Dis J.* 1995; 14(5): 354-61.
36. Wallon M, Franck J, Thulliez P, Huissoud C, Peyron F, Garcia-Meric P, et al. Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. *Obstet Gynecol.* 2010; 115(4): 727-33.
37. Lebech M, Joynson DH, Seitz HM, Thulliez P, Gilbert RE, Dutton GN, et al. Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996; 15(10): 799-805.

38. Marty P, Bongain A, Loiseau S, Benoit B, Chevallier A, Gillet JY, et al. [Lethal congenital toxoplasmosis resulting from reactivation of toxoplasmosis in a pregnant HIV-positive patient]. *Presse Med.* 2002; 31(33): 1558.
39. Bachmeyer C, Mouchnino G, Thulliez P, Blum L. Congenital toxoplasmosis from an HIV-infected woman as a result of reactivation. *J Infect.* 2006; 52(2): e55-7.
40. Marty P, Bongain A, Rahal A, Thulliez P, Wasfi D, Lambert JC, et al. Prenatal diagnosis of severe fetal toxoplasmosis as a result of toxoplasmic reactivation in an HIV-1 seropositive woman. *Prenat Diagn.* 1994; 14(5): 414-5.
41. Fernandes RC, Vasconcellos VP, Araújo LC, Medina-Acosta E. Vertical transmission of HIV and toxoplasma by reactivation in a chronically infected woman. *Braz J Infect Dis.* 2009; 13(1): 70-1.
42. Tan DH, Asztalos E, Douglas D, Read S, Bitnun A. Congenital transmission of human immunodeficiency virus, cytomegalovirus, and toxoplasmosis in a premature infant. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28(12): 1129-31.
43. Azevedo KM, Setúbal S, Lopes VG, Camacho LA, Oliveira SA. Congenital toxoplasmosis transmitted by human immunodeficiency-virus infected women. *Braz J Infect Dis.* 2010; 14(2): 186-9.
44. Gilbert R, Gras L, Toxoplasmosis EMSoc. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG.* 2003; 110(2): 112-20.
45. Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R, group SSRoCTs. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet.* 2007; 369(9556): 115-22.
46. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(4): 554-66.
47. Vasconcelos-Santos DV, Azevedo DOM, Campos WR, Oréface F, Queiroz-Andrade GM, Carellos ÉVM, et al. Congenital Toxoplasmosis in Southeastern Brazil: Results of Early Ophthalmologic Examination of a Large Cohort of Neonates. *Ophthalmology* 2009; 116: 2199-205.
48. Wallon M, Kodjikian L, Binquet C, Garweg J, Fleury J, Quantin C, et al. Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Pediatrics.* 2004; 113(6): 1567-72.
49. Andrade G. Triagem neonatal como estratégia para o diagnóstico e tratamento precoces da toxoplasmose congênita em Belo Horizonte, Minas Gerais. Tese de Doutorado, Pós graduação em Ciências da Saúde, área de concentração Saúde da Criança e do adolescente,

Belo Horizonte, 2008.

50. McLeod R, Boyer K, Karrison T, Kasza K, Swisher C, Roizen N, et al. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(10): 1383-94.
51. Sibley LD, Howe DK. Genetic basis of pathogenicity in toxoplasmosis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1996; 219: 3-15.
52. Howe DK, Summers BC, Sibley LD. Acute virulence in mice is associated with markers on chromosome VIII in *Toxoplasma gondii*. *Infect Immun*. 1996; 64(12): 5193-8.
53. Abrams EJ. Opportunistic infections and other clinical manifestations of HIV disease in children. *Pediatr Clin North Am*. 2000; 47(1): 79-108.
54. Robert-Gangneux F, Dupretz P, Yvenou C, Quinio D, Poulain P, Guiguen C, et al. Clinical relevance of placenta examination for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29(1): 33-8.
55. Pinon JM, Dumon H, Chemla C, Franck J, Petersen E, Lebech M, et al. Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of methods comparing mothers and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G, M, and A antibodies. *J Clin Microbiol*. 2001; 39(6): 2267-71.
56. Gilbert RE, Thalib L, Tan HK, Paul M, Wallon M, Petersen E, et al. Screening for congenital toxoplasmosis: accuracy of immunoglobulin M and immunoglobulin A tests after birth. *J Med Screen*. 2007; 14(1): 8-13.
57. Binquet C, Wallon M, Quantin C, Kodjikian L, Garweg J, Fleury J, et al. Prognostic factors for the long-term development of ocular lesions in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Epidemiol Infect*. 2003; 131(3): 1157-68.
58. Mitsuka-Breganó R, Lopes-Mori F, Navarro I. Toxoplasmose adquirida na gestação e congênita. Londrina. Ed. Eduel, 2010. 62 p.
59. Koppe JG, Loewer-Sieger DH, de Roever-Bonnet H. Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. *Lancet*. 1986; 1(8475): 254-6.
60. Roberts F, Mets MB, Ferguson DJ, O'Grady R, O'Grady C, Thulliez P, et al. Histopathological features of ocular toxoplasmosis in the fetus and infant. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119(1): 51-8.
61. Brown ED, Chau JK, Atashband S, Westerberg BD, Kozak FK. A systematic review of neonatal toxoplasmosis exposure and sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*.

2009; 73(5): 707-11.

62. Daveluy A, Haramburu F, Bricout H, Di Costanzo S, Fourrier A, Tan HK, et al. Review of data related to side effects of drugs used in congenital toxoplasmosis [Não publicado]. Bordeaux (France): The Eurotox Group, 2005.
63. Stronati M, Bollani L, Viganò C, Lanzarini P, Rondini G. Application and evaluation of a classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998; 17(1): 67-8.
64. Campello Porto L, Duarte EC. Association between the risk of congenital toxoplasmosis and the classification of toxoplasmosis in pregnant women and prenatal treatment in Brazil, 1994-2009. *Int J Infect Dis*. 2012; 16(7): e480-6.



### ***3- Justificativa***

---

O serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do HC-UFMG é referência para o atendimento de crianças com toxoplasmose congênita no município. O atendimento médico é realizado por profissionais infectologistas pediátricos vinculados à Prefeitura de Belo Horizonte (PBH) ou à Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Esses profissionais atuam de forma independente, embora participem de reuniões regulares onde são discutidos os avanços na área e utilizem os critérios diagnósticos habituais para toxoplasmose congênita. Apenas alguns desses profissionais preenchem regularmente um protocolo de seguimento das crianças suspeitas, baseado na classificação proposta por Lebech et al. Dada a complexidade do diagnóstico da toxoplasmose na gestante e a heterogeneidade da triagem pré-natal, os obstetras e pediatras encontram dificuldades na condução dos casos, resultando, com frequência, no uso de antiparasitários por tempo prolongado em crianças não infectadas. A aplicação de um protocolo, elaborado a partir do protocolo de classificação de casos proposto por Lebech et al, ajustado à realidade da prevenção da toxoplasmose congênita desenvolvida no município de BH, pode permitir maior segurança na condução dos casos, com diagnóstico precoce dos infectados e diminuição do tratamento desnecessário.

Na literatura são escassos os estudos que envolvem a classificação proposta por Lebech et al e não há estudo avaliando o impacto da classificação das crianças no diagnóstico precoce das infectadas e na redução do tratamento indevido das não infectadas.

Além disso, é grande o número de crianças expostas ao HIV, acompanhadas nesse serviço de referência. Surgiu à necessidade de avaliar nessa coorte de filhos de mães co-infectadas HIV/*T.gondii* as que tiveram toxoplasmose congênita.

Diante do exposto, torna-se evidente a relevância de estudar a contribuição da classificação diagnóstica de Lebech et al. para a decisão de tratar crianças suspeitas de toxoplasmose congênita. Espera-se que os resultados possam contribuir para que o protocolo seja mais utilizado no serviço, permitindo o diagnóstico precoce das crianças infectadas e o seguimento expectante, sem

tratamento desnecessário, das crianças suspeitas até exclusão da infecção. O estudo das crianças com toxoplasmose congênita, filhos de mães co-infectadas HIV-*T.gondii* pode contribuir para o melhor conhecimento do perfil clínico e sorológico do binômio mãe/filho.

## ***4- Objetivos***

---

### **4.1-Objetivo geral**

Avaliar a aplicação do protocolo de Lebech et al. no atendimento pós-natal das crianças para definição de toxoplasmose congênita em relação ao diagnóstico precoce das crianças infectadas e indicação de tratamento.

### **4.2-Objetivos específicos**

#### **4.2.1-Estudo transversal**

1. Avaliar a prevalência da toxoplasmose congênita entre as crianças suspeitas da infecção encaminhadas para o CTR-DIP Orestes Diniz.
2. Descrever as características clínicas, sorológicas e de exames complementares do binômio mãe/filho suspeito de toxoplasmose.
3. Avaliar a associação entre a classificação diagnóstica aplicada ao nascimento, três meses e ao final do 1º ano de idade das crianças e a infecção congênita.
4. Determinar a média de idade de confirmação ou exclusão do diagnóstico de toxoplasmose congênita nos casos suspeitos.
5. Avaliar se a aplicação dos critérios de Lebech et al. na decisão de tratar as crianças suspeitas de infecção reduz o uso de medicação antiparasitária nas crianças não infectadas.

#### **4.2.2-Estudo coorte histórica**

- 1- Realizar revisão bibliográfica ampla sobre toxoplasmose congênita em filhos de mães

infectadas pelo HIV.

2- Identificar e caracterizar as crianças com toxoplasmose congênita filhos de mães co-infectadas em serviço de referência de BH.

3- Descrever as características clínicas, sorológicas e de exames complementares do binômio mãe/filho, associados à transmissão vertical da toxoplasmose em gestantes co-infectadas pelo HIV.

## 5- Método

---

### 5.1- Desenho do estudo do artigo 1: estudo transversal

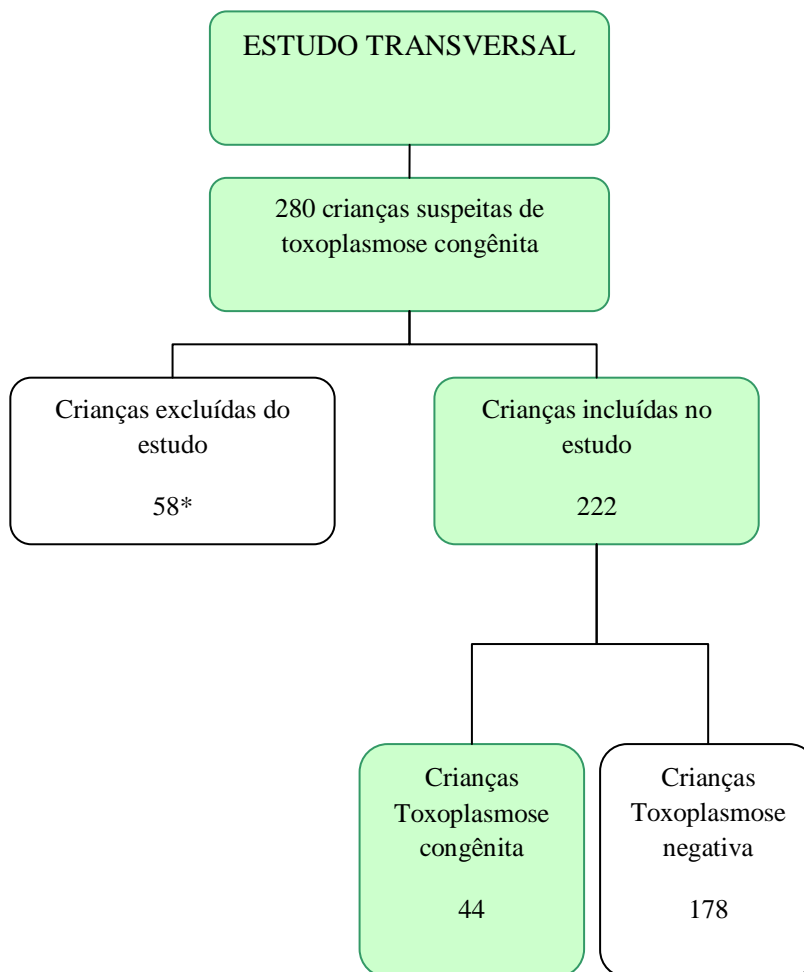
#### 5.1.1- Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional, transversal, que constou da análise do prontuário médico das crianças com suspeita de toxoplasmose congênita atendidas em um serviço de referência em infectologia pediátrica do município de Belo Horizonte, no período de 2008 a 2011.

#### 5.1.2-Casuística

Foram incluídas na pesquisa as crianças suspeitas de toxoplasmose congênita atendidas no ambulatório de infectologia pediátrica do HC-UFMG no período de 2008 a 2011. Essa população é constituída por usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) procedente da região metropolitana de BH ou outros municípios do Estado.

As crianças são encaminhadas ao serviço de referência devido a suspeita de toxoplasmose aguda materna durante a gestação, ou pela suspeita de infecção no recém-nascido como a presença de sinais/sintomas sugestivos ou sorologia positiva. Algumas são admitidas no serviço com muitos exames complementares já realizados. Durante o seguimento são submetidas a repetidas sorologias (IgG e IgM), fundoscopia, exames de imagem do encéfalo e avaliação auditiva de acordo com a necessidade, para esclarecimento diagnóstico. O tratamento, quando o profissional julga necessário, é realizado com a associação de sulfadiazina, primetamina e ácido fólico durante o primeiro ano de vida, período em que são realizados hemogramas para controle dos efeitos adversos da medicação.



\*16 filhos de mães infectadas pelo HIV; 1 filho de mãe em uso de imunossupressor; 4 chegaram ao ambulatório com mais de 15 meses de vida; 37 sem conclusão do diagnóstico (alta com IgG indeterminado ou abandono de seguimento).

**Figura 1** – Fluxograma do estudo transversal realizado no ambulatório de Infectologia Pediátrica em Belo Horizonte, 2008 a 2011.

### **5.1.3-Definições, variáveis estudadas e critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídas na pesquisa as crianças suspeitas de toxoplasmose congênita atendidas no CTR-DIP no período do estudo e que tiveram seu diagnóstico confirmado ou excluído. Foram excluídas as crianças cujas mães apresentavam co-infecção pelo HIV e imunossupressão pelo uso de drogas ou doença, e aquelas em que não foi possível concluir o diagnóstico da toxoplasmose congênita (Figura 1). Foram estudadas as variáveis relacionadas à gestante (pré-natal; manifestações clínicas; realização de sorologias para toxoplasmose; número de exames realizados e tratamento antiparasitário) e à criança (propedêutica fetal; condições de nascimento; propedêutica pós-natal; manifestações clínicas; tratamento antiparasitário; efeitos colaterais dos medicamentos e desfecho do caso).

Na classificação de Lebech et al. as gestantes e as crianças são divididas em cinco grupos de probabilidade de diagnóstico de toxoplasmose (Quadros 1 e 2).

**Quadro 1** – Sistema de classificação e definição de caso de infecção pelo *T. gondii* em gestantes com suspeita de infecção aguda, proposto por Lebech et al. (6)

<b>Categoria de infecção</b>	<b>Definição de caso</b>
1.Definitivo	<p>1.1-Demonstração do parasita em cultura de sangue materno.</p> <p>1.2-Soroconversão (quando ambas amostras forem colhidas após a concepção).</p> <p>1.3- Infecção congênita confirmada na prole.</p>
2.Provável	<p>2.1-Soroconversão (quando a primeira amostra tiver sido colhida até 2 meses antes da concepção).</p> <p>2.2-Aumento significativo nos títulos de IgG (em pelo menos duas amostras com intervalo de 3 semanas entre elas) e presença de IgM e/ou IgA.</p> <p>2.3-Altos títulos de IgG (em pelo menos duas amostras com intervalo de 3 semanas entre elas), presença de IgM e/ou IgA, e início de sintomas durante a gestação: febre &gt; 2 semanas, linfadenomegalia, redução da acuidade visual.</p> <p>2.4-Altos títulos de IgG (em pelo menos duas amostras com intervalo de 3 semanas entre elas) e presença de IgM e/ou IgA na segunda metade da gestação.</p>
3.Possível	<p>3.1-Altos títulos e estáveis de IgG (em pelo menos duas amostras com intervalo de 3 semanas entre elas), sem IgM, na segunda metade da gestação.</p> <p>3.2-Altos títulos de IgG (em pelo menos duas amostras com intervalo de 3 semanas entre elas) e presença de IgM e/ou IgA na primeira metade da gestação.</p>
4.Improvável	<p>4.1- Baixos títulos e estáveis de IgG (em pelo menos duas amostras com intervalo de 3 semanas entre elas), com ou sem IgM.</p> <p>4.2-Altos títulos e estáveis de IgG (em pelo menos duas amostras com intervalo de 3 semanas entre elas), sem IgM, no início da gestação.</p>
5.Não infectado	<p>5.1- soronegativo (durante a gestação).</p> <p>5.2-Amostra materna soropositiva antes da concepção.</p> <p>5.3-Presença de IgM e/ou IgA positivo sem aparecimento de IgG.</p>

---

Altos títulos: > 250 UI/ml



Foi acrescentado o grupo 6, denominado “**Não classificado**” quando era impossível incluir as gestantes nos grupos acima descritos. Foram adaptadas as classificações “**provável**”, “**possível**” e “**improvável**”, retirando o intervalo de tempo de 3 semanas exigido entre as sorologias. Foi considerado qualquer intervalo entre elas.

**Quadro 2** – Sistema de classificação e definição de caso de infecção pelo *T. gondii* em crianças com suspeita de transmissão vertical, proposto por Lebech et al. (6)

Categoria de infecção	Definição de caso
1.Definitivo	<p>1.1-Cultura positiva de sangue de cordão ou de tecido obtida dentro dos primeiros 6 meses de vida.</p> <p>1.2-Confirmação histopatológica com demonstração do parasita no tecido corporal obtido nos primeiros 6 meses de vida.</p> <p>1.3-Aumento dos títulos de IgG nos primeiros 12 meses de vida, com ou sem sintomas clínicos (devem ser testados idealmente todo mês).</p> <p>1.4-IgG persistentemente positivo acima de 12 meses de vida, com ou sem sintomas clínicos (títulos de IgG podem ser modificados com o tratamento).</p> <p>1.5-IgM positivo dentro dos primeiros 6 meses de vida.</p> <p>1.6- IgA positivo dentro dos primeiros 6 meses de vida.</p>
2.Provável	<p>2.1-Cultura de tecido placentário positiva.</p> <p>2.2-IgM positivo entre 6 e 12 meses de vida, sem teste sorológico prévio para comparação.</p> <p>2.3-Retinocoroidite e/ou hidrocefalia/calcificação cerebral e infecção materna classificada como definitiva na gestação.</p>
3.Possível	<p>3.1-Retinocoroidite e/ou hidrocefalia/calcificação cerebral, mas sem testes sorológicos da criança e sem conhecimento da época de infecção materna.</p> <p>3.2-Um dos sinais clínicos da tríade presente (retinocoroidite, hidrocefalia ou calcificações cerebrais) e IgG positivo, mas sem conhecimento da época de infecção materna.</p>
4.Improvável	<p>4.1-Contínuo declínio do título de IgG sem IgM e/ou IgA, com ou sem sinais clínicos até os 6 primeiros meses de vida, sem tratamento.</p>
5.Não infectado	<p>5.1-Soronegativo dentro dos primeiros 12 meses de vida, sem tratamento.</p>

Altos títulos: > 250 UI/ml

Foi acrescentado o grupo 6, denominado “**Não classificado**” quando era impossível incluir as crianças nos grupos acima descritos e modificado o grupo 5, considerando como não infectadas as crianças que apresentavam sorologia persistentemente negativa após um a dois meses da interrupção do tratamento, caso estivesse em uso.

Considerando-se que havia diferença na abordagem das crianças com toxoplasmose congênita entre os médicos participantes no serviço de infectologia pediátrica, pois alguns profissionais utilizavam o protocolo de classificação diagnóstica adaptado de Lebech et al para decidir sobre tratar ou não as crianças suspeitas de toxoplasmose congênita, optou-se por avaliá-los em separado. Compararam-se os dois grupos de profissionais, divididos de acordo com a aplicação do protocolo de classificação diagnóstica, quanto à decisão de tratar com antiparasitários os neonatos suspeitos de infecção congênita.

## **5.2- Desenho do estudo do artigo 2: estudo coorte histórica**

### **5.2.1- Delineamento do estudo**

Trata-se de estudo descritivo, tipo série de casos, de uma coorte histórica de crianças expostas verticalmente ao HIV, matriculadas no Serviço de Imunologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, acompanhadas durante 22 anos (1989 a 2011).

### **5.2.2- Casuística**

Foram incluídas na pesquisa as crianças expostas ao HIV atendidas no Serviço de Imunologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, acompanhadas durante 22 anos (1989 a 2011). Essa população é constituída por usuários do SUS procedente principalmente da região metropolitana de Belo Horizonte ou outros municípios do Estado de Minas Gerais. A investigação dos neonatos expostos ao HIV inclui a pesquisa rotineira de anticorpos anti-*T.gondii*.

### 5.2.3-Definições, variáveis estudadas e critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas no estudo todas as crianças, filhas de mãe co-infectadas HIV-*T.gondii*, que preenchem os critérios de diagnóstico de toxoplasmose congênita.

Critérios para definição de infecção na gestante:

1. Infecção pelo HIV – positividade no teste sorológico de triagem (ELISA) para detecção de anti-HIV-1 e anti-HIV-2 e em pelo menos um teste confirmatório (IFI ou WB). Foram consideradas as recomendações do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e do Ministério da Saúde do Brasil (19).
2. Infecção pelo *Toxoplasma gondii* - IgG anti-*T.gondii* positivo (métodos de imunoenzimático e/ou imunofluorescência indireta) associado ou não a IgM anti-*T.gondii* positiva pelos mesmos métodos. Para definição do provável momento da infecção materna, considerou-se: a) infecção aguda - gestantes com soroconversão (primeira sorologia materna negativa (IgG e IgM específicas), segunda positiva (IgM e IgG)); b) infecção aguda materna indeterminada, mas provavelmente recente - primeira sorologia materna positiva para IgG e IgM específicas associada com baixa avididade de IgG; c) infecção crônica - amostra materna soropositiva antes da concepção ou primeira sorologia realizada na gestação com IgG positivo e IgM negativo ou ambos IgG e IgM positivos, associados a anticorpos IgG com alta avididade nas 12 primeiras semanas de gestação.

Critérios para definição de infecção na criança:

1. Infecção pelo HIV - adotou-se a recomendação do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e do Ministério da Saúde do Brasil (19).
2. Infecção congênita pelo *Toxoplasma gondii* – considerou-se os seguintes critérios de Lebech et al (14): a) Presença de IgM e/ou IgA anti-*T. gondii* nos primeiros seis meses de vida, b) IgG anti-*T.gondii* persistentemente positiva aos 12 meses de vida ou IgG positiva associada a sinais/sintomas positivos e soroconversão materna na gestação. A infecção foi excluída nas crianças com pesquisa de IgG negativa no primeiro ano de vida, na ausência de tratamento antiparasitário ou IgG negativa após 1-3 meses da interrupção do tratamento no primeiro ano de vida.

Paralelamente ao estudo de casos, foi realizada revisão bibliográfica ampla, nas bases de dados Pubmed, Scielo e Cochrane Library (até janeiro 2012), sem restrição de idioma ou tempo. Adicionalmente, foram incluídas referências obtidas nos estudos selecionados. Foram utilizados os descritores: *pregnancy AND toxoplasmosis AND HIV; congenital toxoplasmosis AND HIV; toxoplasmosis AND HIV*.

Tanto na série de casos como na revisão bibliográfica foram estudadas as variáveis relacionadas à gestante (pré-natal, sintomatologia, grau de imunossupressão e tratamento) e à criança (condições de nascimento; propedêutica; sintomatologia; tratamento antiparasitário e desfecho do caso).

### **5.3-Instrumento de coleta de dados**

Os dados dos participantes no estudo foram coletados em questionário estruturado a partir da consulta ao prontuário médico (APÊNDICE A).

No estudo transversal, após a coleta de dados, foram aplicados os critérios de classificação de Lebech et al. em três momentos: ao nascimento, aos três meses de idade e ao final do primeiro ano de vida, pelas duas pesquisadoras principais de forma independente (ANEXO A).

### **5.4-Análise estatística**

Os dados foram digitados, revisados e organizados em banco de dados empregando-se o ACCESS<sup>®</sup> 2007. Para análise estatística dos dados, utilizou-se o software SPSS<sup>®</sup> versão 17.0. Para descrição das variáveis clínicas e laboratoriais estudadas foi realizada distribuição de frequência, absolutas e relativas, estimativas da média, desvio-padrão (DP) e os percentis (P25, P50, P75). Para comparação entre as proporções de ocorrência das variáveis dicotômicas foi utilizado o teste exato de Fisher, considerando-se o reduzido número de pacientes. Para comparação das diferenças entre as médias/medianas de variáveis contínuas, de acordo com a procedência dos casos, foi utilizado o teste *de Kruskal-Wallis*. Para comparação de proporção para variáveis categóricas foi

utilizado o teste do qui-quadrado-  $\chi^2$ . Para comparação de média para variáveis contínuas o Teste t de Student e para comparação de medianas foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Foram consideradas significantes as associações com valor de  $p \leq 0,05$ .

## **5.5-Considerações éticas**

O projeto foi aprovado nas seguintes instâncias (ANEXO B):

- a. Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte (CEP-SMSA/BH), em 10/12/2010 (Parecer nº 0157.0.203.410-10A).
  
- b. Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP-UFMG), em 24/05/2010 (Parecer nº ETIC 047/10).

## 6- Resultados e Discussão

---

### 6.1-Artigo 1

Esse artigo será submetido ao periódico - *Cadernos de Saúde Pública*.

**ARTIGO ORIGINAL****Classificação diagnóstica contribui para decisão do tratamento de suspeitos de toxoplasmose congênita em serviço de referência em Belo Horizonte**

*Classificação diagnóstica e decisão de tratar toxoplasmose congênita*

Flávia Alves Campos<sup>1</sup>, Gláucia Manzan Queiroz Andrade<sup>2</sup>, Jacqueline Domingues Tibúrcio<sup>3</sup>,  
Fernanda de Souza Vanni Rocha<sup>4</sup>,

1 Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Minas Gerais. Pediatra do Hospital Infantil João Paulo II- FHEMIG, MG, Brasil.

2 Doutor. Professor Adjunto, Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, MG, Brasil.

3 Mestre. Professora Assistente, *Campus* Centro-Oeste Dona Lindu, Universidade Federal de São João Del Rei, MG, Brasil.

4 Médica pediatra do Hospital Infantil João Paulo II- FHEMIG, MG, Brasil.

\* Corresponding author at: Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Pediatria, Av. Alfredo Balena, 190, B. Santa Efigênia, 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil. E-mail address: qandrade.bh@terra.com.br (G.M.Q Andrade).



## RESUMO

**OBJETIVO:** Avaliar protocolo de classificação diagnóstica modificado (Lebech et al) na decisão de tratar crianças suspeitas de toxoplasmose congênita. **MÉTODO:** Estudo transversal de 222 crianças suspeitas (2008-2011). Avaliou-se associação entre a classificação diagnóstica aplicada aos zero e três meses de idade e toxoplasmose congênita. No atendimento médico, alguns profissionais utilizaram o protocolo de classificação diagnóstica. Compararam-se os dois grupos de profissionais quanto à decisão de tratar a toxoplasmose. **RESULTADO:** Menor número de consultas no pré-natal correspondeu a menos testes para toxoplasmose ( $p=0,05$ ). Sorologia materna após o parto reduziu a proporção de mães não classificadas ( $p=0,005$ ). A infecção congênita foi prevalente (44/222), com elevada proporção de retinocoroidite (84,1%) e alterações neurológicas (77,3%). Os dois grupos de profissionais trataram todas crianças infectadas e o grupo que utilizou o protocolo tratou menor proporção de não infectadas ( $p<0,001$ ). **CONCLUSÃO:** Aplicação do protocolo reduziu tratamento para toxoplasmose nas crianças não infectadas.

Palavras chaves: Toxoplasmose; Gestantes; Diagnóstico; Toxoplasmose congênita

## SUMMARY

**OBJECTIVE:** Evaluate the diagnostic classification modified protocol (Lebech et al) in the decision to treat children suspected of congenital toxoplasmosis. **METHODS:** Cross-sectional study of 222 children suspected (2008-2011). We evaluated the association between diagnostic classification applied to zero and three months of age and congenital toxoplasmosis. In medical care, some professionals used the protocol of diagnostic classification. We compared the two groups of professionals regarding the decision to treat toxoplasmosis. **RESULT:** Mothers with fewer prenatal care visits underwent fewer tests for toxoplasmosis ( $p=0,05$ ). Serology maternal postpartum reduced the proportion of mothers not classified ( $p = 0.005$ ). Congenital infection was prevalent (44/222), with a high proportion of retinochoroiditis (84.1%) and neurological (77.3%). Comparison of the two professional groups showed that both groups treated all the children with confirmed infection, and the group that made use of the protocol was less likely to treat the non-infected children ( $p<0,001$ ). **CONCLUSION:** Application of the protocol reduced treatment for toxoplasmosis in uninfected children.

Key-words: Toxoplasmosis; Pregnancy; Diagnosis; Congenital Toxoplasmosis

## INTRODUÇÃO

A toxoplasmose aguda na gestação pode infectar feto e causar aborto, natimorto ou comprometimento fetal variável (1). A prevalência da toxoplasmose congênita é elevada no Brasil (0,05% a 0,15%) e em Minas Gerais (0,13%) (2). Em Belo Horizonte, cerca de 40% das mulheres em idade reprodutiva são suscetíveis e potencialmente em risco de transmissão vertical (3). A toxoplasmose no binômio mãe/filho geralmente é assintomática e o diagnóstico só é possível com realização sistemática da sorologia na gestante e recém-nascido. Crianças com toxoplasmose congênita podem apresentar lesão ocular ao nascimento ou durante o crescimento. Em Minas Gerais observa-se proporção elevada de retinocoroidite (80%) com exsudato (40%) (2).

A infecção aguda da gestante pode ser diagnosticada pela presença de anticorpos IgM e IgG anti-*T. gondii*. Uma primeira sorologia negativa na gestação, seguida de outra positiva (IgM e IgG) caracteriza a infecção aguda (soroconversão). Contudo, é comum encontrar IgM e IgG positivos na primeira determinação, principalmente com uso de testes sensíveis. Nesse caso, nova sorologia após 2-4 semanas e realização do teste de Avidéz de IgG contribuem para estimar a idade gestacional em que ocorreu a infecção. O diagnóstico neonatal se baseia na identificação dos anticorpos IgM e IgA, pois a presença de IgG na criança pode decorrer da transmissão passiva do anticorpo materno. Como a determinação de IgM, apresenta sensibilidade de 60-80% na criança (4), os resultados obtidos na gestação são fundamentais para identificação precoce da criança infectada.

A complexidade da avaliação sorológica da toxoplasmose no binômio mãe/filho motivou o centro Europeu de Pesquisa em Toxoplasmose Congênita (*European Research Network on Congenital Toxoplasmosis*) a propor uma classificação diagnóstica, em 1996, com base em critérios sorológicos, parasitológicos e clínicos. Essa classificação, proposta por Lebech et al, foi considerada adequada para aplicação em diferentes países, em estudos epidemiológicos e para diagnóstico e manejo de casos individuais (5) e mostrou-se aplicável nas regiões que realizam a triagem pré-natal regularmente. Vários estudos utilizam essa classificação diagnóstica para definição de caso de infecção aguda no binômio mãe/filho, mas, após quase duas décadas da publicação original, observa-se o registro na literatura científica de apenas três estudos envolvendo sua avaliação. Stronati et al (1998) a utilizaram em 90 binômios mãe/filho com elevado risco de toxoplasmose congênita, na Austrália (6). Eles observaram facilidade da sua

aplicação e correta classificação da infecção primária na gestante e na criança, mas ela não se mostrou adequada para o diagnóstico fetal. Zotti et al (7) estudaram a aplicabilidade e confiabilidade dessa classificação em 2004 e acrescentaram o teste de avidéz de IgG entre os critérios para o diagnóstico da gestante, identificando 54 dentre 68 casos não classificados anteriormente. Em todos esses casos havia sido realizado apenas um exame sorológico em todo pré-natal. Finalmente, Campello et al em 2012, (8) avaliaram a associação entre classificação diagnóstica para a gestante e ocorrência de toxoplasmose congênita no Distrito Federal, Brasil, evidenciando a necessidade de melhorar o cuidado pré-natal no país.

O tratamento precoce da gestante com toxoplasmose aguda pode reduzir o risco de transmissão ou minimizar o comprometimento fetal, especialmente neurológico (1). Em uma coorte de crianças infectadas e tratadas no primeiro ano de vida, observou-se diminuição das sequelas visuais e melhor prognóstico. As drogas de escolha para o tratamento da gestante são a espiramicina ou a associação sulfadiazina e pirimetamina, no caso de acometimento fetal. A sulfadiazina/pirimetamina constitui o tratamento de escolha no primeiro ano de vida e tem sido associada à redução da reativação da retinocoroidite. Mas, essa medicação apresenta efeitos adversos (reações de hipersensibilidade, intolerância gastrointestinal ou depressão da medula óssea) em 20-50% das crianças tratadas por tempo prolongado (9). A neutropenia reversível é o evento mais frequente e foi observado em 31% (53/171) das crianças de uma coorte tratada em Minas Gerais(3). Considerando-se a gravidade da doença congênita e a frequência dos efeitos adversos ao tratamento, é importante identificar correta e precocemente as crianças infectadas e excluir, também precocemente, os casos não infectados, reduzindo o tratamento desnecessário.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Trata-se de estudo observacional, transversal, que constou da análise do prontuário médico das crianças com suspeita de toxoplasmose congênita atendidas em serviço de referência em infectologia pediátrica de Belo Horizonte, entre 2008-2011. O atendimento médico é realizado no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz (CTR-DIP Orestes Diniz), por profissionais infectologistas pediátricos.

Ao serem admitidas no serviço as crianças frequentemente trazem exames complementares realizados e, durante o seguimento, são submetidas a avaliações clínicas, sorologias (IgG e IgM), fundoscopia, exames de imagem do encéfalo e avaliação auditiva de acordo com a necessidade para esclarecimento diagnóstico e acompanhamento terapêutico. Quando o profissional julga necessário, trata as crianças com sulfadiazina, primetamina e ácido fólico durante o primeiro ano de vida e controla os efeitos adversos da medicação realizando hemogramas seriados. O diagnóstico da toxoplasmose congênita é confirmado pela presença de IgM no primeiro semestre de vida ou pela persistência de IgG ao final do primeiro ano.

A classificação de Lebech et al. foi adaptada para um protocolo de atendimento das crianças suspeitas de toxoplasmose congênita no serviço de referência. Alguns dos profissionais desse serviço utilizam regularmente esse protocolo, que discrimina os grupos de probabilidade diagnóstica, e toma as decisões com base nessa classificação. Nela as crianças são divididas em cinco grupos de probabilidade de diagnóstico de toxoplasmose congênita: 1- **Definitivo** – demonstração do parasita em cultura de sangue de cordão ou tecido, ou em análise histopatológica nos primeiros seis meses de vida; IgM ou IgA positiva nos primeiros seis meses de idade; ou aumento nos títulos de IgG ou sua persistente positividade aos 12 meses de idade. 2- **Provável** – cultura de tecido placentário positiva; IgM positivo entre 6-12 meses de idade; presença de retinocoroidite e/ou hidrocefalia/calcificação cerebral e infecção materna confirmada na gestação. 3- **Possível** – retinocoroidite e/ou hidrocefalia/calcificação cerebral, com ou sem presença de IgG na criança e com época de infecção materna desconhecida. 4- **Improvável** – contínuo declínio de IgG sem IgM e/ou IgA, com ou sem sinais clínicos no primeiro semestre de vida na ausência de tratamento. 5- **Não infectado**- sorologia negativa (IgM e IgG) nos primeiros 12 meses de vida, na ausência do tratamento. Os autores do presente estudo acrescentaram o grupo 6, denominado “**Não classificado**”, quando era impossível incluir as crianças nos grupos acima descritos, e modificaram o grupo 5, considerando como não infectadas as crianças que apresentavam sorologia persistentemente negativa após um a dois meses da interrupção do tratamento, caso estivessem em uso. Esse protocolo foi aplicado nas crianças do estudo em três momentos: nascimento, três meses e 12 meses de idade.

A classificação de Lebech et al. também foi aplicada às mães dessas crianças, analisando-se retrospectivamente as informações maternas contidas nos prontuários. Foram necessárias adaptações para sua utilização no estudo, assim como verificado em Porto et al (2012) (8). Considerou-se o diagnóstico materno como: 1- **Definitivo** - soroconversão (quando ambas as amostras foram colhidas após a concepção, sendo a primeira negativa para os anticorpos IgM e IgG específicos e a segunda positiva para ambos anticorpos); ou infecção congênita confirmada no filho. 2- **Provável** – soroconversão (quando a primeira amostra foi colhida até 2 meses antes da concepção); aumento significativo nos títulos de IgG e presença de IgM e/ou IgA; altos títulos de IgG, presença de IgM e/ou IgA, e início de sintomas durante a gestação: febre por período superior a 2 semanas, linfadenomegalia, redução da acuidade visual; ou altos títulos de IgG e presença de IgM e/ou IgA na segunda metade da gestação. 3- **Possível** – títulos elevados e estáveis de IgG, sem IgM, na segunda metade da gestação; ou altos títulos de IgG e presença de IgM e/ou IgA na primeira metade da gestação. 4- **Improvável** – baixos títulos e estáveis de IgG, com ou sem IgM; ou altos títulos e estáveis de IgG sem IgM, no início da gestação. 5- **Não infectado**- soronegativo (durante a gestação); ou amostra materna soropositiva antes da concepção; ou presença de IgM e/ou IgA positivo sem aparecimento de IgG. Os autores do presente estudo também acrescentaram o grupo 6, denominado “**Não classificado**”, quando era impossível incluir as gestantes nos grupos acima descritos. Essa classificação diagnóstica foi aplicada às mães das crianças estudadas em dois momentos: logo após o parto e após a realização de sorologia anti-*T.gondii* simultaneamente à criança (sorologia pareada).

Participaram da pesquisa as crianças suspeitas de toxoplasmose congênita atendidas no CTR-DIP entre 2008-2011 e que tiveram o diagnóstico confirmado ou excluído. Confirmou-se o diagnóstico quando a IgG anti-*T.gondii* persistiu positiva até 12 meses de idade. Excluiu-se a infecção quando a IgG anti-*T.gondii* mostrou-se negativa na ausência de tratamento antiparasitário ou após 1-2 meses da sua interrupção. Foram excluídas as crianças cujas mães apresentavam co-infecção pelo HIV e imunossupressão pelo uso de drogas ou doença, e aquelas em que não foi possível concluir o diagnóstico da toxoplasmose congênita. Foram estudadas as variáveis relacionadas à gestante (pré-natal; manifestações clínicas; realização de sorologias para toxoplasmose; número de exames realizados e tratamento antiparasitário) e à criança (propedêutica fetal; condições de nascimento; propedêutica pós-natal; manifestações clínicas; tratamento antiparasitário; efeitos colaterais dos medicamentos e desfecho do caso). Os dados foram coletados pelo pesquisador principal que preencheu um questionário estruturado a partir da consulta ao prontuário médico.

A observação de diferenças na abordagem das crianças com toxoplasmose congênita pelos médicos participantes do serviço de infectologia pediátrica motivou os pesquisadores a dividi-los em grupos para análise. Todos os profissionais realizavam o atendimento e tratamento de acordo com recomendações presentes na literatura científica, mas apenas alguns profissionais realizavam o atendimento utilizando um protocolo específico adaptado a partir da classificação diagnóstica de Lebech et al. e disponível no serviço. Esses dois grupos, divididos de acordo com a utilização ou não do protocolo para atendimento das crianças com toxoplasmose congênita, foram comparados quanto à decisão de tratar com antiparasitários os neonatos suspeitos de infecção congênita.

Para o banco de dados foi utilizado o *software* ACCESS<sup>®</sup> 2007 e para análise estatística o *software* SPSS<sup>®</sup> versão 17.0. Realizou-se distribuição de frequências, absolutas e relativas, média, desvio-padrão (DP) e percentis (P25, P50, P75) para descrição das variáveis clínicas e laboratoriais. Utilizou-se o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para comparar proporções quando as variáveis eram categóricas; o Teste t de Student para comparar as médias de variáveis contínuas; e o teste de Mann-Whitney para comparar medianas. Considerou-se significantes as associações com valor de  $p \leq 0,05$ .

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – parecer ETIC 047/10.

## **RESULTADOS**

Entre 2008-2011 foram atendidas no serviço de referência 280 crianças suspeitas de toxoplasmose congênita. Cinquenta e oito não preencheram os critérios para inclusão no estudo por limitações maternas (16 co-infectadas pelo HIV e uma imunossuprimida pelo uso de drogas) ou das crianças (por admissão no serviço após um ano de idade - 4 casos, ou por ter sido impossível a confirmação ou exclusão do diagnóstico - 37 crianças). Dentre essas últimas, a não confirmação do diagnóstico se deveu principalmente à alta do serviço com sorologia específica (IgG) ainda indeterminada. Participaram do estudo 222 binômios mãe/filho.

Como a classificação da criança ao nascimento está associada ao perfil sorológico de suas mães na gestação, foram analisados os dados maternos registrados no prontuário médico da criança, habitualmente obtidos no cartão da gestante ou informados pelas mães durante a consulta médica. Em relação à co-infecção materna, 16 estavam infectadas pelo HIV, uma pelo vírus da hepatite B e duas apresentavam sífilis. Os filhos dessas mulheres não nasceram infectados para essas doenças.

As mães das crianças incluídas nesse estudo apresentavam em média 25,17 (DP=7,0) anos de idade, 2,1 (DP=1,4) gestações e 0,2 (DP=0,5) abortos. As mães das crianças infectadas apresentaram idade média menor do que as mães das não infectadas (Teste Mann-Whitney;  $p = 0,058$ ).

O número médio de consultas pré-natais realizadas pelas mães dessas crianças foi 7,6 (DP=3,1), com mediana igual a 8,0, e 2,1 (DP=2,0) testes para toxoplasmose (IgM e IgG), com mediana igual a 1,2 testes sorológicos durante o pré-natal. Na figura 1 pode ser observado que as mulheres que realizaram um número menor de consultas durante o pré-natal realizaram um número menor de testes para toxoplasmose. Houve diferença significativa entre as medianas do número de consultas de acordo com a solicitação de 0-1 testes em comparação a três ou mais testes (Teste Mann-Whitney; valor  $p = 0,05$ ).

Entra figura 1

Entre as mães das crianças estudadas, 69,1% (139/201) apresentaram IgM positivo em algum dos exames realizados e na maioria (70,5% - 98/139) esse exame foi positivo no primeiro exame realizado. Em vinte e um casos não foi solicitado nenhuma sorologia para toxoplasmose no pré-natal e em sete (33,3%) dessas crianças ocorreu transmissão vertical. Soroconversão foi identificada em 23 gestantes. Três gestantes, imunocompetentes, apresentaram redução da acuidade visual durante a gravidez, duas no segundo trimestre e uma no terceiro, sendo que apenas a última apresentou IgM anti-*T.gondii* positiva na gestação e relatava episódio ocular semelhante três anos antes da atual gravidez. As três gestantes utilizaram medicação

antiparasitária por períodos variáveis e seus filhos não foram infectados.

O teste de avidéz para IgG foi realizado em 30 casos e em 29 observou-se alta avidéz e nenhum recém-nascido infectado. Uma gestante apresentou teste de avidéz com resultado indeterminado (<40%) no 7º mês de gestação e seu filho foi infectado. Considerando-se a classificação diagnóstica da mãe no momento do parto, observou-se que o teste de Avidéz de IgG foi solicitado: em 5/23 (21,7%; IC95% 8,4-41,8) gestantes com diagnóstico definitivo, 6/17 (35,3%; IC95% 15,7-59,5) daquelas com diagnóstico provável, 12/18 (66,7%; IC95% 43,1-85,2) daquelas com diagnóstico possível, 7/21 (33,3%; IC95% 15,9-55,1) daquelas com diagnóstico improvável e 24/136 (17,6; IC95% 11,9-24,7) das gestantes não classificadas.

A pesquisa do DNA do parasita através da técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) no líquido amniótico foi realizada em seis gestantes, três com diagnóstico definitivo na gestação e três não classificadas. O resultado foi positivo em um dos seis casos e a criança nasceu com toxoplasmose congênita.

Não foi possível aplicar a classificação diagnóstica em grande número de mães das crianças, devido à realização de apenas um teste sorológico na gestação. A repetição da sorologia materna após o parto, concomitantemente à sorologia do recém-nascido (sorologia pareada), permitiu a classificação pela presença do segundo teste sorológico (Tab. 1), embora os intervalos de tempo entre as coletas das amostras de sangue fossem variados e muitas vezes longos. A realização da sorologia pareada contribuiu para a redução do número de gestantes com diagnóstico não classificado, embora essa diferença não tenha sido significativa ( $p=0,06$ ).

#### Entra tabela 1

Dentre as 140 mães que apresentavam a idade gestacional estimada de aquisição da infecção pelo *T. gondii* registrada no prontuário, na maioria (55%) a época estimada foi no primeiro trimestre de gestação, seguido do segundo (33%) e terceiro trimestre (12%).



O tratamento antiparasitário foi oferecido durante a gestação para 119 mães, sendo utilizado apenas espiramicina em 105 (88%) e a associação de sulfadiazina e pirimetamina intercalada ou não com espiramicina em 14 (12%). Dentre os filhos das mulheres que utilizaram apenas espiramicina, nove (8,6%) nasceram infectados, enquanto quatro (28,6%) nasceram infectados dentre os 14 filhos de mulheres que utilizaram a associação da sulfadiazina com pirimetamina. Considerando-se o total das mães que receberam tratamento pré-natal, o intervalo médio decorrido entre o resultado positivo do primeiro exame realizado no pré-natal e o início do tratamento foi igual a 40 dias (DP=37,6), com mediana igual a 34 dias. Não houve diferença significativa no uso da medicação entre as várias categorias de infecção materna de acordo com o protocolo de classificação diagnóstica, nem no intervalo de tempo médio decorrido entre o resultado de exame positivo e o início da terapêutica específica.

Dentre as 23 gestantes classificadas com diagnóstico definitivo no parto, apenas 11 receberam tratamento e somente 6 não transmitiram toxoplasmose a seus filhos.

Dentre as 222 crianças avaliadas ao nascimento, 142 (64%) foram incluídas no grupo das não classificadas (Fig.2). Houve diminuição da proporção desse grupo aos três meses de idade. As crianças classificadas como diagnóstico definitivo (25/80) e provável (6/80) ao nascimento mantiveram essa classificação e confirmaram o diagnóstico ao final de um ano de idade. Dentre as classificadas como infecção possível (16/80), a infecção congênita foi confirmada em uma aos três meses e em 10 ao final de um ano de vida. Não houve nenhuma criança infectada entre aquelas classificadas com diagnóstico improvável. Mas, duas crianças estavam infectadas entre as não classificadas e esse diagnóstico foi confirmado ao final do primeiro ano de vida.

Entra figura 2

Os motivos do encaminhamento das crianças participantes nesse estudo para atendimento no serviço de referência foram: positividade do IgM materno na gestação; manifestações clínicas

maternas; IgM e/ou IgA positiva na criança ao nascimento; manifestações clínicas nas crianças. Observou-se nas crianças em ordem decrescente de frequência: hepatoesplenomegalia, hidrocefalia, estrabismo, microftalmia e icterícia colestática.

A prevalência da toxoplasmose congênita entre as crianças suspeitas atendidas no ambulatório de infectologia – CTR-DIP, no período de 2008-11, foi de 19,8% (44/222). Essas crianças nasceram em boas condições, com as seguintes avaliações médias: idade gestacional igual a 38,0 semanas (DP=2,3), peso igual a 2931,0g (DP=518,0), comprimento igual a 47,7cm (DP=3,0), perímetro cefálico igual a 33,5cm (DP=2,0) e nota de Apgar no 5º minuto igual a 9 (DP=0,9). Não houve diferença significativa nesses parâmetros entre os grupos das crianças com infecção confirmada e excluída. As crianças infectadas apresentaram grande proporção de retinocoroidite (84,1%) e hidrocefalia e/ou calcificação (77,3%). No ambulatório, para esclarecimento diagnóstico e tratamento, as crianças realizaram em média 3,7 (DP=1,7) exames sorológicos para investigar toxoplasmose. Não houve diferença significativa entre o número de exames sorológicos realizados pelas crianças infectadas em comparação com as não infectadas ( $p=0,3$ ). O tempo necessário para o clareamento dos anticorpos maternos nas crianças suspeitas, mas não infectadas, foi em média igual a 33,9 semanas (DP=23,3), com mediana igual a 31 semanas. Nas crianças infectadas, a idade média da confirmação da infecção foi igual a 12,3 semanas (DP=15,2), com mediana igual a 6 semanas.

Durante o esclarecimento diagnóstico foram realizados outros exames complementares: fundoscopia (203/222), exames de imagem do sistema nervoso central (USTF - 99/222; TCC - 53/222; Radiografias de crânio - 149/222) e exame de líquido cefalorraquidiano (73/222). Comparou-se o número de exames complementares realizados entre as crianças com toxoplasmose congênita e aquelas com diagnóstico excluído no seguimento. Na figura 3 pode ser observado que a radiografia simples de crânio foi mais solicitada entre as crianças com infecção congênita excluída, enquanto a TCC e o exame de líquido foram mais solicitados entre as crianças infectadas. Interessante observar que não houve diferença entre o número de fundoscopias e USTF solicitadas nos dois grupos. Entre as 44 crianças infectadas, 37 (84,1%) apresentaram comprometimento ocular, 34 (77,3%) apresentaram calcificações e/ou dilatação ventricular e somente 4 permaneceram assintomáticas no período de acompanhamento. Nesse estudo observou-se comprometimento grave de 91% das crianças infectadas.

## Entra figura 3

O tratamento foi prescrito para todas as crianças com diagnóstico definitivo ou provável da infecção e também para algumas com diagnóstico possível e não classificadas. As crianças com diagnóstico definitivo utilizaram a medicação durante 12 meses. Foram tratadas 135 crianças e em 91(67,4%) delas o diagnóstico de toxoplasmose congênita foi excluído. Nessas últimas, a medicação antiparasitária foi utilizada durante um período médio igual a 26 semanas (DP= 56,0) e mediana igual a 18 semanas (P25=11,0, P50=18,0; P75=25,0). Não se observou toxoplasmose congênita em nenhuma das crianças que não recebeu medicação antiparasitária.

Os efeitos adversos da medicação foram monitorados nas 44 crianças infectadas, sendo realizados em média 4 hemogramas por criança. Naquelas não infectadas, foram realizados hemogramas em 68 crianças dentre as 91 em que o diagnóstico não foi confirmado, com um número médio igual a 2,2 exames por paciente. Considerando-se as 135 crianças que receberam a medicação, observou-se neutropenia em 28 (21%), a medicação foi interrompida em três casos e a infecção excluída nos três.

Para avaliar a contribuição da classificação diagnóstica na decisão de tratar ou não as crianças suspeitas de toxoplasmose congênita atendidas em um serviço de referência, os autores analisaram os profissionais atuantes nesse serviço de acordo com o preenchimento rotineiro do protocolo de classificação diagnóstica. Foi possível dividi-los em dois grupos: grupo 1 não utilizou o protocolo e grupo 2 o utilizou. Observou-se que os dois grupos não deixaram de tratar nenhuma das crianças com infecção confirmada, mas o grupo 2 submeteu um número menor de crianças não infectadas ao uso das drogas antiparasitárias ( $p < 0,001$ ), como mostra a figura 4. Não houve diferença significativa na classificação das crianças tratadas, e não infectadas, quando foram comparadas as proporções ao nascimento e três meses de idade no mesmo grupo de profissionais. Observou-se maior redução do número de crianças tratadas entre as não infectadas e classificadas como improváveis no grupo 2 comparado ao grupo 1, mas a diferença não foi significativa ( $p = 0,287$ ).

Entra a figura 4

## DISCUSSÃO

A toxoplasmose na gestação gera grande ansiedade na família e no profissional responsável, pois o diagnóstico implica em estimar o risco de infecção fetal e decidir sobre a pertinência de tratar ou não o binômio mãe/filho. A evolução da resposta humoral na toxoplasmose e a parasitemia fugaz dificultam a distinção entre infecção aguda e crônica, tornando o diagnóstico precoce do binômio um desafio. No presente estudo, todos os profissionais diagnosticaram e trataram todas as crianças infectadas. Entretanto, a utilização do protocolo de classificação diagnóstica contribuiu para redução do uso de antiparasitários nas crianças não infectadas.

No estudo foi identificada a menor idade das mães das crianças infectadas. Esse achado se justifica pelo comportamento da parasitose nos países tropicais, onde a infecção humana se inicia na infância, aumenta com a idade até a vida adulta, e está associada, principalmente, à ingestão de oocistos dos parasitos presentes no ambiente. Nessas regiões, as gestantes mais jovens apresentam maior risco de adquirir a infecção, pelo maior número de suscetíveis e hábitos de vida que favorecem a exposição ao parasito. Em relação ao número de consultas realizadas no pré-natal, os achados do presente estudo estão em acordo com resultados obtidos em 2011, na região metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, mostrando que cerca de 70% dos nascidos vivos eram filhos de mulheres com sete ou mais consultas de pré-natal, número considerado adequado pelo Ministério de Saúde do Brasil (MS) (11).

Na população estudada, o número de testes sorológicos realizados para identificar anticorpos anti-*T. gondii* na gestação foi pequeno (média = 2,1) e reforçou os achados de Carellos et al (3) em Belo Horizonte (média = 1,7), sugerindo a necessidade de avanços na qualidade da assistência pré-natal. Um número maior de consultas esteve associado à realização de maior número de testes na gestação (Figura 1), em acordo com outro estudo regional (3). O número reduzido de exames no pré-natal dificultou o diagnóstico da infecção aguda no binômio mãe/filho e a aplicação do protocolo de classificação diagnóstica. Não foi possível classificar 61% (136/222) das gestantes devido à realização de apenas um teste sorológico no pré-natal, semelhante aos resultados

encontrados por Porto et al. em Brasília, onde não foram classificadas 61,3% das gestantes (8). Países que realizam a triagem pré-natal em intervalos repetidos e regulares conseguem classificar todas as gestantes. Nas regiões em que isso não ocorre e a maioria das gestantes não é classificada, a repetição da sorologia materna após o parto, concomitantemente à sorologia do recém-nascido (sorologia pareada), contribui para redução do número de casos não classificados. Quando a mãe não investiga a toxoplasmose adequadamente no pré-natal, a sorologia materna no parto e a triagem neonatal são úteis na identificação das crianças infectadas.

Observou-se heterogeneidade dos intervalos de coleta dos testes para toxoplasmose no pré-natal, impossibilitando precisar a idade gestacional da infecção materna, mesmo quando realizados dois ou mais testes. Encontrou-se IgM anti-*T.gondii* positiva no primeiro exame sérico em 60,7% dos casos. Como esses anticorpos podem ser detectados por mais de um ano após a infecção aguda (1), o teste de avidéz de IgG pode contribuir para estimar o momento da infecção materna. Nesse estudo o teste de avidéz foi realizado em poucos casos e não contribuiu para estimar a idade gestacional da infecção materna, provavelmente por ter sido realizado tardiamente, em média no segundo trimestre da gestação.

Algumas gestantes com sorologia negativa (IgM, IgG) apresentaram resultado positivo isoladamente para IgG no segundo exame realizado na gestação. Esse achado não caracteriza soroconversão e pode estar associado a reações falso-negativas para IgG devido à qualidade do teste utilizado ou a infecções crônicas de longa data, com títulos muito baixos de anticorpos IgG que podem ser indetectáveis em uma amostra e detectáveis em outra (1). Sabe-se que a IgM está quase sempre presente na infecção aguda e sua ausência representa, para os estudiosos, evidência de que a infecção ocorreu meses ou anos antes da gestação, exceto para as mulheres imunossuprimidas (1). No presente estudo, a não detecção de crianças infectadas nessas mulheres está em acordo com a hipótese de infecção crônica.

A pesquisa do DNA do parasito pela PCR no líquido amniótico pode contribuir muito no diagnóstico da infecção fetal. Embora seja um método invasivo, a taxa de perda fetal é baixa (0,13-1,0%)(12). No presente estudo, esse teste foi realizado em seis casos e positivo em um. O diagnóstico de toxoplasmose congênita foi confirmado nessa criança e excluído nas outras cinco

em que o PCR foi negativo, em acordo com pesquisadores que consideram alta a probabilidade de toxoplasmose congênita quando PCR é positivo (13). No entanto, o sistema de saúde público, no qual a população estudada está inserida, não possui um fluxo bem estabelecido para realização desse exame.

Nesse estudo, o intervalo de tempo (média=40 dias) entre o primeiro teste com resultado positivo e o início do tratamento materno foi longo, superior a três semanas, período associado a alguma evidência de redução da transmissão vertical da toxoplasmose(14). Na população estudada não foi possível avaliar o tratamento da toxoplasmose devido à indeterminação da idade gestacional da infecção materna. Observou-se o uso predominante da espiramicina nessas gestantes (105/120). Embora a eficácia dessa droga na prevenção da toxoplasmose congênita esteja, ainda, em discussão, recomenda-se seu uso nos casos de infecção aguda, suspeita ou confirmada, adquirida nas primeiras 18 semanas de gestação. Após essa idade gestacional, vários estudiosos recomendam tratar a gestante com a associação de sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico, principalmente nas infecções ocorridas no terceiro trimestre da gravidez. Essa associação foi muito pouco utilizada nessa amostra, principalmente pela indefinição da infecção fetal. A proporção de filho infectado foi maior entre as mulheres que utilizaram sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico na gestação, provavelmente por viés de seleção da amostra, pois essa medicação é prescrita principalmente nos casos de infecção fetal confirmada ou muito provável.

As crianças estudadas nasceram em boas condições clínicas. Não houve diferença significativa entre as infectadas e não infectadas quanto à idade gestacional de nascimento, peso, perímetro cefálico e nota de Apgar no 5º minuto, concordante com achados de que 80% das crianças infectadas nascem assintomáticas (15). A toxoplasmose tem sido associada à prematuridade, principalmente nos casos de doença clínica neonatal, mas evidências de associação com baixo peso de nascimento são escassas(10). Os sinais de gravidade (oftalmológicos e neurológicos) foram mais frequentes (93%) na população estudada comparada a crianças do hemisfério norte (80%) (18). Destaca-se, no presente estudo, a elevada proporção de comprometimento neurológico (77,3%), mesmo comparado a outros resultados obtidos na mesma região (28%) (10). Isso se deve provavelmente a um viés de seleção, visto que essa população foi encaminhada a um centro de referência no atendimento desses casos. Em relação ao comprometimento ocular,

observou-se elevada prevalência de retinocoroidite (84,1%) nas crianças estudadas, em acordo com achados brasileiros (67%-95%) na toxoplasmose congênita (17). Na Europa a prevalência de lesão ocular é muito mais baixa (18%) (17). Alguns autores associam a maior gravidade dos casos brasileiros à presença de cepas mais patogênicas do parasito. Mas também são importantes o tamanho do inóculo parasitário, predomínio da infecção por oocistos e suscetibilidade do hospedeiro.

O uso da classificação diagnóstica nas crianças estudadas não permitiu classificar a maioria (64%) ao nascimento, principalmente pela indisponibilidade dos exames de imagem e testes sorológicos nos primeiros dias a semanas de vida e pela indefinição da idade gestacional da infecção materna. Aos três meses de vida muitas crianças não foram classificadas devido ao uso de terapia antiparasitária, que pode interferir na queda de anticorpos IgG (1). A indefinição diagnóstica motivou a repetição de exames sorológicos e outros exames complementares.

A maior dificuldade observada na abordagem das crianças suspeitas foi em relação aos casos classificados como “possíveis”. Nessa categoria estão crianças com retinocoroidite e/ou hidrocefalia/calcificação cerebral e época de infecção materna indefinida, refletindo, mais uma vez, o reduzido número de exames no pré-natal. A maioria das crianças infectadas desse grupo confirmou o diagnóstico apenas ao final do primeiro ano de vida. As crianças classificadas ao nascimento e aos três meses como “improvável” excluíram a infecção pelo *T. gondii* aos 12 meses de idade. A realização da sorologia simultânea com a mãe, logo após o nascimento, contribuiu para redução do número de crianças não classificadas ao final de três meses de seguimento, possibilitando a decisão de tratar um número menor de crianças suspeitas. Observaram-se dois casos de toxoplasmose congênita entre as crianças não classificadas. Essas crianças, assintomáticas ao nascimento, apresentavam sorologia para toxoplasmose IgG positivo e IgM negativo, e não foi possível classificar suas mães. Uma iniciou tratamento na maternidade devido a positividade do IgM materno e o medicamento foi mantido no ambulatório devido ao título elevado de IgG na primeira sorologia. A outra criança iniciou tratamento aos 4 meses de vida devido à persistência de títulos estáveis de IgG. Como a classificação de Lebech et al. não avalia a probabilidade de infecção nas crianças assintomáticas que apresentam apenas IgG positiva e estão em tratamento antiparasitário, é importante buscar evidências da infecção nos exames complementares antes de iniciar a medicação. Outras duas crianças assintomáticas foram

identificadas dentre as infectadas, mas ambas apresentaram IgM anti- *T. gondii* positiva na primeira sorologia realizada, confirmando o diagnóstico. Essas situações não foram descritas dentre os infectados classificados por Stronati et al (6), possivelmente pela disponibilidade do diagnóstico materno ou pela forma de publicação dos seus resultados - carta ao editor - e impossibilidade de detalhar as informações sobre o pré-natal ou características das crianças.

As dificuldades no diagnóstico sorológico impõem a associação dos exames complementares na avaliação da infecção congênita. No presente estudo observou-se que o USTF foi solicitado em menor proporção de crianças do que a radiografia de crânio, mas muitas dessas crianças foram admitidas no serviço com esse último exame realizado. A radiografia de crânio foi muito solicitada entre as crianças com infecção congênita excluída (Figura 3), o que pode ser atribuído ao seu baixo custo e fácil acesso em unidades de atenção à saúde de menor complexidade. Mas, sua menor sensibilidade para identificar calcificações cerebrais torna necessário a realização de outros exames de imagem e o USTF apresenta-se como exame de escolha por sua boa concordância com a TCC para o diagnóstico do comprometimento neurológico na toxoplasmose congênita. Tem a vantagem adicional de ser isento de radiação, embora sua acurácia dependa do examinador. Quando comparado o número de exames realizados entre as crianças com infecção confirmada e excluída, observou-se que exames invasivos (punção líquórica) ou de maior custo (tomografia) foram solicitados com maior frequência entre as infectadas, refletindo o uso de critérios mais rigorosos de diagnóstico para sua solicitação. Não houve diferença significativa entre o número de fundoscopias realizadas nos dois grupos de crianças, provavelmente pela dificuldade de definição diagnóstica e prevalência elevada do comprometimento ocular na região.

A associação sulfadiazina/pirimetamina/ácido fólico foi prescrita para tratar a toxoplasmose congênita em todas as crianças classificadas com diagnóstico definitivo ou provável e também para algumas com diagnóstico possível e não classificadas. Essa decisão resultou no tratamento de todas as infectadas, mas também de 91 não infectadas. Observou-se neutropenia reversível em 21% dos casos tratados. Como o controle hematológico realizado no seguimento das crianças foi heterogêneo, não foi possível compará-lo com outros estudos regionais.

Em relação à diferença na tomada de decisão de tratar as crianças suspeitas de toxoplasmose



congenita entre os médicos do serviço de referencia, observou-se que a utilização da classificação diagnóstica na abordagem dessas crianças diminuiu o número das não classificadas, identificou aquelas com diagnóstico improvável e diminuiu o número de crianças não infectadas submetidas a tratamento (Figura 4). Contudo, a não existência de programas organizados de pré-natal dificultaram o diagnóstico neonatal e levaram ao tratamento indevido de muitas crianças, com ônus econômico e social para o estado e municípios.

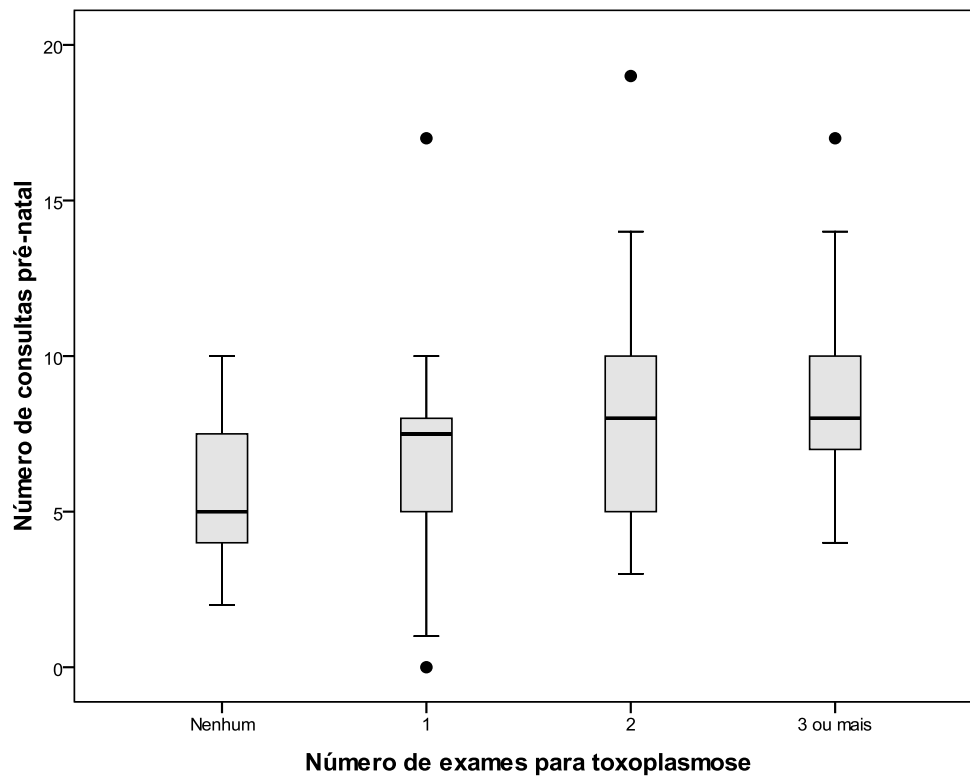
## CONCLUSÃO

- 1- A maioria das crianças nasceu assintomática e as infectadas apresentaram proporção elevada de comprometimento oftalmológico e neurológico.
- 2- Os métodos habituais de diagnóstico permitiram o tratamento de todas as crianças infectadas.
- 3- A aplicação do protocolo de classificação diagnóstica reduziu uso de medicação antiparasitária nas crianças não infectadas.
- 4- Há necessidade de avanços na qualidade da atenção pré-natal.

## BIBLIOGRAFIA

1. Remington JS MR, Wilson CB, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS KJ, editors, editor. Infectious disease of the fetus and newborn infant. 6ª ed. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 918-1041.
2. Vasconcelos-Santos DV, Azevedo DOM, Campos WR, Oréfica F, Queiroz-Andrade GM, Carellos ÉVM, et al. Congenital Toxoplasmosis in Southeastern Brazil: Results of Early Ophthalmologic Examination of a Large Cohort of Neonates. *Ophthalmology* 2009; 116: 2199-205.
3. Carellos EV, Andrade GM, Aguiar RA. [Evaluation of prenatal screening for toxoplasmosis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil: a cross-sectional study of postpartum women in two maternity hospitals]. *Cad Saude Publica*. 2008; 24(2): 391-401.
4. Gilbert RE, Thalib L, Tan HK, Paul M, Wallon M, Petersen E, et al. Screening for congenital toxoplasmosis: accuracy of immunoglobulin M and immunoglobulin A tests after birth. *J Med Screen*. 2007; 14(1): 8-13.
5. Lebech M, Joynson DH, Seitz HM, Thulliez P, Gilbert RE, Dutton GN, et al. Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996; 15(10): 799-805.

6. Stronati M, Bollani L, Viganò C, Lanzarini P, Rondini G. Application and evaluation of a classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998; 17(1): 67-8.
7. Zotti C, Charrier L, Giacomuzzi M, Moiraghi Ruggenini A, Mombrò M, Fabris C, et al. Use of IgG Avidity test in case definitions of toxoplasmosis in pregnancy. *New Microbiol*. 2004; 27(1): 17-20.
8. Campello Porto L, Duarte EC. Association between the risk of congenital toxoplasmosis and the classification of toxoplasmosis in pregnant women and prenatal treatment in Brazil, 1994-2009. *Int J Infect Dis*. 2012; 16(7): e480-6.
9. Daveluy A, Haramburu F, Bricout H, Di Constanzo S, FourrieiA, Tan HK, et al. Review of data related to side effects of drugs used in congenital toxoplasmosis [Unpublished report]. Bordeaux (France): The Eurotoxo Group, 2005.
10. Andrade G. Triagem neonatal como estratégia para o diagnóstico e tratamento precoces da toxoplasmose congênita em Belo Horizonte, Minas Gerais. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais; 2008.
11. Estratégias EdP. Caderno de Indicadores: Indicadores para gestão da cidadania. Belo Horizonte: Governo de Minas Gerais; 2012. Disponível em <<http://numeros.mg.gov.br/wp-content/themes/twentyten/download/SEGOV-CADERNO-INDICADORES-2012-WEB2.pdf>>. Acesso em 20 dez. 2012.
12. Odibo AO, Gray DL, Dicke JM, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Revisiting the fetal loss rate after second-trimester genetic amniocentesis: a single center's 16-year experience. *Obstet Gynecol*. 2008; 111(3): 589-95.
13. Rabilloud M, Wallon M, Peyron F. In utero and at birth diagnosis of congenital toxoplasmosis: use of likelihood ratios for clinical management. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29(5): 421-5.
14. Gilbert R. Treatment for congenital toxoplasmosis: finding out what works. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009; 104(2): 305-11.
15. Sáfadi MA, Berezin EN, Farhat CK, Carvalho ES. Clinical presentation and follow up of children with congenital toxoplasmosis in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2003; 7(5): 325-31.
16. Olariu TR, Remington JS, McLeod R, Alam A, Montoya JG. Severe congenital toxoplasmosis in the United States: clinical and serologic findings in untreated infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(12): 1056-61.
17. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, Bahia-Oliveira LM, Tan HK, Wallon M, et al. Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008; 2(8): e277.



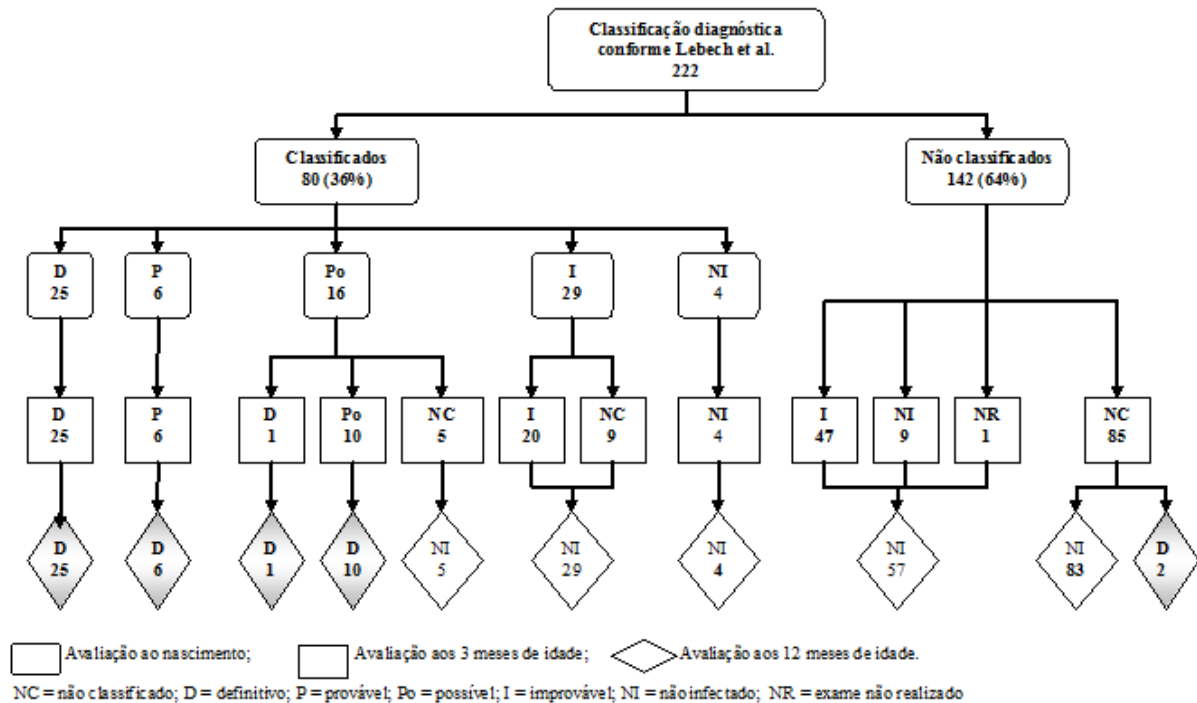
Teste de Mann-Whitney:  $p=0,005$  entre 0 e 3 exames;  $p=0,05$  entre 1 e 3 exames

**Figura 1** – Número de exames para toxoplasmose realizados durante o pré-natal, de acordo com o número de consultas realizadas pelas mães de 222 crianças suspeitas de toxoplasmose congênita atendidas no ambulatório do CTR no período de 2008-2011.

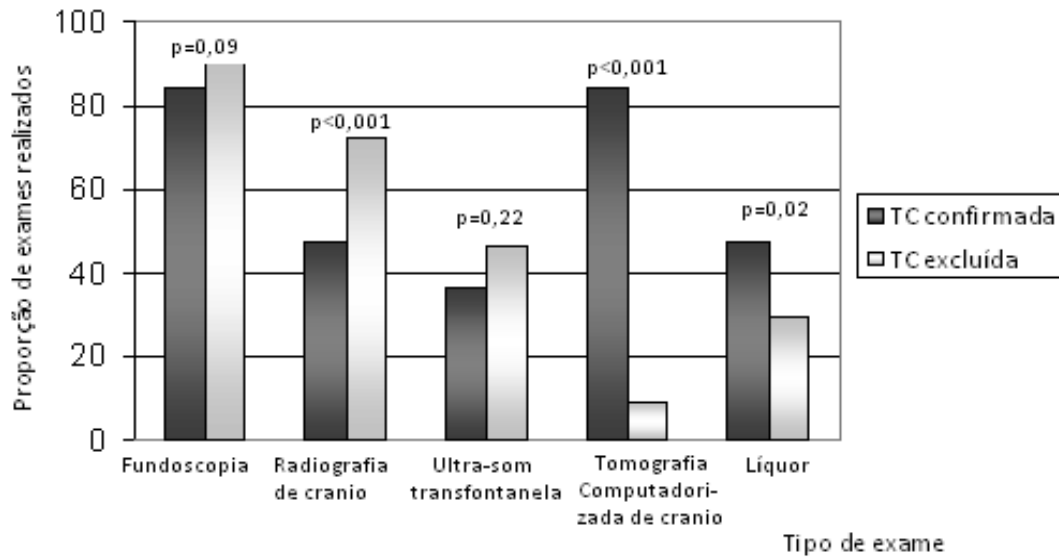
**Tabela 1.** Diagnóstico da toxoplasmose congênita de acordo com a categoria de infecção materna na gestação, avaliada no parto e após repetição da sorologia no mesmo momento da criança (sorologia pareada), em população atendida no ambulatório de infectologia pediátrica no CTR-DIP Orestes Diniz no período de 2008-11.

Variáveis	Casos de toxoplasmose congênita	n	%	Intervalo de Confiança 95%
Classificação diagnóstica no parto (n = 222)				
Definitivo	17	23	73,9	53,4 - 88,7
Provável	2	17	11,8	2,0 - 33,7
Possível	0	18	0	-
Improvável	0	21	0	-
Descartado	0	07	0	-
Não classificado	25	136	18,4*	12,5 - 25,6
Classificação diagnóstica após sorologia pareada (n =157)				
Definitivo	15	18	83,3	0,8 - 2,3
Provável	4	30	13,3	0,4 - 2,0
Possível	0	23	0	-
Improvável	0	15	0	-
Descartado	0	09	0	-
Não classificado	5	62	8,1*	4,1 - 4,9

\* Qui-quadrado,  $p=0,005$



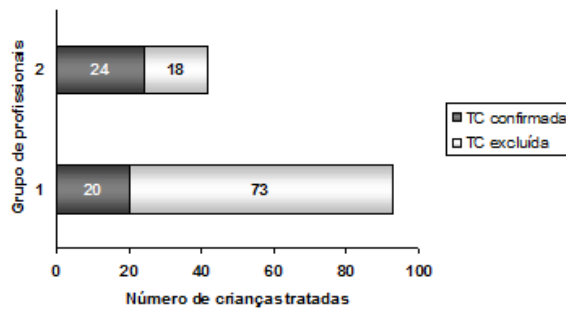
**Figura 2** – Distribuição de 222 crianças suspeitas de toxoplasmose congênita atendidas em serviço de referência em Belo Horizonte e classificadas em categorias, conforme Lebech et al, em três momentos: ao nascimento, aos três meses de idade e ao final do primeiro ano de vida, 2008 a 2011.



**Figura 3** - Comparação entre a proporção de exames realizados em dois grupos de crianças suspeitas de toxoplasmose congênita acompanhadas em serviço de referência, Belo Horizonte, 2008 a 2011.

TC: Toxoplasmose congênita

Teste Qui-quadrado



Qui-quadrado = 15,14;  $p < 0,001$

Grupo 1 - Profissionais que não utilizaram o protocolo de classificação diagnóstica

Grupo 2 - Profissionais que utilizaram o protocolo de classificação diagnóstica

TC - Toxoplasmose congênita

Classificação das crianças submetidas a tratamento e não infectadas	Profissionais que não utilizaram o protocolo de classificação diagnóstica Grupo 1 n=73		Profissionais que utilizaram o protocolo de classificação diagnóstica Grupo 2 n=18	
	Nascimento (%)	3 meses de idade* (%)	Nascimento (%)	3 meses de idade (%)
Possível	4 (5,5)	1 (1,4)	1 (5,6)	
Improvável	13 (17,8)	14 (19,2)**	3 (16,7)	1 (5,6)**
Não classificado	56 (76,7)	51 (69,9)	14 (77,8)	17 (94,4)
Não infectado	-	6 (8,2)		
Total	73 (100)	72 (98,6)	18 (100)	18 (100)

\*Uma criança não pode ser classificada aos 3 meses

\*\* Teste de Fisher;  $p=0,287$

**Figura 4** – Comparação entre dois grupos de profissionais, atuando de forma independente em um centro de referência para atendimento de infecção congênita, em relação à utilização do protocolo de classificação diagnóstica na decisão de tratar com antiparasitários os neonatos suspeitos de infecção congênita, Belo Horizonte, 2008 a 2011.

## **6.2-Artigo 2**

Esse artigo será submetido ao periódico – *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*.



**ARTIGO ORIGINAL****INCIDÊNCIA DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA EM COORTE DE FILHOS DE MÃES INFECTADAS PELO HIV EM BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS.**

Flávia Alves Campos<sup>1</sup>, Gláucia Manzan Queiroz de Andrade<sup>2\*</sup>, Antônio de Pádua Santos Lanna<sup>3</sup>, Bruno Freitas Lage<sup>3</sup>, Maria Vitória Mourão Assumpção<sup>4</sup>, Jorge Andrade Pinto<sup>5</sup>.

1 Mestranda. Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Minas Gerais. Pediatra do Hospital Infantil João Paulo II- FHEMIG, MG, Brasil.

2 Professor Adjunto, Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, MG, Brasil.

3 Médico. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, MG, Brasil.

4 Mestre. Pediatra Infectologista do Hospital Infantil João Paulo II- FHEMIG, MG, Brasil.

5 Professor Titular, Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina, Coordenador do Serviço de Imunologia Pediátrica do Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, MG, Brasil.

\* Corresponding author at: Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Pediatria, Av. Alfredo Balena, 190, B. Santa Efigênia, 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil. E-mail address: qandrade.bh@terra.com.br (G.M.Q Andrade).

## Resumo

**Introdução:** A escassez de estudos sobre toxoplasmose congênita em filhos de mães co-infectadas HIV/*T.gondii* e existência de serviço de referência para atendimento de crianças expostas a essas infecções em Belo Horizonte (BH), motivaram o estudo. **Objetivo:** Avaliar aspectos clínicos do binômio mãe/filho associados à transmissão vertical da toxoplasmose em gestantes co-infectadas pelo HIV. **Método:** Estudo descritivo de crianças expostas verticalmente ao HIV, com toxoplasmose congênita, atendidas em serviço de referência (coorte/BH). Foram avaliadas variáveis clínicas pré e pós-natais do binômio mãe/filho. Foi conduzida revisão bibliográfica sem restrição. **Resultados:** Foram identificados 10 casos de toxoplasmose congênita entre 2007 lactentes expostos verticalmente ao HIV atendidos no período de 1998 a 2011 (incidência: 0,5%, IC95%: 0.24-0.91). Na revisão bibliográfica, foram recuperados 22 casos em 17 artigos, sendo quatro estudos longitudinais. No Brasil, recuperaram-se quatro publicações referentes a seis casos. Metade dos casos relatados na literatura das crianças com toxoplasmose congênita filhas de mães co-infectadas são brasileiras, sendo 1/3 provenientes da coorte/BH. Na comparação entre binômios mãe/filho identificados no Brasil e em outros países, observou-se que casos brasileiros ocorreram, principalmente, na era pós-HAART ( $p=0,002$ ) e apresentaram menor taxa de óbito ( $p=0,003$ ) que as oriundas de outros países. Na coorte/BH, a infecção pelo HIV foi identificada principalmente na gestação; observou-se transmissão vertical do *T.gondii* em gestantes com  $CD4^+ > 500$  células/mm<sup>3</sup> e com toxoplasmose latente. As crianças da coorte/BH apresentaram alta ocorrência de comprometimento ocular (87,5%) e cerebral (70,0%). **Conclusão:** O risco de transmissão vertical do *T.gondii* nas mulheres infectadas pelo HIV é baixo e é associado à imunossupressão e elevada carga viral materna. Entretanto, o achado de toxoplasmose congênita em filhos de mulheres infectadas pelo HIV com toxoplasmose latente e contagem de linfócitos  $CD4^+$  nos limites da normalidade reforça a necessidade de investigação e seguimento desses casos.

Palavras chaves: Toxoplasmose congênita; HIV; coinfeção

## Summary

**Introduction:** This study was motivated by the lack of studies on congenital toxoplasmosis in children of mothers co-infected with HIV/*T.gondii* and the existence of an outpatient reference clinic for children exposed to these infections in Belo Horizonte (BH). **Objective:** Evaluate aspects of the mother/child duo associated to the vertical transmission of toxoplasmosis in pregnant women co-infected with HIV. **Method:** Descriptive study of children vertically exposed to HIV, with congenital toxoplasmosis, seen in a reference clinic (cohort/BH). Prenatal and Post-natal variables for mother/child duo were evaluated. Unrestricted review of the literature was performed. **Results:** Among 2007 infants vertically exposed to HIV seen in the period from 1998 to 2011, 10 cases of congenital toxoplasmosis were identified (incidence: 0,5%, 95%IC: 0.24-0.91). Review of the literature uncovered 22 cases in 17 articles, four of them longitudinal studies.

In Brazil, four publications referring to six cases were found. Half of the children with congenital toxoplasmosis, offspring of co-infected mothers, are Brazilian, one third of these being from the cohort/BH. In the comparison between mother/child duos identified in Brazil and other countries, it was observed that Brazilian cases occurred mainly in the post-HAART era ( $p=0,002$ ) and presented lower death rate ( $p=0,003$ ) than those from other countries. In the cohort/BH, the HIV infection was identified mainly during gestation; *T. gondii* vertical transmission was observed in pregnant women with  $CD4^+ > 500$  cells/mm<sup>3</sup> and latent toxoplasmosis. The children from cohort/BH present high occurrence of ocular lesions (87,5%) and cerebral involvement (70%). **Conclusions:** Studies suggest that the risk of vertical transmission of *T. gondii* in women infected by HIV is low and associated to immunosuppression and elevated viral load in mothers. However, congenital toxoplasmosis in offspring of mothers infected by HIV with latent toxoplasmosis and  $CD4^+$  within normal limits underscores the need for careful follow-up in these cases.

Key-words: Congenital toxoplasmosis; HIV; coinfection

## Introdução

A infecção pelo *Toxoplasma gondii* ocorre em todo o mundo e prevalece em países tropicais, na dependência do clima, população de felinos e hábitos de vida da população(1). São descritas, classicamente, três cepas do parasito: tipo I - habitualmente associada à infecção aguda; tipo II - predominante em imunossuprimidos e nas infecções congênita e ocular em humanos; tipo III - frequentemente isolada em animais (2). No Brasil, a diversidade genética é maior e predominam os genótipos recombinantes e atípicos, geralmente associados à maior virulência (3-5).

A prevalência da toxoplasmose nas gestantes brasileiras é elevada (50 a 80%) (6), o que também se observa em Belo Horizonte (60%) (6). A prevalência da infecção congênita é rara (próximo a 0,01%) nos Estados Unidos da América e mais elevada em alguns países do sul da Europa ocidental (0,01% a 0,1%) (1, 7). No Brasil, a prevalência é elevada em todo o país (0,05% a 0,15%), sendo de 0,13% em Minas Gerais (8).

Em pacientes infectados pelo HIV a maioria dos casos de toxoplasmose decorre de reativação de uma infecção latente (9). Em mulheres gestantes imunocomprometidas com toxoplasmose crônica, a transmissão congênita da parasitose se dá provavelmente devido à reativação, com parasitemia crônica e intermitente (10-13). O diagnóstico, nestes casos é um desafio, pois, geralmente, são observados baixos títulos de IgG e ausência de IgM. Por isso, o protocolo habitualmente utilizado para diagnosticar a parasitose no binômio mãe/filho, proposto por Lebech et al., não se aplica às gestantes imunossuprimidas (14).

Os fatores determinantes da variabilidade das manifestações clínicas na toxoplasmose congênita ainda são pouco conhecidos, mas possivelmente refletem uma combinação de fatores, como o genótipo e o estado imune do hospedeiro, a carga tecidual parasitária, o estágio de desenvolvimento da placenta e a composição genética do parasito (15-17). Nas crianças co-infectadas pelo HIV-*T.gondii* e imunossuprimidas, o comprometimento neurológico decorre principalmente da infecção congênita pela toxoplasmose (18).

Considerando a elevada prevalência da toxoplasmose e a circulação de cepas mais virulentas em Minas Gerais, a dificuldade no diagnóstico da infecção ou da reativação em gestantes imunossuprimidas, além da escassez de estudos sobre a toxoplasmose congênita em filhos de mães co-infectadas; propõe-se esse estudo dos casos de crianças com toxoplasmose congênita, filhas de mães co-infectadas pelo HIV/*T.gondii*, atendidos em serviço de referência em Belo Horizonte, e revisão bibliográfica sobre o tema.

### **Material e métodos**

Trata-se de estudo descritivo, tipo série de casos, de uma coorte histórica de crianças expostas verticalmente ao HIV, matriculadas no Serviço de Imunologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, acompanhadas durante 22 anos (1998 a 2011). Essa população é constituída por usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) procedente principalmente da região metropolitana de Belo Horizonte ou outros municípios do Estado de Minas Gerais. A investigação dos neonatos expostos ao HIV inclui a pesquisa rotineira de anticorpos anti-*T.gondii*.

Critérios para definição de infecção na gestante:

3. Infecção pelo HIV – positividade no teste de triagem para detecção de anti-HIV-1 e anti-HIV-2 e em pelo menos um teste confirmatório. Foram consideradas as recomendações do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e do Ministério da Saúde do Brasil (19).
4. Infecção pelo *Toxoplasma gondii* - IgG anti-*T.gondii* positivo (métodos de imunoenzimático e/ou imunofluorescência indireta) associado ou não a IgM anti-*T.gondii* positiva pelos mesmos métodos. Para definição do provável momento da infecção materna, considerou-se: a) infecção aguda - gestantes com soroconversão (primeira sorologia materna negativa (IgG e IgM específicas), segunda positiva (IgM e IgG)); b) infecção aguda materna indeterminada, mas provavelmente recente - primeira sorologia materna positiva para IgG e IgM específicas associada com baixa avididade de IgG; c) infecção crônica - amostra materna soropositiva antes da concepção ou primeira sorologia realizada na gestação com IgG positivo IgM negativo ou ambos IgG e IgM positivos, associados a anticorpos IgG com alta

avidez nas 12 primeiras semanas de gestação (14).

Critérios para definição de infecção na criança:

3. Infecção pelo HIV - adotou-se a recomendação do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e do Ministério da Saúde do Brasil (19).
4. Infecção congênita pelo *Toxoplasma gondii* - adotou-se os critérios de Lebech et al(14). Presença de IgM e/ou IgA anti-*T. gondii* nos primeiros seis meses de vida, IgG anti-*T.gondii* persistentemente positiva aos 12 meses de vida ou IgG positiva associada a sinais/sintomas positivos e soroconversão materna na gestação. A infecção foi excluída nas crianças com pesquisa de IgG negativa no primeiro ano de vida, na ausência de tratamento antiparasitário ou IgG negativa após 1-3 meses da interrupção do tratamento no primeiro ano de vida (14).

Foram incluídas no estudo todas as crianças, filhas de mãe co-infectadas HIV-*T.gondii*, independente da fase de infecção, que preenchiam os critérios de diagnóstico de toxoplasmose congênita. Considerou-se como imunossupressão na gestante valores de linfócitos T CD4<sup>+</sup> < 350 cels./mm<sup>3</sup> e grave comprometimento imunológico valores < 200 cels./mm<sup>3</sup>(19).

Paralelamente ao estudo de casos, foi realizada revisão bibliográfica ampla, nas bases de dados Pubmed, Scielo e Cochrane Library (até janeiro 2012), sem restrição de idioma ou tempo. Adicionalmente, foram incluídas referências obtidas nos estudos selecionados. Foram utilizados os descritores: *pregnancy AND toxoplasmosis AND HIV; congenital toxoplasmosis AND HIV; toxoplasmosis AND HIV*.

Tanto na série de casos como na revisão bibliográfica foram estudadas as variáveis relacionadas à gestante (pré-natal, sintomatologia, grau de imunossupressão e tratamento) e à criança (condições de nascimento; propedêutica; sintomatologia; tratamento antiparasitário e desfecho do caso). As informações dos participantes no estudo foram coletados em questionário estruturado a partir da consulta ao prontuário médico. Foi utilizado o pacote estatístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 17.0 para construção do banco de dados e sua análise. Para descrição das variáveis clínicas e laboratoriais estudadas foi realizado distribuição de frequência, absolutas e

relativas, além de medianas e percentis. Para comparação entre as proporções de ocorrência das variáveis dicotômicas foi utilizado o teste exato de Fisher, considerando-se o reduzido número de pacientes. Para comparação das diferenças entre as medianas de variáveis contínuas, de acordo com a procedência dos casos, foi utilizado o teste *de Kruskal-Wallis*. Considerou-se o nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP-UFMG) – parecer ETIC 047/10.

## **Resultados**

No cômputo final da revisão bibliográfica foram recuperados 22 casos de toxoplasmose congênita, filhos de mães co-infectadas, de 17 artigos, sendo apenas quatro estudos longitudinais (quadro 1). Observou-se que a toxoplasmose congênita foi rara e associada à imunossupressão materna na gestação (7). No Brasil foram resgatados apenas quatro artigos, reportando seis casos (9, 16, 20, 21).

Em Belo Horizonte, foram acompanhados 2007 recém-nascidos ou lactentes jovens expostos ao HIV (coorte de BH), sistematicamente investigados para toxoplasmose nos primeiros meses de vida. Nessa população foram identificadas 10 crianças com toxoplasmose congênita, filhos de 9 mulheres co-infectadas na gestação.

Entra quadro 1

Na coorte de BH (tabela 1) a maioria das gestantes (7/8) foi identificada como infectada pelo HIV durante a gestação. Uma gestante não apresentava, no banco de dados do serviço, nenhuma

informação sobre seu pré-natal e o parto ocorreu em 1991. Não foi possível determinar o momento da infecção pelo *T. gondii* através da análise do perfil sorológico materno. Duas gestantes (2/7) apresentaram manifestações clínicas da toxoplasmose, mas não receberam tratamento específico porque o diagnóstico foi confirmado após o parto. Uma gestante (1/7) recebeu profilaxia contra pneumocistose com sulfametoxazol e trimetoprim (SMX-TMP) durante a gravidez, mas seu uso foi irregular.

Entre as crianças da coorte de BH, destaca-se a grande proporção de manifestações clínicas, observando-se comprometimento ocular e cerebral, respectivamente em 87,5% e 70,0% dos casos. Observou-se, assim como na gestante, dificuldade no diagnóstico, devido à ausência de IgM e IgA específicos nos primeiros meses de vida (Tabela 1).

Entra tabela 1

A comparação das características das gestantes e dos seus filhos de acordo com a procedência (Brasil vs. outros países), revela grupos similares (Tabelas 2 e 3). Entretanto, apenas uma gestante brasileira foi diagnosticada na era pré-HAART (HAART - *Highly Active Antiretroviral Therapy*), o que contrasta com as gestantes identificadas em outros países ( $p=0,002$ ). O grupo de gestantes procedentes de outros países teve duas vezes mais mulheres com  $CD4^+ < 200$  céls/mm<sup>3</sup> que o grupo de casos nacionais, embora essa diferença não tenha sido significativa. Houve diferença significativa na mortalidade infantil ( $p=0,003$ ), com 80% de óbito entre as crianças oriundas de outros países, que tiveram o diagnóstico da toxoplasmose realizado majoritariamente (92%) *post-mortem*.

Entra tabela 2

Entra tabela 3



Avaliou-se a presença de imunossupressão nas gestantes pela contagem de células T CD4<sup>+</sup>. Foram observados vários casos de transmissão vertical da toxoplasmose em gestantes com imunossupressão, embora esta também tenha ocorrido em gestantes com CD4<sup>+</sup> acima de 500 células (tabela 4). Na coorte HIV infectada de BH, a média dos valores absolutos de CD4<sup>+</sup> foi mais elevada do que nos outros casos, o que se deveu aos extremos observados entre os casos - uma gestante teve CD4<sup>+</sup> de 36 cels/mm<sup>3</sup> e outra 917 cels/mm<sup>3</sup>, mas as diferenças com as outras séries de casos não foram significativas (Tabela 4).

Entra tabela 4

## **Discussão**

A casuística da coorte de BH (10 crianças de 9 mulheres) constitui o maior número de crianças com toxoplasmose congênita filhas de mulheres co-infectadas para o HIV-*T.gondii* identificados em um mesmo serviço. Considerando-se o total de casos toxoplasmose congênita filhas de mães co-infectadas relatados na literatura, observa-se que metade das crianças identificadas é natural do Brasil e cerca de 1/3 do total dos casos integra a coorte de BH.

A ocorrência de toxoplasmose congênita em filhos de mulheres co-infectadas pelo HIV/*T. gondii* é rara, como pode ser visto na coorte de BH e nos escassos relatos em todo o mundo. Contudo, a coorte de BH evidencia a importância da investigação sistemática da infecção pelo *T. gondii* nos neonatos expostos ao HIV para o diagnóstico da toxoplasmose congênita nas crianças infectadas. Mostrou também que, mesmo na era pós-HAART, as crianças ainda estão em risco de toxoplasmose congênita e que as discussões sobre a melhor abordagem das gestantes co-infectadas e seus filhos ainda é pertinente. Outra contribuição dessa coorte foi reforçar a associação entre transmissão vertical e infecção crônica pelo *T. gondii* em mulheres imunossuprimidas. Finalmente, o estudo longitudinal de duas décadas permitiu identificar gestantes que transmitiram a toxoplasmose a seus filhos mesmo não apresentando imunossupressão grave ou mantendo os valores absolutos de CD4<sup>+</sup> dentro dos limites da normalidade.

Estudo recente estimou a prevalência da toxoplasmose congênita na população geral em Minas Gerais em 0,13%, com uma criança infectada para cada 770 nascidos vivos (8). Utilizando esse parâmetro e considerando o número de crianças expostas ao HIV acompanhadas na coorte de BH (n=2007), estimava-se a ocorrência de duas ou três crianças com toxoplasmose congênita. Portanto, a identificação de 10 crianças infectadas corresponde a uma prevalência pelo menos três vezes maior que a esperada em neonatos de gestantes imunocompetentes. Como o ambiente no Brasil é propício à infecção pelo *T. gondii* e a infecção pelo HIV ainda ocorre nas mulheres em idade reprodutiva, além das manifestações tardias da toxoplasmose congênita, esses casos podem estar sendo subestimados em nosso meio.

Na coorte de BH, até o momento não foi possível estimar o risco de transmissão da toxoplasmose nas gestantes co-infectadas, mas a publicação científica mais citada estima o risco de transmissão vertical do *T.gondii* inferior a 4,2% (22). Nessa pesquisa (1985-95) foram estudadas 1058 crianças nascidas de 981 mulheres européias infectadas pelo HIV e a soroprevalência materna de toxoplasmose foi estimada em 42,6% a partir da presença de IgG nas crianças testadas antes dos três meses de idade. Não foi diferenciada a infecção aguda ou crônica pelo *T. gondii*, apenas 18% das mães tinham contagem de linfócitos CD4<sup>+</sup> abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup> no momento do parto e 137 crianças tiveram infecção perinatal pelo HIV documentada. Outros estudos internacionais estimam esse risco e o sistema de vigilância européia da AIDS que informou a ocorrência da toxoplasmose em apenas 25 de 1762 (1,4%) casos de crianças infectadas verticalmente pelo HIV notificadas até o final de 1994. No entanto, não se sabe se esses casos foram devido à infecção congênita ou adquirida. Infelizmente, estes sistemas de vigilância não incluem as crianças sororrevertoras nascidas de mãe HIV positivas, o que impede a avaliação do risco de transmissão da toxoplasmose nessas gestantes co-infectadas (22). Minkoff et al. indicaram uma taxa de transmissão vertical do *Toxoplasma*, em mulheres infectadas pelo HIV, de 3,7%, mas se gravemente imunocomprometida, a transmissão poderia ocorrer em até 33% dos casos (7). Nessa pesquisa, a baixa prevalência da toxoplasmose na amostra de gestantes (20%) e o pequeno tamanho de amostra limitaram o poder do estudo. No Brasil, estão disponíveis três estudos prospectivos, mas que não permitiram estabelecer o risco de transmissão (16, 20, 21).

Em relação ao perfil sorológico das gestantes co-infectadas e o risco de transmissão congênita da toxoplasmose, foi realizado um estudo prospectivo no Rio Grande do Sul, Brasil, entre 2002-2005, com seguimento de 121 gestantes co-infectadas pelo HIV/*T. gondii*. Foi identificada uma criança com toxoplasmose congênita, que, segundo os autores, nasceu de uma mãe que adquiriu a infecção durante a gestação e não apresentou elevados títulos de IgG, nem presença de IgM. Foi realizada também a comparação dos títulos de IgG anti-*T.gondii* entre essas mulheres e 1624 gestantes HIV-negativas. Os autores concluíram que elevados títulos de IgG específicos para *T. gondii* foram muito mais frequentes entre gestantes infectadas pelo HIV, mas sem diferença estatística, o que não foi associado a um aumento do risco da transmissão materno-fetal da toxoplasmose (21). No Rio de Janeiro, Brasil, entre 1996-2007 foram acompanhadas 767 crianças expostas ao HIV. Apenas uma criança apresentou toxoplasmose congênita, sendo que 74% das mães tinham evidência sorológica com IgG anti-*Toxoplasma* durante a gestação (16). Outro estudo, também no Rio de Janeiro, descreve o achado de três crianças, dentre 113 expostas ao HIV, com toxoplasmose congênita. Nessa amostra, 70% das gestantes tinham evidência sorológica de infecção pelo *T. gondii* na gestação (IgG positiva) (20). Ainda no Rio de Janeiro (1996-2001), em uma coorte de 227 gestantes infectadas pelo HIV encontrou-se prevalência de infecção crônica pelo *T. gondii* em 71,4% delas (23, 24). Cinco crianças dessa coorte foram infectadas pelo HIV, mas nenhum caso de toxoplasmose congênita foi diagnosticado. As mulheres com  $CD4^+ < 200$  células/mm<sup>3</sup>, receberam Sulfametoxazol-Trimetoprim (SMX-TMP) durante a gravidez três vezes por semana (24). Esse regime profilático foi utilizado para prevenção da pneumocistose, mas pode ter contribuído para prevenir a reativação de toxoplasmose latente, tornando a transmissão vertical mais rara (25).

Em conjunto, estes dados sugerem que a estimativa de risco de 4% para transmissão vertical de toxoplasmose nas gestantes co-infectadas, observada na literatura, deve ser interpretada com cautela, devido à heterogeneidade da população em estudo. Este risco pode ser mais elevado nas mulheres co-infectadas pelo HIV e com infecção crônica pelo *T. gondii*, quando estas apresentarem grave imunossupressão. Outro fator que pode interferir na transmissão vertical é o uso de antimicrobianos pelas gestantes imunossuprimidas para profilaxia de pneumocistose (11, 25).

O achado, na coorte de BH, do nascimento de apenas uma criança na era pré-HAART, pode ser

justificado pela organização do serviço de assistência médica especializada ao longo do tempo, com maior notificação dos casos, introdução de protocolos de seguimento e realização sistemática de sorologias nas gestantes de risco nos anos mais recentes. A organização do serviço também explica a diferença entre a taxa de óbitos nacionais e as publicações internacionais. A pesquisa sistemática da toxoplasmose nos recém-nascidos (RN) mineiros permitiu o diagnóstico independente da presença de comprometimento clínico decorrente da toxoplasmose.

Em relação aos marcadores clínicos de transmissão congênita da infecção os desafios no diagnóstico são muitos. Infelizmente, os critérios de Lebech et al., utilizados para diagnóstico da toxoplasmose na gestante e na criança, não contemplam casos de imunossupressão (14). As características clínicas sugestivas da infecção são muitas vezes ausentes ou tardias e 80 a 90% das crianças são assintomáticas ao nascimento, independente da co-infecção. Tan et al. relataram caso de RN coinfestado com tomografia de crânio e fundoscopia repetidamente negativos, que só evidenciou toxoplasmose no 50º dia de vida (26). Esse caso destaca a dificuldade para o diagnóstico da toxoplasmose congênita entre os coinfestados pelo HIV e a necessidade de repetição da investigação diagnóstica e, mesmo da terapia empírica, porque anormalidades clínicas e radiográficas podem ser identificadas tardiamente e os testes sorológicos podem ser inicialmente negativos (26). As possíveis explicações para isso são a exposição intra-uterina ao sulfametoxazol-trimetoprim profilático utilizado pela mãe; o desaparecimento da IgM anti-*T.gondii* durante a vida fetal e sua não detecção ao nascimento; e a possibilidade de várias co-infecções congênicas com sobreposição de características clínicas, tais como CMV e toxoplasmose. Outra explicação é que a infecção simultânea pelo HIV pode contribuir para a falha na resposta imunológica com IgG para o *T. gondii* (26).

Em relação ao diagnóstico laboratorial da toxoplasmose, pode-se observar aumento dos títulos de anticorpos nos casos de reativação em infectados pelo HIV, incluindo as gestantes com  $CD4^+ > 200$  cels./mm<sup>3</sup>. Na primoinfecção, paradoxalmente, pode ocorrer uma redução da resposta humoral aos antígenos introduzidos recentemente (20). Na reinfecção por cepas diferentes pode não haver soroconversão específica de IgM (11) Os testes para avidéz dos anticorpos IgG, se realizados no início da gestação, podem ser úteis para avaliar o risco de transmissão vertical por permitirem a diferenciação entre infecção recentemente adquirida e infecção pregressa (16). O diagnóstico da infecção fetal pela pesquisa do DNA do parasito em líquido amniótico não deve

ser realizado pelo risco de infecção do feto pelo HIV durante o procedimento nas gestantes co-infectadas (26). Esses resultados dificultam a suspeita de toxoplasmose e medidas de intervenção no RN. Portanto, para aumentar a sensibilidade diagnóstica nos neonatos suspeitos, recomenda-se pesquisar os anticorpos específicos IgG, IgM e IgA, no período pós-natal imediato. Resultados iniciais negativos justificam a repetição dos testes. A pesquisa do DNA do parasito por PCR em amostra de sangue ou líquido das crianças pode contribuir para o diagnóstico.

Em relação às condutas para as crianças em risco, vários autores alertam para a necessidade de pesquisar as infecções congênicas em todos os recém-nascidos de mães soropositivas para HIV. A oportunidade de tratar a criança desde o nascimento ou mesmo intra-útero nos casos recomendados não deve ser perdida (20, 26). Na toxoplasmose não existe consenso em relação ao uso da profilaxia durante o pré-natal. Alguns autores defendem que as mulheres com  $CD4^+$  inferior a  $100 \text{ céls/mm}^3$  que têm IgG anti-*T. gondii* positivo devem receber profilaxia antimicrobiana durante a gravidez para reduzir o risco de transmissão do parasito para o feto. Eles sugerem que esta indicação pode ser também adequada para pacientes não infectados pelo HIV que estão altamente imunocomprometidos por outra causa (7). Marty et al. propõem que a quimioprofilaxia com cotrimoxazol associada aos antiretrovirais seja instituída em todas as gestantes soropositivas para HIV e toxoplasmose, quando apresentarem  $CD4^+ < 200 \text{ céls/mm}^3$  e carga viral elevada. (10, 25) Outros estudos sugerem que o risco de transmissão materno-fetal não é suficientemente alto para justificar a quimioprofilaxia anti-toxoplasmose de rotina para gestantes infectadas pelo HIV, embora os autores destaquem a necessidade de mais pesquisas sobre esse assunto (22). Como o risco de transmissão materno-fetal não é bem estabelecido, particularmente em países como o Brasil, onde existem altas taxas de soroprevalência de *T. gondii*, pode explicar a conduta obstétrica atual de não prescrição de quimioprofilaxia anti-toxoplasmose para as mulheres cronicamente infectadas (20).

Nos casos de coinfeção da criança (HIV e toxoplasmose) recomenda-se terapia específica contra o *Toxoplasma* durante um ano, seguido da profilaxia secundária. No Brasil, recomenda-se manter a quimioprofilaxia secundária até que o linfócito  $CD4^+$  esteja acima de 15% em duas avaliações (9).

As principais limitações desse estudo são o pequeno tamanho da amostra e a falta de informações registradas em prontuário médico.

Finalmente, os autores do presente estudo reforçam a importância do diagnóstico e do tratamento pré-natal para toxoplasmose, além do acompanhamento do HIV durante a gravidez. Imunodepressão, mesmo quando discreta, pode favorecer a transmissão de infecções latentes para o recém-nascido, o que poderia ser evitado com tratamento adequado. Gestantes imunocomprometidas devem ser rastreadas para toxoplasmose e citomegalovírus em vários momentos durante a gravidez. Há exemplos bem sucedidos de intervenção neste cenário, preservando a saúde da mãe e evitando a infecção do feto (23, 27, 28).

## **Conclusão**

Até o momento, considera-se um baixo risco geral de transmissão materno-fetal da infecção pelo *Toxoplasma* nas mulheres infectadas pelo HIV, mesmo quando a contagem de linfócitos CD4<sup>+</sup> na mãe é muito baixa (inferior a 200 céls/mL), mas a coorte de BH apresentou um número acima do esperado de Toxoplasmose congênita em filhos de mulheres co-infectadas. Mas, esses dados devem ser interpretados com cautela, devido à heterogeneidade da população em estudo, ao viés de classificação dificultando a associação entre transmissão e infecção aguda ou crônica pelo *T. gondii*, tamanhos de amostras insuficiente para identificação dos casos e aos poucos estudos prospectivos com acompanhamento do binômio mãe/filho.

Estima-se que esse risco também seja baixo nos países com elevada prevalência da toxoplasmose, como o Brasil, e associado ao grave comprometimento imunológico (CD4<sup>+</sup><200 cel/mm<sup>3</sup>) e elevada carga viral materna, mas a ocorrência em gestantes com toxoplasmose latente, assintomáticas e com CD4<sup>+</sup> dentro dos limites da normalidade, como visto na coorte-BH, reforça a necessidade de seguimento cuidadoso de mãe e filho nesses casos. São necessários mais estudos para determinar a influência da quimioprofilaxia na taxa de transmissão. Recomenda-se a realização de testes para detecção de toxoplasmose em todos os recém-nascidos filhos de mães soropositivas para o HIV.

Os achados na coorte-BH, comparados aos dados da literatura científica, de um número superior ao esperado de casos de toxoplasmose congênita entre as gestantes infectadas pelo HIV; a presença da infecção congênita em conceptos de gestantes sem imunossupressão grave; a ocorrência de casos na era pós HAART; uma menor taxa de óbitos nas crianças infectadas; e o desconhecimento quanto aos fatores associados à transmissão vertical nas gestantes co-infectadas pelo HIV/*T.gondii*, estimulam a continuidade dos estudos incluindo toda a coorte de mães infectadas pelo HIV do serviço de referência em Belo Horizonte.

## Referências

1. Remington JS MR, Wilson CB, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS KJ, editors, editor. Infectious disease of the fetus and newborn infant. 6ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 918-1041.
2. Ajzenberg D, Cogné N, Paris L, Bessièrès MH, Thulliez P, Filisetti D, et al. Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings. *J Infect Dis.* 2002; 186(5): 684-9.
3. Saeij JP, Boyle JP, Boothroyd JC. Differences among the three major strains of *Toxoplasma gondii* and their specific interactions with the infected host. *Trends Parasitol.* 2005; 21(10): 476-81.
4. Vaudaux JD, Muccioli C, James ER, Silveira C, Magargal SL, Jung C, et al. Identification of an atypical strain of *toxoplasma gondii* as the cause of a waterborne outbreak of toxoplasmosis in Santa Isabel do Ivaí, Brazil. *J Infect Dis.* 2010; 202(8): 1226-33.
5. Ajzenberg D, Bañuls AL, Su C, Dumètre A, Demar M, Carme B, et al. Genetic diversity, clonality and sexuality in *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol.* 2004; 34(10): 1185-96.
6. Carellos EVM, Andrade GMQ, Aguiar RALP. Avaliação da aplicação do protocolo de triagem pré-natal para toxoplasmose em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil: estudo transversal em púerperas de duas maternidades. *Cadernos de Saúde Pública.* 2008; 24(2): 391-401.
7. Minkoff H, Remington JS, Holman S, Ramirez R, Goodwin S, Landesman S. Vertical transmission of *toxoplasma* by human immunodeficiency virus-infected women. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 176(3): 555-9.
8. Vasconcelos-Santos DV, Azevedo DOM, Campos WR, Oréfica F, Queiroz-Andrade GM, Carellos ÉVM, et al. Congenital Toxoplasmosis in Southeastern Brazil: Results of Early

Ophthalmologic Examination of a Large Cohort of Neonates. *Ophthalmology* 2009; 116: 2199-205.

9. Fernandes RC, Vasconcellos VP, Araújo LC, Medina-Acosta E. Vertical transmission of HIV and toxoplasma by reactivation in a chronically infected woman. *Braz J Infect Dis.* 2009; 13(1): 70-1.
10. Marty P, Bongain A, Loiseau S, Benoit B, Chevallier A, Gillet JY, et al. [Lethal congenital toxoplasmosis resulting from reactivation of toxoplasmosis in a pregnant HIV-positive patient]. *Presse Med.* 2002; 31(33): 1558.
11. Bachmeyer C, Mouchnino G, Thulliez P, Blum L. Congenital toxoplasmosis from an HIV-infected woman as a result of reactivation. *J Infect.* 2006; 52(2): e55-7.
12. Marty P, Bongain A, Rahal A, Thulliez P, Wasfi D, Lambert JC, et al. Prenatal diagnosis of severe fetal toxoplasmosis as a result of toxoplasmic reactivation in an HIV-1 seropositive woman. *Prenat Diagn.* 1994; 14(5): 414-5.
13. Hassl A, Tuma W. Toxoplasmosis diagnosis in pregnant women infected with human immunodeficiency virus I. *Pediatr Infect Dis J.* 1995; 14(11): 1016-7.
14. Lebech M, Joynson DH, Seitz HM, Thulliez P, Gilbert RE, Dutton GN, et al. Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996; 15(10): 799-805.
15. Sibley LD, Howe DK. Genetic basis of pathogenicity in toxoplasmosis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1996; 219: 3-15.
16. Cruz ML, Cardoso CA, Saavedra MC, Santos ED, Melino T. Congenital toxoplasmosis infection in an infant born to an HIV-1-infected mother. *Braz J Infect Dis.* 2007; 11(6): 610-1.
17. Howe DK, Summers BC, Sibley LD. Acute virulence in mice is associated with markers on chromosome VIII in *Toxoplasma gondii*. *Infect Immun.* 1996; 64(12): 5193-8.
18. Abrams EJ. Opportunistic infections and other clinical manifestations of HIV disease in children. *Pediatr Clin North Am.* 2000; 47(1): 79-108.
19. Recomendações para profilaxia de Transmissão Vertical do HIV e Terapia Antiretroviral em Gestantes: manual de bolso. In: Ministério da Saúde SdVeS, Programa Nacional de DST e Aids., Brasília. 2010. p. 172.
20. Azevedo KM, Setúbal S, Lopes VG, Camacho LA, Oliveira SA. Congenital toxoplasmosis transmitted by human immunodeficiency-virus infected women. *Braz J Infect Dis.* 2010; 14(2): 186-9.
21. Lago EG, Conrado GS, Piccoli CS, Carvalho RL, Bender AL. *Toxoplasma gondii* antibody profile in HIV-infected pregnant women and the risk of congenital toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009; 28(4): 345-51.



22. Low incidence of congenital toxoplasmosis in children born to women infected with human immunodeficiency virus. European Collaborative Study and Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996; 68(1-2): 93-6.
23. Nogueira SA, Guedes AL, Machado ES, Matos JA, Costa TP, Cortes EM, et al. Toxoplasmic encephalitis in an HIV infected pregnant woman: successful outcome for both mother and child. *Braz J Infect Dis.* 2002; 6(4): 201-5.
24. Nogueira S. A. MES, Costa T.P., et al., editor Prevalência de co-infecções numa coorte de gestantes infectadas pelo HIV no Rio de Janeiro. Abstracts da IV Conferência Internacional sobre infecção pelo HIV em mulheres e crianças; Rio de Janeiro, 11 e 12 de Abril de 2002.
25. Derouin F, Jacqz-Aigrain E, Thulliez P, Couvreur J, Leport C. Cotrimoxazole for prenatal treatment of congenital toxoplasmosis? *Parasitol Today.* 2000; 16(6): 254-6.
26. Tan DH, Asztalos E, Douglas D, Read S, Bitnun A. Congenital transmission of human immunodeficiency virus, cytomegalovirus, and toxoplasmosis in a premature infant. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28(12): 1129-31.
27. Hedriana HL, Mitchell JL, Brown GM, Williams SB. Normal fetal outcome in a pregnancy with central nervous system toxoplasmosis and human immunodeficiency virus infection. A case report. *J Reprod Med.* 1993; 38(9): 747-50.
28. D'Offizi G, Topino S, Anzidei G, Frigiotti D, Narciso P. Primary *Toxoplasma gondii* infection in a pregnant human immunodeficiency virus-infected woman. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21(10): 981-2.
29. Cohen-Addad NE, Joshi VV, Sharer LR, Epstein LG, Gubitosi TA, Oleske JM. Congenital acquired immunodeficiency syndrome and congenital toxoplasmosis: pathologic support for a chronology of events. *J Perinatol.* 1988; 8(4): 328-31.
30. Mitchell CD, Erlich SS, Mastrucci MT, Hutto SC, Parks WP, Scott GB. Congenital toxoplasmosis occurring in infants perinatally infected with human immunodeficiency virus 1. *Pediatr Infect Dis J.* 1990; 9(7): 512-8.
31. Medlock MD, Tilleli JT, Pearl GS. Congenital cardiac toxoplasmosis in a newborn with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 1990; 9(2): 129-32.
32. Velin P, Dupont D, Barbot D, Baechler-Sadoul E, Marty P, Gillet JY. [Double mother-fetus HIV-1 and toxoplasma contamination]. *Presse Med.* 1991; 20(20): 960.
33. O'Donohoe JM, Brueton MJ, Holliman RE. Concurrent congenital human immunodeficiency virus infection and toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J.* 1991; 10(8): 627-8.
34. Taccone A, Fondelli MP, Ferrea G, Marzoli A. An unusual CT presentation of congenital cerebral toxoplasmosis in an 8 month-old boy with AIDS. *Pediatr Radiol.* 1992; 22(1): 68-9.
35. Escribano Subias J, Bilbao Sustacha J, Balaguer Santamaría A, Bofarull Bosch JM. [Congenital toxoplasmosis in a newborn infant with AIDS]. *An Esp Pediatr.* 1993; 39(4): 349-50.

36. Caby F, Lemerrier D, Coulomb A, Grigorescu R, Paris L, Touafek F, et al. Fetal death as a result of placental immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect.* 2010; 61(2): 185-8.

**Quadro 1:** Distribuição segundo ano e local da publicação dos casos de crianças com toxoplasmose congênita, filhas de mães co-infectadas HIV/*T.gondii*

<b>Autor/país</b>	<b>Ano da publicação</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Número de casos</b>	<b>Resultados</b>
<i>Cohen-Addad et al.</i> , (29), EUA	1988	Relato de caso	1	1 RN co-infectado: HIV, <i>T. gondii</i> e CMV
<i>Mitchell et al.</i> , (30), EUA	1990	Relato de caso	4	3 RN co-infectados: HIV e <i>T. gondii</i> , 1 RN co-infectado: HIV, <i>T. gondii</i> e CMV
<i>Medlock et al.</i> , (31), EUA	1990	Relato de caso	1	1 RN com Toxoplasmose
<i>Velin et al.</i> , (32), França	1991	Relato de caso	1	1 RN co-infectado: HIV e <i>T. gondii</i>
<i>O Donohoe et al.</i> ,(33), Inglaterra	1991	Relato de caso	1	1 RN co-infectado: HIV, <i>T. gondii</i> , CMV e Hep B
<i>Taccone et al.</i> , (34),Itália	1992	Relato de caso	1	1 RN co-infectado: HIV e <i>T. gondii</i>
<i>Escribano Subias et al.</i> , (35), Espanha	1993	Relato de caso	1	1 RN co-infectado: HIV e <i>T. gondii</i>
<i>Marty et al.</i> ,(12), França	1994	Relato de caso	1	1 aborto terapêutico por Toxoplasmose
<i>Minkoff et al.</i> , (7), EUA	1997	Estudo longitudinal prospectivo	1*	1 RN com Toxoplasmose
<i>Marty et al.</i> , (10), França	2002	Relato de caso	1	1 óbito fetal por Toxoplasmose
<i>Bachmeyer et al.</i> , (11), França	2006	Relato de caso	1	1 RN com Toxoplasmose
<i>Cruz et al.</i> ,(16), Brasil	2007	Estudo longitudinal	1 <sup>£</sup>	1 RN com Toxoplasmose
<i>Fernandes et al.</i> , (9), Brasil	2009	Relato de caso	1	1 RN co-infectado: HIV e <i>T. gondii</i>

<i>Lago et al.</i> , (21), Brasil	2009	Estudo longitudinal prospectivo	1 <sup>¥</sup>	1 RN co-infectado: HIV e <i>T. gondii</i>
<i>Azevedo et al.</i> , (20), Brasil	2010	Estudo longitudinal	3 <sup>B</sup>	1 óbito fetal, 1 RN com Toxoplasmose, 1 RN co-infectado: HIV e <i>T. gondii</i>
<i>Caby et al.</i> , (36), França	2010	Relato de caso	1	1 óbito fetal
<i>Tan et al.</i> ,(26), Canada	2010	Relato de caso	1	RN co-infectado: HIV, <i>T. gondii</i> e CMV
<i>Estudo de casos coorte de BH</i> , Brasil	2012	Relato de caso	10	5 RN co-infectados: HIV e <i>T. gondii</i>

\*1 caso entre 121 crianças HIV expostas com mães com IgG+ na gestação

£1 caso entre 767 crianças HIV expostas acompanhadas de 1996 a 2007

¥1 caso entre 103 crianças HIV expostas com mães com IgG+ na gestação

<sup>B</sup> 3 casos entre 113 crianças HIV expostas acompanhadas a partir de 1998

**Tabela 1:** Distribuição de frequências, segundo as características clínicas e laboratoriais das crianças com toxoplasmose congênita, e suas mães co-infectadas HIV/*T.gondii*, de acordo com a região de procedência das crianças (região metropolitana de BH, outras regiões brasileiras, outros países)

	<b>Gestantes</b>					
	<b>Estudo de casos</b>		<b>Casos literatura</b>		<b>Casos literatura</b>	
	<b>Coorte de BH</b>		<b>Brasileiros</b>		<b>Internacionais</b>	
	<b>Frequência</b>	<b>%</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
Num total de gestantes	9		6		15	
Gestante identificada como infectada na gestação	7/8	87,5	5/5	100,0	10/13	76,9
Gestantes CD4 <sup>+</sup> >500 cels/mm <sup>3</sup>	1/6	16,6	0/11	9,0	0/9	0,0
CD4 <sup>+</sup> <200 cels/mm <sup>3</sup> *	2/5	40,0	3/5	60,0	7/9	77,8

Carga viral >100.000 cópias/mL*	2/4	50,0	1/5	20,0	0/3	0,0
Uso de TARV	5/7	71,5	6/6	100,0	4/8	50,0
Uso de SMX-TMP	1/7	14,3	0/2	0,0	2/5	40,0
Tratamento Toxoplasmose	0/4	0,0	1/5	20,0	2/11	18,2
Clínica de Toxoplasmose	2/7	28,5	2/5	40,0	5/12	41,7
Apresentou IgM + na gestação	1/3	33,3	0/6	0,0	2/10	20,0
Perfil de infecção crônica	2/2	100,0	5/6	83,3	8/10	80,0

### Crianças

	Estudo de casos		Casos literatura		Casos literatura	
	Coorte de BH		Brasileiros		Internacionais	
	Frequência	%	Frequência	%	Frequência	%
Num total de crianças	10		6		16	
Pré-HAART	1/10	10,0	0/6	0,0	11/16	68,75
Nascimento a termo	5/9	55,5	3/5	60,0	6/13	46,1
Crianças co-infectadas HIV	5/9	55,5	3/5	60,0	10/12	83,3
Coriorretinite	7/8	87,5	4/5	80,0	5/8	62,5
Alteração cerebral	7/10	70,00	2/4	50,0	8/10	80,0
Sintomas sistêmicos de Toxoplasmose	4/4	100,0	2/5	40,0	11/12	91,7
Investigação de Toxoplasmose no primeiro trimestre	8/10	80,0	6/6	100,0	14/16	87,5
Apresentaram IgM/IgA anti- <i>T.gondii</i> ou PCR + ao nascer	4/10	40,0	6/6	100,0	7/12	58,3
Resultado por autópsia	0/2	0,0	1/1	100,0	11/12	91,7
Tratamento <sup>‡</sup>	8/10	80,0	5/5	100,0	7/10	70,0
Mortalidade <sup>¥</sup>	2/10	20,0	1/4	25,0	12/15	80,0

Obs: \* Foi utilizado o maior valor da carga viral e o menor valor de CD4<sup>+</sup> referentes obrigatoriamente a algum período da gestação. O nível de linfócitos CD4<sup>+</sup> de 20% correspondeu em contagem absoluta a 350 céls/mm<sup>3</sup>.

‡Qualquer tratamento para toxoplasmose foi incluído na análise, desde que no primeiro ano de vida.

¥ Foi considerado óbito, aquele relatado até a data da investigação/publicação.

**Tabela 2:** Características da gestação em mulheres co-infectadas HIV/*T.gondii*, mães de crianças com toxoplasmose congênita, de acordo com a região de procedência das crianças (região metropolitana de BH, outras regiões brasileiras, outros países)

Variável	Casos				Valor-p
	Nacionais		Internacionais		
	Freq.	%	Freq.	%	
<b>Número total</b>	15		15		
<b>Exposição ao HIV</b>					
Pré-HAART	1/15	6,6	10/15	66,7	0,002
Identificação do HIV na gestação	12/13	92,3	10/13	76,9	0,593
Uso de TARV	11/13	84,6	4/8	50,0	0,146
Uso de SMX-TMP	1/9	11,1	2/5	40,0	0,505
<b>Resposta imune ao HIV</b>					
CD4 <sup>+</sup> < 200 céls/mm <sup>3</sup>	4/10	40,0	7/9	77,7	0,115
Carga viral > 100.000 cópias/ml	3/9	33,3	0/3	0,0	0,509
<b>Investigação de Toxoplasmose</b>					
Comprometimento ocular	1/3	33,3	0/0	0,0	-
Sintomas sistêmicos	4/12	33,3	5/12	41,6	1,000
IgM + na gestação	1/9	11,1	2/10	20,0	1,000
Tratamento para Toxoplasmose	1/9	11,1	2/11	18,1	1,000
Perfil de infecção crônica	7/8	87,5	8/10	80,0	1,000

**Tabela 3:** Comparação das proporções de casos nacionais e internacionais quanto às características das crianças

Variável	Casos				Valor-p
	Nacionais		Internacionais		
	Freq.	%	Freq.	%	
<b>Número total</b>	16		16		
<b>Condições de nascimento</b>					
Nascimento a termo	8/14	57,1	6/13	46,1	0,706
<b>Exposição ao HIV</b>					
Era pré-HAART (1995)	1/16	6,25	11/16	68,75	0,001
Criança co-infectada pelo HIV	8/14	57,1	10/12	83,3	0,216
CD4 <sup>+</sup> < 200 céls/mm <sup>3</sup>	0/4	0	1/5	20,0	1,000
<b>Manifestações da Toxoplasmose</b>					
Comprometimento ocular	11/13	84,6	5/8	62,5	0,325
Comprometimento cerebral	9/14	64,2	8/10	80,0	0,653
Sintomas sistêmicos	6/9	66,6	11/12	91,6	0,272
<b>Investigação de Toxoplasmose</b>					
Investigação no 1º trimestre	14/16	87,5	14/6	87,5	1,000
IgM ou IgA ou PCR + no 1º trimestre de vida	10/16	62,5	7/12	58,3	1,000
Autópsia	1/3	33,3	11/12	91,6	0,081
<b>Desfecho</b>					
Tratamento para Toxoplasmose	13/15	86,6	7/10	70,0	0,358
Óbito	3/14	21,4	12/15	80,0	0,003

**Tabela 4:** Comparação dos menores valores absolutos de linfócitos T CD4<sup>+</sup> (cels/mm<sup>3</sup>) durante a gestação de mulheres co-infectadas HIV/*T.gondii* e seus filhos com toxoplasmose congênita, de acordo com sua procedência

<b>Local de procedência das mães (co-infectadas) e das crianças com toxoplasmose congênita</b>	<b>n</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>Mediana</b>	<b>P25</b>	<b>P50</b>	<b>P75</b>
Coorte de Belo Horizonte	5/9	325,60	348,66	208,00	82,50	208,00	627,50
Casos procedentes de outras regiões brasileiras	5/6	197,40	110,83	171,00	100,00	171,00	308,00
Casos procedentes de outros países	9/15	152,89	151,84	100,00	42,00	100,00	263,50

Teste Kruskal-Wallis - p =0,437



## 7- Conclusões

---

### Estudo 1:

- 1- A prevalência da infecção congênita na população estudada foi igual a 19,8% (44/222).
- 2- Observou-se comprometimento ocular em 84,1% das crianças e calcificações e/ou dilatação ventricular em 77,3%.
- 3- Considerando a classificação diagnóstica, vários binômios mãe/filho não foram classificados logo após o parto e a realização da sorologia materna simultânea ao neonato contribuiu para a redução do número de não classificados ( $p=0,005$ ).
- 4- A mediana do número de consultas de pré-natal foi igual a 7, número considerado adequado para a atenção pré-natal no Brasil, mas foi realizado um número reduzido de testes para toxoplasmose e mães com filhos infectados não foram tratadas durante a gestação.
- 5- Na comparação dos dois grupos de profissionais, quanto à decisão de tratar as crianças suspeitas, observou-se que ambos trataram todas as crianças com infecção confirmada e o grupo que utilizou o protocolo tratou um número menor de não infectadas ( $p<0,001$ ).
- 6- Os resultados do presente estudo indicam a necessidade de avanços na qualidade da atenção pré-natal em Belo Horizonte e no estado.

### Estudo 2:

- 1- São escassos os estudos na literatura sobre toxoplasmose congênita em filhos de mães co-infectadas HIV/*T.gondii*. 111
- 2- Foram identificados 10 casos de toxoplasmose congênita entre 2007 lactentes expostos verticalmente ao HIV atendidos no período de 1998 a 2011 (incidência: 0,5%, 95%IC: 0.24-0.91) em serviço de referência de BH.
- 3- Metade das crianças com toxoplasmose congênita filhas de mães co-infectadas identificadas na literatura são brasileiras, sendo 1/3 provenientes da coorte/BH.
- 4- Na comparação entre binômios mãe/filho identificados no Brasil e em outros países, observou-se que casos brasileiros ocorreram principalmente na era pós-HAART ( $p=0,002$ )

e apresentaram menor taxa de óbito ( $p=0,003$ ) que as oriundas de outros países.

- 5- As crianças da coorte/BH apresentaram alta ocorrência de comprometimento ocular (87,5%) e cerebral (70,0%).
- 6- Na coorte/BH, a infecção pelo HIV foi identificada principalmente na gestação e observou-se transmissão vertical do *T.gondii* principalmente em gestantes imunossuprimidas com elevada carga viral.
- 7- Observou-se toxoplasmose congênita em filhos de mulheres infectadas pelo HIV com toxoplasmose latente e  $CD4^+$  nos limites da normalidade, reforçando a necessidade de seguimento cuidadoso desses casos.

## Apêndice e Anexos

### APÊNDICE A: Questionário estruturado para coleta de dados

**Questionário estruturado para coleta de dados do projeto:** Avaliação da aplicação da Rotina de seguimento das crianças suspeitas de Toxoplasmose Congênita no serviço de Infectotologia pediátrica do HC-UFMG

Identificação do paciente	Codificação
Nº do questionário: _____ Nome: _____ SAME: _____ Data da 1ª consulta no ambulatório: __/__/__ Tel contato: _____	[ ][ ][ ][ ] _____ [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ] [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ]
<b>Mãe</b>	
Nome: _____ SAME: _____ Data de nascimento: __/__/__ DUM: __/__/__ G __ P __ A __ Sintomatologia: 1. ( ) Febre > 2 semanas 2. ( ) Linfadenomegalia 4. ( ) Redução da acuidade visual 8. ( ) Outros Idade gestacional na ocorrência do sintoma: 1- ( ) Primeiro trimestre 2- ( ) Segundo trimestre	_____ [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ] [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ] [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ] [ ] [ ] [ ] [ ][ ][ ] [ ][ ][ ]



Descrever ELISA: _____	
Descrever outro: _____	_____
Resultado: IgG 1. ( ) Positivo	_____
Título: _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2. ( ) Negativo	
IgM 1. ( ) Positivo	
Título: _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2. ( ) Negativo	
Sorologia 3: Data: ___/___/___	
Método: 1. ( ) ELISA	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2. ( ) Imunofluorescência	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4. ( ) Outro	
99- ( ) Não informado	
Descrever ELISA: _____	_____
Descrever outro: _____	_____
Resultado: IgG 1. ( ) Positivo	_____
Título: _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2. ( ) Negativo	
IgM 1. ( ) Positivo	
Título: _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2. ( ) Negativo	
Sorologia 4: Data: ___/___/___	
Método: 1. ( ) ELISA	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2. ( ) Imunofluorescência	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4. ( ) Outro	
99- ( ) Não informado	
Descrever ELISA: _____	_____
Descrever outro: _____	_____

Resultado: IgG 1. ( ) Positivo	<input type="checkbox"/>
Título: _____	
2. ( ) Negativo	
IgM 1. ( ) Positivo	<input type="checkbox"/>
Título: _____	
2. ( ) Negativo	
Teste de avides: 1. ( ) Realizado	<input type="checkbox"/>
2. ( ) Não realizado	
99- ( ) Não informado	
Data de realização: ___/___/___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Resultado: 1. ( ) Baixa avides	<input type="checkbox"/>
2. ( ) Alta avides	
4. ( ) Não se aplica	
Descrição: _____	
PCR em LA: 1. ( ) Positivo	<input type="checkbox"/>
2. ( ) Negativo	
4. ( ) Não realizado	
99- ( ) Não informado	
Ultra-sonografia: 1. ( ) Realizado	<input type="checkbox"/>
2. ( ) Não realizado	
Ultra-sonografia 1: Data de realização: ___/___/___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Descrição: _____	
Ultra-sonografia 2: Data de realização: ___/___/___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Descrição: _____	
Ultra-sonografia 3: Data de realização: ___/___/___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Descrição: _____	
Tratamento da mãe: 1. ( ) Espiramicina	<input type="checkbox"/>
2. ( ) Pirimetamina, Sulfadiazina e Ac. Folínico	



Intercorrências período neonatal: 1. ( ) Ventilação assistida	_ _
2. ( ) Icterícia colestática	
4. ( ) HE	
8. ( ) microftalmia	
16.( ) estrabismo	
32.( ) microcefalia	
64.( ) hidrocefalia	
DNPM: Sustentou o pescoço: _____ meses	_ _
Sentou sem apoio: _____ meses	_ _
Andou: Data: _____ meses	_ _
Falou: Data: _____ meses	_ _
Crescimento:	
Consulta 1: Data: __/__/__	_ _ _ _ _ _
Peso: _____g	_ _ _ _ _
Comprimento: _____ cm	_ _ _
PC: _____ cm	_ _
Consulta 2: Data: __/__/__	_ _ _ _ _ _
Peso: _____g	_ _ _ _ _
Comprimento: _____ cm	_ _ _
PC: _____ cm	_ _
Consulta 3: Data: __/__/__	_ _ _ _ _ _
Peso: _____g	_ _ _ _ _
Comprimento: _____ cm	_ _ _
PC: _____ cm	_ _
Consulta 4: Data: __/__/__	_ _ _ _ _ _
Peso: _____g	_ _ _ _ _
Comprimento: _____ cm	_ _ _
PC: _____ cm	_ _



Consulta 5: Data: __/__/__	_____
Peso: _____g	_____
Comprimento: _____ cm	_____
PC: _____ cm	_____
Fisioterapia: 1. ( ) sim	_____
2. ( ) não	
99- ( ) Não informado	
Início: _____ meses	_____
Propedêutica:	
Fundoscopia: 1. ( ) Realizado	_____
2. ( ) Não realizado	
99- ( ) Não informado	
Fundoscopia 1: Data: __/__/__	_____
Resultado: 1. ( ) Sem alterações	_____
2. ( ) Lesão cicatricial	
4. ( ) Lesão em atividade	
Descrição: _____	_____
Fundoscopia 2: Data: __/__/__	_____
Resultado: 1. ( ) Sem alterações	_____
2. ( ) Lesão cicatricial	
4. ( ) Lesão em atividade	
Descrição: _____	_____
Fundoscopia 3: Data: __/__/__	_____
Resultado: 1. ( ) Sem alterações	_____
2. ( ) Lesão cicatricial	
4. ( ) Lesão em atividade	
Descrição: _____	_____
Ultrassom transfontanelar: 1. ( ) Realizado	_____





Método: 1. ( ) ELISA	<input type="checkbox"/>
2. ( ) Imunofluorescência	
4. ( ) Outro	
99- ( ) Não informado	
Descrever ELISA: _____	_____
Descrever outro: _____	_____
Resultado: IgG 1. ( ) Positivo	<input type="checkbox"/>
Título: _____	
2. ( ) Negativo	
IgM 1. ( ) Positivo	<input type="checkbox"/>
Título: _____	
2. ( ) Negativo	
Sorologia do RN: Data: __/__/__	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Método: 1. ( ) ELISA	<input type="checkbox"/>
2. ( ) Imunofluorescência	
4. ( ) Outro	
99- ( ) Não informado	
Descrever ELISA: _____	_____
Descrever outro: _____	_____
Resultado: IgG 1. ( ) Positivo	<input type="checkbox"/>
Título: _____	
2. ( ) Negativo	
IgM 1. ( ) Positivo	<input type="checkbox"/>
Título: _____	
2. ( ) Negativo	
Sorologias subseqüentes:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Sorologia 2: Data: __/__/__	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Método: 1. ( ) ELISA	

<p>2. ( ) Imunofluorescência</p> <p>4. ( ) Outro</p> <p>99- ( ) Não informado</p> <p>Descrever ELISA: _____</p> <p>Descrever outro: _____</p> <p>Resultado: IgG 1. ( ) Positivo</p> <p>          Título: _____</p> <p>          2. ( ) Negativo</p> <p>          IgM 1. ( ) Positivo</p> <p>          Título: _____</p> <p>          2. ( ) Negativo</p> <p>Sorologia 3: Data: ___/___/___</p> <p>Método: 1. ( ) ELISA</p> <p>          2. ( ) Imunofluorescência</p> <p>          4. ( ) Outro</p> <p>          99- ( ) Não informado</p> <p>Descrever ELISA: _____</p> <p>Descrever outro: _____</p> <p>Resultado: IgG 1. ( ) Positivo</p> <p>          Título: _____</p> <p>          2. ( ) Negativo</p> <p>          IgM 1. ( ) Positivo</p> <p>          Título: _____</p> <p>          2. ( ) Negativo</p> <p>Sorologia 4: Data: ___/___/___</p> <p>Método: 1. ( ) ELISA</p> <p>          2. ( ) Imunofluorescência</p> <p>          4. ( ) Outro</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>     _ </p> <hr/> <p>     _ </p> <hr/> <p>     _ _ _ _ _ _ _ </p> <p>     _ _ </p> <hr/> <p>     _ _ _ _ _ _ _ </p> <p>     _ _ </p> <hr/> <p>     _ _ _ _ _ _ _ </p> <p>     _ _ </p>
--	---



## **ANEXO A: Protocolo de toxoplasmose congênita: Rotina de atendimento das crianças suspeitas**

### **TOXOPLASMOSE CONGÊNITA**

(agente etiológico: *Toxoplasma gondii*)

#### **ROTINA DE SEGUIMENTO DAS CRIANÇAS SUSPEITAS**

AMBULATÓRIO DE INFECTOLOGIA PEDIÁTRICA CTR-DIP Orestes Diniz (31-3277-4341)

Hospital das Clínicas-UFMG/ Secretaria Municipal de Saúde BH

Este protocolo se aplica a toda criança, com idade entre zero e 12 meses de vida, suspeita de toxoplasmose congênita, sintomática ou assintomática.

#### **1. Crianças que devem ser investigadas para toxoplasmose congênita**

- a. Recém-nascidos (RN) ou lactentes no primeiro ano de vida, sintomáticos ou não, cujas mães tiverem resultados de exames compatíveis com soroconversão (ver conceito no item 2) durante o pré-natal daquela gestação;
- b. RN ou lactentes no primeiro ano de vida com sinais de infecção fetal: alteração no ultra-som gestacional (microcefalia, calcificações de crânio e/ou olhos, dilatação ventricular, hepatoesplenomegalia) e/ou presença do parasita ou seu DNA (PCR) no líquido amniótico;
- c. RN ou lactentes no primeiro ano de vida, sintomáticos ou não, que apresentem IgM-anti *T. gondii* positiva na triagem neonatal (sangue de cordão ou sangue periférico);
- d. RN ou lactentes jovens com manifestações clínicas sugestivas de infecção pelo *T. gondii*, com ou sem informações sobre sorologia materna no pré-natal.  
Manifestações clínicas que, com mais frequência, são compatíveis com toxoplasmose congênita: microcefalia, hidrocefalia, calcificações cranianas, meningoencefalite (proteinorraquia elevada e pleocitose mononuclear), retinocoroidite, atraso neuropsicomotor, febre, anemia, hepatoesplenomegalia, icterícia, trombocitopenia, exantema.
- e. RN cuja mãe não realizou sorologia no primeiro trimestre de gestação e não tem época de infecção determinada, mas possui sorologias IgM e IgG positivas isoladamente ou associadas ao teste de Aidez de IgG mostrando fraca avides.

Crianças assintomáticas com IgG positiva (IgM negativa), cujas mães não realizaram sorologia durante a gestação e, após o parto, têm IgG anti-*T. gondii* positiva em títulos altos (IgM negativa), devem ser acompanhadas com sorologias repetidas de IgG ao longo do primeiro ano de vida até exclusão da infecção. A presença, na criança, de títulos de IgG estáveis ou em ascensão e/ou aparecimento de IgM indicam imediato início do tratamento.

## 2. Avaliação dos resultados das sorologias para toxoplasmose realizadas na gestação

1. **Suscetível:** Primeira sorologia materna negativa (IgG e IgM específicas). Não realizou outra sorologia na gestação. ➔ Mãe suscetível com risco (1-8%) de infecção durante a gestação. Realizar sorologia na mãe após o parto: se negativa, excluído possibilidade de toxoplasmose; se positiva (IgG e IgM), investigar a criança devido ao grande risco de transmissão nas infecções ocorridas no final da gestação.
2. **Soroconversão:** Primeira sorologia materna negativa (IgG e IgM específicas), segunda positiva (IgM e IgG ou apenas IgM)<sup>1,2</sup>. Repetir a sorologia materna e caso se confirme a positividade de IgM e IgG, faz-se o diagnóstico de soroconversão materna com risco de infecção fetal dependente da idade gestacional da sua ocorrência. ➔ Propedêutica completa da criança, tratamento e seguimento.
3. **Infecção aguda materna indeterminada, mas provavelmente recente:** Primeira sorologia materna positiva para IgG e IgM específicas. Considerando a realização de testes em apenas uma amostra, para adequada interpretação devemos sempre considerar a idade gestacional da sua realização e o resultado do teste de Aidez de IgG. Assim:
  - a. IgG e IgM positivas e teste de Aidez mostrando alta aidez
    - Até 12 semanas de gestação – Priminfecção pelo *T. gondii* ocorrida provavelmente antes da gestação, com muito baixo risco de infecção do feto.
    - Após 12 semanas de gestação – Priminfecção pode ter ocorrido durante a gestação. Repetir a sorologia (IgM e IgG) após 3-4 semanas e comparar os títulos: 1) títulos estáveis e baixos – infecção provavelmente anterior à gestação; 2) Títulos em ascensão – infecção provavelmente recente ➔ Investigar a criança.
  - b. IgG e IgM positivas e teste de Aidez mostrando baixa aidez
    - Independente da idade gestacional, é muito importante repetir a sorologia materna e comparar os títulos dos anticorpos avaliados (IgG e IgM), pois a baixa aidez, assim como a IgM, podem persistir por meses e não necessariamente indicam infecção recente. Podemos ter duas situações: 1) Títulos estáveis e baixos – infecção provavelmente anterior à gestação; 2) Títulos em ascensão ou elevados – infecção provavelmente recente ➔ investigar a criança.
  - c. IgG e IgM positivas sem realização do teste de aidez
    - Repetir sorologia (IgM e IgG) em duas a três semanas e comparar títulos: 1) Títulos em ascensão ➔ infecção provavelmente recente, investigar a criança; 2) Títulos estáveis e baixos – infecção provavelmente ocorreu antes da gestação; 3) Títulos elevados ou em ascensão nas duas avaliações – provavel infecção recente (anterior ou posterior à concepção?) ➔ Investigar a criança.
  - d. IgG e IgM positivas em uma única amostra durante a gestação

<sup>1</sup> Os exames devem, idealmente, serem realizados em um mesmo laboratório, pela mesma técnica.

<sup>2</sup> IgM persistentemente positiva, com intervalo de 2-4 semanas, sem IgG, sugere resultado falso-positivo.



- Dado a falta de informações que permitam avaliar com segurança os riscos de infecção para a criança, o mais prudente é investigar a criança.

Valor preditivo positivo da presença de IgM durante a gestação: estudo recente mostra que esse valor é de 45,98% (95% CI: 35.51-56.45), aumentando para 83.87% (95% CI: 70.92-96.82) naqueles pacientes com títulos elevados, mas decrescendo para 9.52% (95% CI: 0.00-22.07) naquelas gestantes com baixos títulos ou índices próximos ao ponto de corte.

De Paschale et al. Revision of the positive predictive value of IgM anti-Toxoplasma antibodies as an index of recent infection. [New Microbiol.](#) 2008; 31(1):105-11.

4. **Época de ocorrência da Infecção materna indeterminada, mas provavelmente anterior à concepção** - primeira sorologia realizada na gestação mostra IgG positiva e IgM negativa ➔ a criança não necessita ser investigada para a infecção, exceto se a mãe for imunocomprometida
  - a. **Reativação:** a reativação de uma lesão prévia de toxoplasmose ocular, geralmente não envolve risco para a criança, pois a proliferação do parasita restringe-se à retina. Existe risco se a mãe é imunocomprometida.
  - b. **Reinfecção:** embora não se saiba o impacto dessa ocorrência em humanos e acredite-se que sua ocorrência seja incomum, o aparecimento de IgM e elevação dos títulos de IgG durante a gestação pode ser compatível com essa ocorrência. Nesse caso, investigar a criança.

### 3. Propedêutica recomendada para confirmação do diagnóstico na criança

- a. Sorologia para toxoplasmose (IgG-ELISA quantitativa, IgM-ELISA duplo sandwiche e, se possível, IgA) – a primeira sorologia do RN deve ser realizada simultaneamente com a materna (sorologia pareada)
- b. Hemograma, plaquetas
- c. Ultra-som transfontanela e, se necessário, Tomografia computadorizada de crânio
- d. Exame de fundo de olho (oftalmologista experiente)
- e. Punção lombar (indicação obrigatória nos casos com alteração neurológica clínica ou nos exames de imagem)
- f. Avaliação auditiva (comportamental, emissões otoacústicas e BERA)
- g. No caso de recém-nascido, não está indicado precauções de isolamento e o aleitamento é permitido.

### 4. Critérios recomendados para o diagnóstico da infecção congênita

(Lebech et al. Classification systems and case definitions of Toxoplasma gondii infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15:799-805)

#### Diagnostico 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 elevação, associada ou não à presença de sinais clínicos sugestivos da infecção congênita;
- Presença de IgG específica persistentemente positiva durante os primeiros 12 meses de vida, associada ou não à presença de sinais clínicos sugestivos da infecção congênita

#### Diagnostico 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 liquóricas, 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 (IgG e IgM) 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 experiente.

\*Os testes sorológicos realizados em laboratórios de confiança deveriam, idealmente, ser confirmados por outro método ou outro laboratório.

### Tratamento da toxoplasmose congênita

Criança com diagnóstico **definitivo ou provável**, deverá ser tratada durante o primeiro ano de vida ou até que se exclua o diagnóstico.

As crianças com diagnóstico **possível** devem ser acompanhadas com exames clínicos e sorológicos (IgG) mensais ou bimensais, para acompanhamento dos títulos do anticorpo até sua negatificação (diagnóstico excluído) ou elevação/persistência em títulos estáveis (diagnóstico confirmado), sem que a criança seja tratada. Tão logo seja confirmado o diagnóstico, no primeiro ano de vida, deve-se iniciar o tratamento.

Toxoplasmose congênita com ou sem manifestações clínicas	Pirimetamina + Sulfadiazina + Ácido folínico	1mg/kg/dia, via oral, uma vez ao dia, durante 6 meses, seguido da mesma dosagem três vezes por semana até 1 ano.  80-120 mg/kg/dia em duas doses por um ano.  5-10mg, 3 vezes/semana.	12 meses
Toxoplasmose congênita com evidência de inflamação <sup>1</sup>	Pirimetamina + Sulfadiazina + Ácido folínico + <b>Prednisona ou Prednisolona</b>	1mg/kg/dia em duas doses, via oral, diárias.  Quando cessar a indicação, interromper o corticóide lentamente (aproximadamente 3 semanas), mantendo a medicação específica.	12 meses  Varia conforme evolução da inflamação

Adaptado de Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ. *Infectious Diseases of the fetus and Newborn Infant*. 6<sup>th</sup> ed. WB Saunders, 2006:947-1091.

<sup>1</sup> Retinocoroidite em atividade, hiperproteinorraquia  $\geq$  1g/dl (considerar a possibilidade de tratar quando  $\geq$  500mg)

Sulfadiazina – comp. 500 mg

Pirimetamina<sup>3</sup> - Daraprin® - comp.25 mg

Ac. Folínico - Leucovorin®- comp.15 mg

Prednisona – comp. de 5mg e 20mg

Prednisolona – solução de 1mg/ml e 3mg/ml

<sup>3</sup> Para administração pediátrica, manipular na formulação em pó em cápsulas (menor custo) de acordo com peso corporal.

**Cuidados com relação ao tratamento:**

- Sulfadiazina pode ocasionar reações de hipersensibilidade, erupções, intolerância gastrointestinal, agranulocitose e cristalúria.
- Pirimetamina pode ocasionar neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, intolerância gastrointestinal e teratogênese (deve ser evitada no 1º trimestre da gestação).

Para avaliar esses efeitos colaterais, deve ser realizado periodicamente, enquanto do uso das drogas, hemograma, contagem de plaquetas e exame qualitativo de urina. A periodicidade depende da evolução de cada caso, mas recomenda-se que inicialmente seja semanal. No setor de infectologia pediátrica será realizado na admissão do paciente, após 2 e 4 semanas de tratamento e depois a cada 2 meses.

- Caso ocorra neutropenia ( $<1.000/\text{mm}^3$ ) deve-se aumentar a dose de ácido fólico para 10-20 mg diariamente. Se neutrófilos  $< 500/\text{mm}^3$ , deve-se interromper o uso da pirimetamina até normalização do quadro, mantendo neste período o ácido fólico. Após normalização do quadro pode-se introduzir novamente o medicamento e, na recorrência da neutropenia, interromper o anti-parasitário definitivamente. Na reintrodução da medicação, repetir hemograma após uma semana.

**Acompanhamento da criança durante/após término de uso dos anti-parasitários:****1. Durante os 12 meses de tratamento:**

- a. Exame clínico e neurológico para avaliação do crescimento (avaliação obrigatória do crescimento craniano), desenvolvimento e efeito colateral das drogas anti-parasitárias, com periodicidade variável dependendo da evolução da criança (semanal, mensal ou bimensal).
- b. Sorologia (IgM e IgG):
  - i) ao diagnóstico e após o término do tratamento nos casos de infecção confirmada;
  - ii) ao diagnóstico e a cada um ou dois meses nos casos com diagnóstico indefinido.

Lembrar que após a interrupção da medicação pode ocorrer elevação dos títulos de IgG e aparecimento de IgM (rebote sorológico), mas esse rebote desacompanhado de lesão ocular em atividade não indica a retomada do tratamento.

- c. US-transfontanela e, se necessário, Tomografia Computadorizada do Crânio. A ultra-sonografia pode evidenciar as calcificações, o aumento dos ventrículos e o aumento da ecogenicidade das artérias espinotalâmicas. A TC de crânio pode mostrar a presença e localização das calcificações que geralmente são difusas e supratentoriais, podendo acometer os núcleos da base, e graus variados de atrofia cortical com dilatação ventricular que pode ser “ex vácuo” ou obstrutiva por obstrução aquedutal.

- d. Na presença de dilatação ventricular detectada ao diagnóstico, repetir o ultra-som transfontanela pelo menos bimensalmente durante o primeiro ano de vida para avaliar colocação de Derivação Ventriculo-Peritoneal (DVP).
- e. Fundoscopia trimestral ou, na impossibilidade, pelo menos semestral realizada por oftalmologista experiente. A lesão predominante é a retinocoroidite, geralmente macular e bilateral.
- f. Realização de hemograma e contagem de plaquetas na admissão do paciente, após 2 e 4 semanas de tratamento e depois a cada 2 meses.
- g. Dosagem de Aminotransferases e bilirrubinas (se icterico).
- h. Punção lombar e exame do líquido (indicação obrigatória nos casos com comprometimento do sistema nervoso central (anormalidade do exame neurológico ou aos exames de imagem)).
- i. Avaliação auditiva deve ser realizada no período neonatal, ao final do primeiro ano de vida e antes do início da vida escolar.
- j. Tratamentos adicionais incluem fisioterapia, terapia ocupacional, avaliação fonoaudiológica, dependendo da evolução de cada caso.

Ao final dos 12 meses de vida todos os casos devem ter sido confirmados ou excluídos.

## 2. Nos casos confirmados, após os 12 meses de vida ou um ano de tratamento:

A partir desta idade deve-se realizar um controle semestral até a puberdade com exames clínicos, neurológicos e oftalmológicos. Depois dessa idade o controle clínico e oftalmológico deverá ser anual. Independente desse controle, o exame fundoscópico deve ser repetido, a qualquer momento, em caso de algum sinal/sintoma ocular (dor, lacrimejamento excessivo, perda de campo visual).

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

**ANEXO B: Termos de aprovação do projeto de pesquisa**

a. Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte (CEP-SMSA/BH), em 10/12/2010 (Parecer nº 0157.0.203.410-10A).

b. Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP-UFMG), em 24/05/2010 (Parecer nº ETIC 047/10).

c. Ata de defesa da dissertação de mestrado.

d. Declaração de aprovação da dissertação de mestrado.

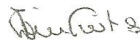
**Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte**  
**Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos**

**Parecer: 0157.0.203.410-10A**

**Pesquisadora Responsável: Gláucia Manzan Queiroz Andrade**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte – CEP/SMSA/BH aprovou em 10 de dezembro de 2010, o projeto de pesquisa intitulado “AVALIAÇÃO DO PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E SEGUIMENTO DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA EM CRIANÇAS SUSPEITAS: ESTUDO TRANSVERSAL NO SERVIÇO DE INFECTOLOGIA PEDIÁTRICA DO HC-UFMG”, bem como seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao CEP um ano após início do projeto ou ao final deste, se em prazo inferior a um ano.



**Rosiene Maria de Freitas**

**Coordenadora do CEP/SMSA/BH**

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
SMSA/BH

Avenida Afonso Pena, 2336, 9º andar. Funcionários - Belo Horizonte. 30.130-007 -  
MG.

coep@pbh.gov.br TEL.: (31) 3277-5309 FAX: (31) 3277-7768



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

**Parecer nº. ETIC 0157.0.203.410-10**

**Interessado(a): Profa. Gláucia Manzan Queiroz Andrade  
Departamento de Pediatria  
Faculdade de Medicina - UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 24 de maio de 2010, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação do protocolo de diagnóstico e seguimento da toxoplasmose congênita em crianças suspeitas: estudo transversal no serviço de infectologia pediátrica do HC-UFMG**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral  
Coordenadora do COEP-UFMG**





**FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640  
[epg@medicina.ufmg.br](mailto:epg@medicina.ufmg.br)



**DECLARAÇÃO**

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Gláucia Manzan Queiroz de Andrade, Regina Amélia Lopes Pessoa Aguiar e Roberta Maia de Castro Romanelli aprovou a dissertação de mestrado intitulada: **“CONTRIBUIÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO DIAGNÓSTICA DE LEBECH PARA A DECISÃO DE TRATAR CRIANÇAS SUSPEITAS DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA ATENDIDAS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA”** apresentada pela mestranda **FLÁVIA ALVES CAMPOS** para obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 16 de abril de 2013.

*Gláucia Manzan Queiroz de Andrade*  
Prof<sup>ª</sup>. Gláucia Manzan Queiroz de Andrade  
Orientadora

*Regina Amélia Lopes Pessoa Aguiar*  
Prof<sup>ª</sup>. Regina Amélia Lopes Pessoa Aguiar

*Roberta Maia de Castro Romanelli*  
Prof<sup>ª</sup>. Roberta Maia de Castro Romanelli



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30 130-100  
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640  
[cpqg.medicina.ufmg.br](http://cpqg.medicina.ufmg.br)



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **FLÁVIA ALVES CAMPOS** nº de registro 2011656313. Às quatorze horas do dia **dezesesseis de abril de dois mil e treze**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **“CONTRIBUIÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO DIAGNÓSTICA DE LEBECH PARA A DECISÃO DE TRATAR CRIANÇAS SUSPEITAS DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA ATENDIDAS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA”**, requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Prof<sup>ª</sup>. Gláucia Manzan Queiroz de Andrade, após dar conhecimento 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 <sup>ª</sup> . Gláucia Manzan Queiroz de Andrade - Orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APTO</u>
Prof <sup>ª</sup> . Regina Amélia Lopes Pessoa Aguiar	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APTO</u>
Prof <sup>ª</sup> . Roberta Maia de Castro Romanelli	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APTO</u>

Pelas indicações a candidata foi considerada APROVADA

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 16 de abril de 2013.

Prof<sup>ª</sup>. Gláucia Manzan Queiroz de Andrade - Orientadora Gláucia Manzan Queiroz de Andrade

Prof<sup>ª</sup>. Regina Amélia Lopes Pessoa Aguiar Regina Amélia Lopes Pessoa Aguiar

Prof<sup>ª</sup>. Roberta Maia de Castro Romanelli Roberta Maia de Castro Romanelli

Prof<sup>ª</sup>. Ana Cristina Simões e Silva /Coordenadora Ana Cristina Simões e Silva

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

Prof<sup>ª</sup>. Ana Cristina Simões e Silva  
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente  
Faculdade de Medicina - UFMG

CONFERE COM ORIGINAL  
Centro de Pós-Graduação  
Faculdade de Medicina - UFMG