

Ericka Viana Machado Carellos

Avaliação da aplicação do protocolo de triagem pré-natal para toxoplasmose em Belo Horizonte: estudo transversal em puérperas de duas maternidades

Belo Horizonte

2006

Ericka Viana Machado Carellos

Avaliação da aplicação do protocolo de triagem pré-natal para toxoplasmose em Belo Horizonte: estudo transversal em puérperas de duas maternidades

Dissertação apresentada ao Colegiado do Curso 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, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Pediatria.

Orientadora: Prof^ª. Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar

Co-orientadora: Prof^ª. Gláucia Manzan Queiroz de Andrade

Belo Horizonte

2006

Carellos, Ericka Viana Machado
C271a Avaliação da aplicação do protocolo de triagem pré-natal para toxoplasmose em Belo Horizonte: estudo transversal em puérperas de duas maternidades/
Ericka Viana Machado Carellos. Belo Horizonte, 2006. xviii,154f.,
Dissertação.(mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais.
Faculdade de Medicina
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente
Orientadora: Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar
Co-orientadora: Gláucia Manzan Queiroz de Andrade
1.Avaliação de processos(Cuidados de saúde) 2.Diretrizes

Universidade Federal de Minas Gerais

Reitor: Prof. Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora: Prof^a. Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de Pós Graduação: Prof. Jaime Arturo Ramirez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

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. Carlos Faria Santos Amaral

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: João Lúcio dos Santos Júnior

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof^a. Cleonice de Carvalho Coelho Mota

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Joel Alves Lamounier

Subcoordenador do Programa de do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:

Prof. Joel Alves Lamounier

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Francisco José Penna

Prof^a Regina Lunardi Rocha

Prof^a Ivani Novato Silva

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof. Marcos Borato Viana

Prof. Roberto Assis Ferreira

Miguir Terezinha Vieccelli Donoso (representante discente)

Trabalho desenvolvido no:

Hospital das Clínicas da UFMG - Unidade Funcional de
Ginecologia, Obstetrícia e Neonatologia – Maternidade Otto Cirne;
Hospital Sofia Feldman.

Dedico este trabalho...

A minha mãe que amo, Norma Cristina, por ter me gerado e preparado para a escola da vida.

Ao meu pai querido, Márcio, que apesar da distância, sempre se fez presente em minha vida.

A minha irmã e amiga, Moema, que sempre acreditou em mim, e me apoiou em tudo.

A minha avó Célia (in memoriam), que sempre me incentivou na profissão que escolhi, de todas as maneiras possíveis...

Ao Edmar (in memoriam) que mais que um sogro foi um pai para mim e muito contribuiu para que eu me tornasse uma pessoa melhor.

Especialmente ao meu esposo, Paulo Henrique, e aos meus filhos, Paulo Henrique e Laura, minha família querida e preciosa, que muito me ajudou nesta caminhada.

Agradecimentos

A professora Regina Amélia Pessoa de Aguiar, pela atenção e orientações valiosas que me permitiram concluir este trabalho.

A professora Gláucia Manzan Queiroz de Andrade, que me despertou para a área acadêmica, pela sua imensurável paciência e dedicação, e por ser exemplo de profissional e pessoa na minha vida.

Ao professor Dr. Eugênio Goulart pelas orientações técnicas recebidas, na fase de finalização do projeto e na elaboração do banco de dados.

Aos funcionários do SAME, especialmente Marta do Hospital Sofia Feldman, pela atenção e auxílio na árdua fase de coleta dos dados.

Aos amigos pelas palavras de incentivo e pelas oportunas contribuições oferecidas.

A Maria e Gleice, minhas “secretárias do lar”, que colaboraram para esta conquista, me auxiliando nas atividades rotineiras do lar e principalmente pelo carinho e atenções diárias aos meus filhos queridos...

Especialmente a Deus, pelo dom da vida e pelo esposo maravilhoso que reservou para caminhar ao meu lado, sempre atento às necessidades da família, incansável em nos fazer felizes. Muito obrigada pelo incalculável apoio e por mais este sonho que se realiza.

Índice de figuras

Figura 2.1	Ciclo de vida do <i>Toxoplasma gondii</i>	8
Figura 2.2	Esquema de triagem pré-natal para toxoplasmose praticado pelo Município de Belo Horizonte	78
Figura 5.1	Idade gestacional, em meses, do início do pré-natal das 406 mulheres entrevistadas em duas maternidades de Belo Horizonte, entre agosto de 2004 a maio de 2005	91
Figura 5.2	Perfil sorológico, após o primeiro exame de triagem para toxoplasmose, de 398 mulheres entrevistadas que realizaram a sorologia durante o pré-natal em Centros de Saúde do município de Belo Horizonte, no período de agosto de 2004 a maio de 2005	92
Figura 5.3	Comparação da freqüência de fatores de risco para toxoplasmose entre gestantes suscetíveis ou não à parasitose, entrevistadas em duas maternidades de Belo Horizonte, no período de agosto de 2004 a maio de 2005	97
Figura 5.4	Tipo de informação oferecida, em relação à prevenção da toxoplasmose congênita, às gestantes suscetíveis entrevistadas em duas maternidades de Belo Horizonte, no período de agosto de 2004 a maio de 2005	99
Figura 6.1	Proposta de reorganização do protocolo de triagem pré-natal para prevenção da toxoplasmose congênita	124

Índice de tabelas

Tabela 2.1	Estudos avaliando fatores de risco para infecção pelo <i>Toxoplasma gondii</i>	12
Tabela 2.2	Estudos de prevalência da toxoplasmose em gestantes em diversos países	17
Tabela 2.3	Estudos de prevalência da toxoplasmose em gestantes no Brasil	20
Tabela 2.4	Prevalência da toxoplasmose congênita.	24
Tabela 2.5	Estudos de prevalência da toxoplasmose congênita no Brasil	25
Tabela 2.6	Sistema de classificação e definição de casos de infecção pelo <i>Toxoplasma gondii</i> em gestantes imunocompetentes e seus conceitos (Lebech <i>et al</i> , 1996)	33
Tabela 2.7	Estudos avaliando a triagem neonatal.	46
Tabela 2.8	Estudos incluídos na revisão publicada por Wallon <i>et al</i> sobre a eficácia do tratamento pré-natal na redução da transmissão materno-fetal da toxoplasmose, acrescido do estudo de Foulon <i>et al</i>	51
Tabela 2.9	Risco de transmissão materno-fetal, conforme o centro estudado, na pesquisa desenvolvida por Gilbert <i>et al</i>	56
Tabela 2.10	Esquema terapêutico recomendado durante a gestação	57
Tabela 2.11	Esquema terapêutico recomendado na toxoplasmose congênita	59
Tabela 2.12	Estudos avaliando a eficácia da profilaxia primária na prevenção da toxoplasmose congênita	64
Tabela 2.13	Estudos avaliando a triagem pré-natal	69
Tabela 2.14	Programas de triagem pré-natal para toxoplasmose	72

Tabela 5.1	Dados clínicos de puérperas entrevistadas nas maternidades do Hospital Sofia Feldman (n = 264) e Hospital das Clínicas (n = 148) de Belo Horizonte, no período de agosto de 2004 a maio de 2005	89
Tabela 5.2	Características das 412 mulheres entrevistadas em duas maternidades de Belo Horizonte, no período de agosto de 2004 a maio de 2005	90
Tabela 5.3	Características das gestantes suscetíveis (163) ou não (224) à toxoplasmose, entrevistadas em duas maternidades de Belo Horizonte, no período de agosto de 2004 a maio de 2005	94
Tabela 5.4	Fatores associados à repetição da sorologia para toxoplasmose, entre gestantes suscetíveis à parasitose entrevistadas em duas maternidades de Belo Horizonte, no período de agosto de 2004 a maio de 2005.	95
Tabela 5.5	Fatores associados à aquisição da informação sobre profilaxia da toxoplasmose, entre gestantes suscetíveis à parasitose entrevistadas em duas maternidades de Belo Horizonte, no período de agosto de 2004 a maio de 2005	96
Tabela 5.6	Evolução do quadro sorológico e interpretação dos resultados em relação ao grupo de gestantes (n = 9) com resultados duvidosos na primeira avaliação, nas maternidades do Hospital Sofia Feldman e Hospital das Clínicas de Belo Horizonte, entre agosto de 2004 a maio de 2005	101

- Tabela 5.7** Caracterização das duas gestantes que receberam tratamento para prevenção da toxoplasmose congênita durante o pré-natal, entrevistadas na maternidade do Hospital Sofia Feldman, Belo Horizonte, entre agosto e setembro de 2004 **102**
- Tabela 5.8** Dados clínicos dos 424 recém-nascidos, filhos de mulheres entrevistadas em duas maternidades de Belo Horizonte, no período de agosto de 2004 a maio de 2005 **103**
- Tabela 5.9** Evolução das crianças com possibilidade de infecção congênita, seguidas após término das entrevistas das puérperas nas maternidades do Hospital das Clínicas e Sofia Feldman, até o dia 16 de dezembro de 2005 **105**

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

BH	Belo Horizonte
CDC	<i>Centers of Disease Control and Prevention</i>
CIP	Comparação dos perfis imunológicos
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CTR-DIP	Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecto-Parasitárias
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
EIA	<i>Enzyme immunoassay</i>
ELIFA	<i>Enzyme-linked immunofiltration</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEIA	<i>Fluorometric enzyme immunoassay</i>
HA	Hemaglutinação
HSF	Hospital Sofia Feldman
HTLV	<i>Human T-cell lymphotropic virus</i>
IB	<i>Imunoblotting</i>
IC 95%	Intervalo de Confiança 95%
IFI	Imunofluorescência indireta
IgA	Imunoglobulina A antitoxoplasma
IgE	Imunoglobulina E antitoxoplasma
IgG	Imunoglobulina G antitoxoplasma
IgM	Imunoglobulina M antitoxoplasma
IHA	Hemaglutinação Indireta
ISAGA	<i>Immunosorbent agglutination assay</i>

LA	Líquido amniótico
LDH	Desidrogenase láctica
MEIA	<i>Microparticle Enzyme Immunoassay method</i>
MG	Minas Gerais
MS	Mato Grosso do Sul
N	Número descritivo do tamanho da amostra
MS	Ministério da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PBH	Prefeitura de Belo Horizonte
PCR	Reação em cadeia de polimerase
RR	Risco relativo
RS	Rio Grande do Sul
SMSA	Secretaria Municipal de Saúde
SP	São Paulo
SUS	Sistema Único de Saúde
<i>T. gondii</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UI/ml	Unidade internacional por mililitro
γGT	γ -glutamilttransferase

Resumo

Introdução: Entre as estratégias de prevenção da toxoplasmose congênita incluem-se a educação em saúde e a triagem pré-natal, objetivando, respectivamente, reduzir a exposição aos fatores de risco para a infecção e detectar e tratar a infecção aguda na gestante. O protocolo de assistência pré-natal vigente em BH recomenda que seja solicitada a sorologia para toxoplasmose na primeira consulta, que deverá ocorrer o mais precocemente possível, e que as suscetíveis à toxoplasmose repitam a sorologia com 24-28 semanas de gestação. O objetivo desse estudo é avaliar a aplicação desse protocolo e as orientações oferecidas às gestantes suscetíveis identificadas. **Metodologia:** Estudo transversal, em duas maternidades públicas, com entrevista de 420 puérperas, entre agosto de 2004 e maio de 2005. Para o cálculo da amostra e para confecção do banco de dados, foi utilizado o pacote estatístico EpiInfo2001 versão 6.04. **Resultados:** Observou-se na amostra estudada ampla participação no pré-natal (98%) e realização da primeira triagem para toxoplasmose (97%). O início do pré-natal e a realização da primeira sorologia ocorreram em média com 16 semanas. Foram identificadas 163 gestantes como suscetíveis à toxoplasmose e, destas, 44% não foram submetidas à repetição da sorologia e 42% não receberam qualquer tipo de orientação quanto aos fatores de risco para aquisição da infecção. O início precoce do pré-natal (14 semanas em média) e um maior número de consultas (oito em média) foram associados à repetição da sorologia e ao recebimento de orientações. As informações oferecidas foram: evitar contato com gatos (95%), não ingerir ou manipular carne crua (70%) e lavar com cuidado as hortaliças (53%). Quarenta mulheres (24%) foram informadas quanto aos três fatores de risco. Ao final do estudo foi observada uma prevalência para toxoplasmose de 57,8% (IC95% 52,8 – 62,7). **Conclusões:** Não houve adesão adequada ao protocolo implantado em Belo

Horizonte para triagem pré-natal da toxoplasmose congênita, tanto em relação ao rastreamento sorológico quanto às orientações das gestantes suscetíveis identificadas.

Sumário

LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS	xi
RESUMO	xiii
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1. Histórico	4
2.2. O parasita	6
2.2.1. Ciclo biológico	7
2.3. Formas de transmissão	9
2.3.1. Fatores de risco para aquisição da toxoplasmose pelo adulto	10
2.4. Prevalência da toxoplasmose	14
2.4.1. Prevalência geral	14
2.4.2. Prevalência da toxoplasmose em gestantes	16
2.4.2.1. Prevalência da toxoplasmose em gestantes no Brasil	19
2.4.3. Toxoplasmose congênita	23
2.5. Diagnóstico da toxoplasmose na gestante	27
2.5.1. Diagnóstico clínico	27
2.5.2. Diagnóstico laboratorial	27
2.6. Transmissão vertical	33
2.7. Infecção congênita	36
2.7.1. Manifestações clínicas da infecção congênita	36
2.7.2. Diagnóstico laboratorial no feto	39

2.7.3. Diagnóstico laboratorial no recém-nascido	42
2.7.3.1. Triagem pós-natal	45
2.7.4. Eficácia do tratamento pré-natal para toxoplasmose	49
2.7.4.1. Redução da transmissão materno-fetal	49
2.7.4.2. Redução dos sinais e sintomas decorrentes da infecção fetal	53
2.7.5. Tratamento pós-natal	57
2.8. Estratégias de prevenção da toxoplasmose congênita	61
2.8.1. Educação em saúde	62
2.8.2. Triagem pré-natal	66
2.9. Programas de triagem pré-natal	72
2.9.1. Triagem pré-natal da toxoplasmose no Brasil	75
2.9.1.1. Programa de triagem pré-natal para toxoplasmose do Mato-Grosso do Sul	75
2.9.1.2. Programa de triagem pré-natal para toxoplasmose de Belo Horizonte	76
3. OBJETIVOS	79
3.1. Objetivo geral	79
3.2. Objetivos específicos	79
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	80
4.1. Desenho do estudo	80
4.2. Local do estudo	80
4.2.1. Maternidade do Hospital das Clínicas	80
4.2.2. Maternidade do Hospital Sofia Feldman	81
4.3. População estudada	82

4.3.1. Cálculo da amostra	82
4.3.2. Critérios de inclusão	83
4.3.3. Critérios de exclusão	83
4.4. Obtenção dos dados	84
4.4.1. Variáveis investigadas	84
4.4.2. Definição de suscetibilidade, infecção recente e progressa	85
4.5. Análise estatística	86
4.6. Considerações éticas	87
5. RESULTADOS	88
5.1. A amostra estudada	88
5.2. Distribuição de freqüência de aspectos do pré-natal da amostra estudada	89
5.3. Comparação de características do pré-natal entre mulheres suscetíveis ou não à toxoplasmose	93
5.4. Possíveis fatores de risco para infecção pelo <i>Toxoplasma gondii</i> e orientações profiláticas	96
5.5. Evolução das gestantes suscetíveis ou com sorologia duvidosa	99
6. DISCUSSÃO	106
7. CONCLUSÕES	125
8. SUMMARY	127
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	129
10. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÃO	144
11. ANEXOS	145
ANEXO A - Questionário para avaliação da triagem pré-natal para toxoplasmose implantada em Belo Horizonte	145

ANEXO B - Ficha para avaliação das crianças com suspeita de toxoplasmose congênita	148
ANEXO C - Termo de consentimento informado	149
ANEXO D - Termos de aprovação do projeto de pesquisa	150

1. INTRODUÇÃO

A toxoplasmose, parasitose de grande prevalência em todo o mundo, apresenta importância especial quando a priminfecção ocorre durante a gestação, devido à possibilidade de graves conseqüências para o concepto. A idade gestacional de aquisição da infecção pela gestante tem papel determinante no risco de infecção fetal e no quadro clínico apresentado pela criança infectada.

Nos países tropicais a toxoplasmose, geralmente, é adquirida nos primeiros anos de vida, restando uma proporção variável de adultos suscetíveis. Como a priminfecção, na gestante, é assintomática em cerca de 80 a 90% dos casos, o diagnóstico, freqüentemente, depende de testes laboratoriais. O diagnóstico da infecção aguda na gestante permite o tratamento com possibilidades de prevenção da infecção fetal ou minimização das seqüelas da doença.

As estratégias de prevenção da toxoplasmose congênita compreendem práticas educativas visando reduzir a exposição das gestantes às fontes de infecção do *Toxoplasma gondii* (prevenção primária) e o rastreamento sorológico durante a gestação para identificar a infecção aguda e tentar reduzir a transmissão materno-fetal por intermédio do tratamento (prevenção secundária). A triagem sorológica no início do pré-natal permite também selecionar as gestantes suscetíveis (soronegativas), sensibilizar este grupo em risco de soroconversão quanto às conseqüências da toxoplasmose congênita e atuar, promovendo medidas educativas, na prevenção da mesma por meio da mudança dos hábitos de vida. A abordagem da infecção congênita pode ser realizada mediante o tratamento intra-útero ou após o nascimento, objetivando diminuir as seqüelas ao nascimento ou risco de desenvolvimento de sintomas em longo prazo.

A adoção de estratégias de prevenção da toxoplasmose congênita, pelo sistema público de saúde, não é uniforme entre os vários países e mesmo em um mesmo país. Vários fatores interferem nessa escolha, principalmente, a prevalência da infecção na região, as dificuldades para o diagnóstico da infecção aguda na gestante e no feto e a incerteza em relação à eficácia do tratamento durante ou após a gestação.

Estudos realizados na França, país que há muitos anos adotou a triagem sorológica da toxoplasmose durante o pré-natal, recomendam que a gestante identificada como suscetível realize testes sorológicos mensais para identificar e tratar a infecção aguda (soroconversão) o mais precocemente possível. Essas medidas resultaram em redução significativa na ocorrência de toxoplasmose congênita no país.

A elevada prevalência do *T. gondii* no Brasil, associada a condições propícias à sua sobrevivência em ambientes tropicais, fazem com que a toxoplasmose congênita ocorra com frequência no país. A incerteza da melhor estratégia de prevenção dessa infecção congênita em um país de dimensão continental tem dificultado a adoção de programa nacional de triagem sorológica sistemática da toxoplasmose durante o pré-natal ou no período pós-natal. A recente inclusão, na rotina de assistência pública pré-natal em Belo Horizonte, da triagem para toxoplasmose, na primeira consulta e no terceiro trimestre da gestação, motivou a realização deste estudo com a finalidade de avaliar o desenvolvimento desse programa, condição fundamental para o seu aprimoramento e eficiência.

Foram consideradas questões fundamentais a serem respondidas em relação ao programa implantado: 1- Estariam sendo identificadas as mulheres suscetíveis em risco? 2- Esse grupo estaria sendo adequadamente esclarecido para evitar a exposição aos conhecidos fatores de

risco para a infecção? 3- A triagem sorológica, da forma como está estruturada no programa, cumpriria, de maneira eficaz, seu papel na identificação da soroconversão durante a gestação?

Para responder a essas questões foi proposto um estudo transversal abrangendo puérperas usuárias do sistema público de saúde de Belo Horizonte. Na impossibilidade de estudar todas as puérperas atendidas no município, optou-se por estudar uma amostra das mulheres atendidas em duas maternidades: 1- Hospital Sofia Feldman, responsável pelo atendimento de aproximadamente 20% dos partos demandados pela população de Belo Horizonte, frutos prioritariamente de gestações de baixo risco; 2- Hospital das Clínicas, que é um dos centros de referência para o atendimento de gestações de alto risco.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. HISTÓRICO

O parasita causador da toxoplasmose foi descoberto em 1908, na França, por Charles Nicolle e Louis Herbert Manceaux e, no Brasil, por Alfonso Splendore, respectivamente em células mononucleares do fígado e baço de um roedor chamado *Ctenodactylus gondii* e em um coelho. Devido a sua semelhança com o organismo *Leishmania* foi inicialmente nomeado como *Leishmania gondii*, no entanto, após observação de critérios morfológicos diferentes do organismo *Leishmania* foi, posteriormente, renomeado como *Toxoplasma gondii*.⁽¹⁾

A descrição do primeiro caso em humanos ocorreu em 1923, quando Josef Janku, oftalmologista de Praga, encontrou cistos do parasita na retina de uma criança de 11 meses com hidrocefalia congênita e microftalmia com coloboma na região macular.⁽¹⁾

Embora Levatidi tenha sugerido a relação da toxoplasmose com a hidrocefalia congênita em 1928, foi somente em 1937, nos Estados Unidos, por intermédio de Arne Wolf e David Cowen que a toxoplasmose teve um impacto real na medicina como doença congênita. Esses pesquisadores relataram um caso fatal de encefalite granulomatosa infantil e, o diagnóstico da etiologia da doença foi realizado por Sabin e Olitski. Posteriormente Wolf e Cowen *et al* reconheceram e reclassificaram os casos descritos por Torres, em 1926 e por Richter, em 1936, como os primeiros relatos de infecção congênita.^(1, 2)

A associação entre o *T. gondii* e a doença adquirida após o nascimento, foi relatada, em 1940, por Pinkerton e Weinman, que descreveram um caso de doença fatal generalizada, e, em 1941, por Pinkerton e Henderson que observaram dois casos fatais da doença febril exantemática em adultos.⁽¹⁾

Atualmente, quase um século após a descoberta do agente etiológico da toxoplasmose, a literatura tem relatado que a infecção é largamente distribuída em todo o mundo, do Alaska à Austrália, constituindo-se em uma das infecções parasitárias mais comuns em humanos e outros animais de sangue quente. Estima-se que próximo de um terço da humanidade tenha sido exposta ao parasita.⁽³⁾ Embora a infecção seja usualmente assintomática ou associada a sintomas autolimitados, em imunodeprimidos pode ser grave.⁽⁴⁾ Quando a infecção primária ocorre durante a gestação, pode ser transmitida ao feto e causar lesões inflamatórias no cérebro, retina e coróide que podem levar a danos neurológicos e visuais graves e permanentes.⁽⁵⁾

O “dye test” foi o primeiro teste sorológico criado para diagnóstico da toxoplasmose no ano de 1948, por Sabin e Feldman. O teste mede a quantidade total de anticorpos no soro que é capaz de matar o parasita na forma de taquizoíta por intermédio da mediação do complemento. Embora a necessidade de taquizoítas livres tenha restringido o uso deste método aos laboratórios especializados de referência, é considerado o teste com a mais alta sensibilidade e especificidade, sendo o padrão ouro para diagnóstico sorológico da doença.⁽⁶⁾

Desde a criação do teste de Sabin-Feldman, há mais de cinquenta anos, a evolução científica e tecnológica tem levado a progressos consideráveis no diagnóstico da toxoplasmose. Os testes laboratoriais manuais tradicionais foram substituídos pelos métodos automatizados ou semi-

automatizados que reduziram a manipulação e a chance de erros humanos, possibilitando o emprego em larga escala a preços razoáveis. Se por um lado os métodos se tornaram mais sensíveis detectando níveis residuais de anticorpos IgM, por outro lado a especificidade para diagnóstico de infecção recente foi reduzida devido à detecção dos anticorpos por um período de tempo mais prolongado. O desenvolvimento do teste de avidéz para anticorpos IgG veio para auxiliar o diagnóstico da infecção aguda na gestante. A detecção do parasita por meio de métodos moleculares como a reação em cadeia de polimerase (PCR), no líquido amniótico, marcou um dos maiores avanços no diagnóstico pré-natal da infecção congênita.^(1, 7)

A combinação dos testes sorológicos tem sido utilizada por investigadores experientes como Georges Desmont, na França, Jack Remington, nos Estados Unidos e Mário Camargo, no Brasil, para classificar o estágio da infecção pelo *T. gondii* em perfis compatíveis com diagnóstico de infecção recente, prévia e de transição.⁽⁷⁾

Paralelamente aos avanços dos testes laboratoriais para diagnóstico da infecção aguda na gestante, no feto e crianças nascidas de mães com infecção recente confirmada durante o pré-natal, diversos autores têm observado falhas no treinamento dos técnicos de laboratório e médicos em relação à seleção dos testes mais adequados e sua correta interpretação de acordo com a época de realização e resultados encontrados.⁽⁷⁾

2.2. O PARASITA

O *Toxoplasma gondii* é um parasita intracelular obrigatório que pode infectar uma grande variedade de mamíferos e pássaros. Os hospedeiros definitivos são mamíferos da família *Felidae*, com destaque, em regiões urbanas, para o gato doméstico, onde ocorrem os ciclos

sexuado e assexuado do parasita. Nos outros mamíferos e pássaros, hospedeiros intermediários, ocorre o ciclo assexuado do parasita.⁽⁸⁾

Existem três estágios infectantes do *T. gondii*: taquizoíta, bradizoíta e esporozoíta. O taquizoíta requer um ambiente intracelular para sobreviver e se multiplicar e constitui a forma vista no estágio agudo da infecção, durante o qual invade qualquer tipo de célula do hospedeiro intermediário e células epiteliais não intestinais do hospedeiro definitivo, onde se multiplica rapidamente. A forma de bradizoíta se multiplica lentamente dentro dos cistos tissulares, observados, entre outros tecidos, no sistema nervoso central ou músculos esqueléticos dos hospedeiros intermediários. A forma de esporozoíta se encontra exclusivamente dentro dos oocistos produzidos no intestino dos felinos. A taxa de invasão e crescimento varia na dependência da espécie de *T. gondii* e do tipo de célula hospedeira.⁽⁹⁾

2.2.1. Ciclo biológico

Os estágios infectantes do *T. gondii* estão ligados a um complexo ciclo de vida, e o estágio entero-epitelial ocorre no intestino dos felinos até a formação dos oocistos. Os gatos excretam os oocistos após a ingestão de qualquer uma das formas infectantes do *T. gondii*. O tempo para a liberação dos oocistos, após a infecção inicial e a frequência de excreção dos mesmos, varia de acordo com o estágio do *T. gondii* ingerido, de três a dez dias para os cistos tissulares, 19 a 48 dias para os taquizoítas e 21 a 40 dias para os oocistos. Até 30% dos gatos eliminam oocistos após a ingestão de taquizoítas ou oocistos enquanto quase todos eliminam oocistos após a ingestão de cistos tissulares.⁽⁹⁾

Após a ingestão pelos gatos, a parede dos cistos tissulares é dissolvida por enzimas proteolíticas no estômago e intestino delgado, liberando os bradizoítas que penetram nas células epiteliais do intestino delgado e iniciam o desenvolvimento de numerosas gerações de *T. gondii*. Essas formas se multiplicam por intermédio da forma especializada de esquizogonia (núcleos se dividem duas ou mais vezes sem divisão citoplasmática).⁽⁹⁾

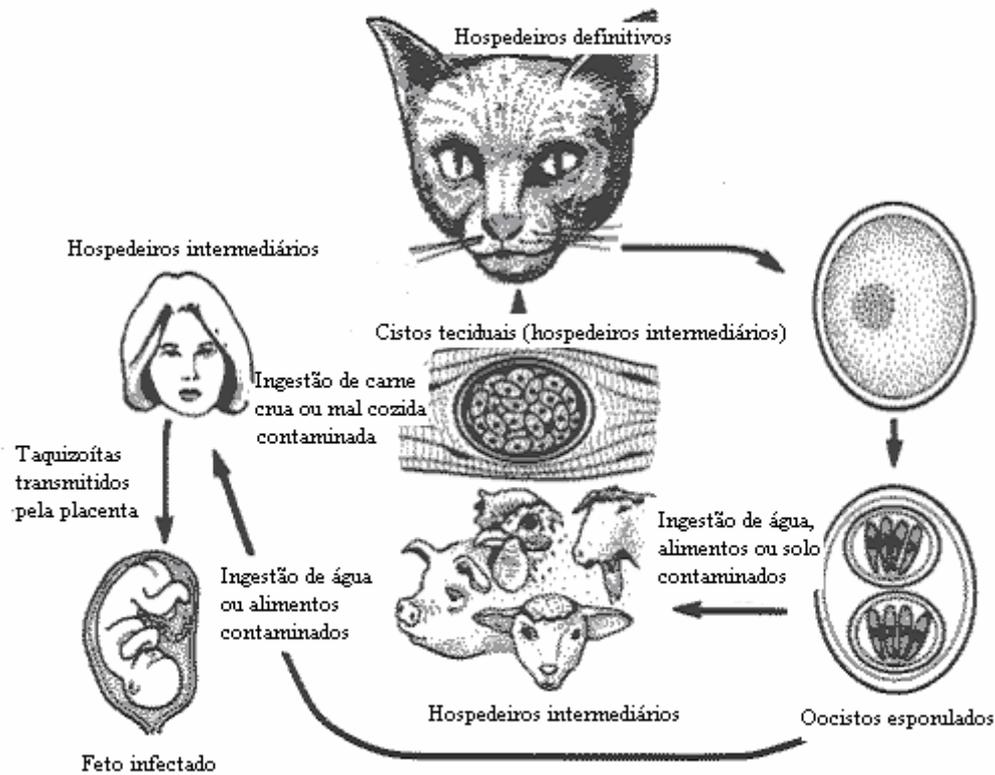


Figura 2.1 - Ciclo de vida do *Toxoplasma gondii*. Fonte: adaptado de Dubey, 1998.

Após o desenvolvimento assexuado, o ciclo sexual se inicia dois dias após ingestão dos cistos tissulares pelos gatos. Os gametócitos são encontrados no intestino delgado, mais comumente no íleo, três a 15 dias após inoculação. Os microgametas penetram e fertilizam os macrogametas maduros para formar os zigotos e, após a fertilização, é formada uma parede de oocisto ao redor do parasita, posteriormente, as células epiteliais infectadas rompem e liberam os oocistos dentro do lúmen intestinal. Durante a infecção aguda, os oocistos não esporulados

são excretados pelos gatos nas fezes e se tornam infectantes após a esporulação dentro de um a cinco dias, na dependência da aeração e temperatura do ambiente.⁽⁹⁾ Em condições favoráveis os oocistos podem permanecer infectantes por aproximadamente um ano, mas não sobrevivem em clima árido, frio e podem ser destruídos pelo cozimento.⁽⁴⁾

Quando os oocistos ou cistos são ingeridos pelos hospedeiros intermediários, essas formas são capazes de alcançar o intestino e se transformar em taquizoíta, forma invasiva do parasita.⁽⁸⁾ Após entrada dos taquizoítas na célula hospedeira, existe um espaço variável de tempo antes do parasita iniciar a divisão e este tempo é parcialmente dependente do tipo de organismo parasitário. Os taquizoítas se multiplicam assexuadamente dentro da célula hospedeira por endodiogenia repetida (duas células filhas são formadas dentro da célula mãe), até a ruptura da célula parasitada e liberação dos organismos que infectam as células contíguas. A partir da forma de taquizoíta, são formados os cistos tissulares que se desenvolvem em órgãos viscerais incluindo pulmões, fígado, e rins, mas são mais prevalentes nos tecidos neurais e musculares, incluindo cérebro, olhos e músculos cardíacos e esqueléticos. Os cistos tissulares do *T. gondii* podem persistir no organismo dos hospedeiros por vários meses e talvez toda vida, sem causar resposta inflamatória, dependendo do hospedeiro e da espécie do parasita.⁽⁹⁾

2.3. FORMAS DE TRANSMISSÃO

A toxoplasmose humana é, principalmente, adquirida por meio da ingestão de esporocistos ou cistos tissulares. Os esporocistos são encontrados em solo contaminado por fezes de gatos infectados e podem ser levados a boca por meio dos dedos, vegetais mal lavados, ou alimentos contendo oocistos transportados por baratas ou moscas. Os cistos tissulares estão presentes em carnes derivadas de animais infectados, principalmente porcos e cordeiros, e

permanecem viáveis quando a carne é ingerida crua ou ligeiramente cozida.^(8, 10) No entanto, os cistos tissulares são destruídos pelo congelamento a – 20°C por 18 a 24 horas, seguido do descongelamento; pelo cozimento acima de 66° C ou pela dessecação. Podem permanecer viáveis até dois meses na temperatura de até 4°C.⁽¹⁾ A transmissão congênita ocorre quando, durante a parasitemia materna, a placenta se torna infectada e o parasita alcança a circulação fetal. Outras formas de transmissão, incomuns, incluem transplante de órgãos, acidentes de laboratório e transfusão de sangue.⁽⁸⁾

2.3.1. Fatores de risco para aquisição da toxoplasmose pelo adulto

A infecção pelo *T. gondii* é adquirida pela ingestão de uma das formas vivas do parasita que podem contaminar a carne, solo, vegetais, leite ou água.⁽¹⁰⁾ Vários estudos têm procurado examinar os fatores de risco mais frequentemente ligados à infecção na gestante a fim de determinar o foco da mensagem em relação à prevenção da toxoplasmose, pois a incerteza em relação às fontes mais frequentes resulta na orientação direcionada a numerosos fatores de risco diminuindo a aderência às recomendações.⁽¹¹⁾

A tabela 2.1 apresenta uma compilação dos principais estudos desenvolvidos para avaliar os fatores de risco implicados na aquisição da infecção pelo *T. gondii*.

Boyer *et al*, analisaram retrospectivamente os dados quanto aos possíveis fatores de risco coletados das mães de 131 crianças com diagnóstico de infecção congênita referidas para o “*Chicago Collaborative Treatment Trial*” e relataram que 39% delas se recordaram especificamente de terem sido expostas a gatos ou carne crua, enquanto 25% não identificaram qualquer fator de risco.⁽¹²⁾ No estudo realizado por Camargo *et al* em Ribeirão

das Neves, região metropolitana de Belo Horizonte, não foram encontradas associações dos hábitos de consumo de carne, leite, ou ovos (origem, modo de preparo e frequência) em relação à prevalência da toxoplasmose.⁽¹³⁾

O estudo norueguês desenvolvido por Kapperud *et al* apontou a ingestão dos cistos tissulares presentes em carne crua ou mal cozida de animais contaminados pelo parasita, como fator de risco importante para aquisição da toxoplasmose. Outro fator encontrado foi a ingestão de vegetais mal lavados.⁽¹⁴⁾ Como os gatos sabidamente eliminam dejetos nos jardins, a ingestão de vegetais mal lavados se constitui em fator de risco, provavelmente, independente de possuir gatos.⁽¹⁵⁾

O estudo de caso-controle realizado por Baril *et al* envolveu 80 casos de soroconversão durante a gestação, porém, na análise multivariada somente foram considerados 75 pares devido à perda de dados. Semelhante ao estudo norueguês, também revelou o consumo de carne de vaca mal cozida e de vegetais como preditores de soroconversão. Possuir um gato foi de importância limítrofe, embora cuidar de caixas de gatos não tenha sido associada com soroconversão.⁽¹⁶⁾

O estudo multicêntrico, conduzido por Cook *et al*, mostrou que, embora a importância dos fatores de risco tenha variado, o fator mais associado com a infecção foi o consumo de carne mal cozida variando de acordo com os centros de 30% a 63%. Em todos os centros, uma grande proporção de infecção (14% a 49%) permaneceu não explicada.⁽¹¹⁾

Tabela 2.1 - Estudos avaliando fatores de risco para infecção pelo *Toxoplasma gondii*

Referência (Autor)	Local do estudo	População estudada	Desenho do estudo e tipo de análise	Fatores de risco encontrados com significância estatística
Camargo <i>et al</i> , 1995 ⁽¹³⁾	Ribeirão das Neves Minas Gerais	500 pessoas classificadas como caso ou controle de acordo com o resultado da IFI IgG	Caso-controle retrospectivo (análise univariada)	Gatos no domicílio passado ou presente, galinhas criadas em fundo de quintal no passado e presente, porcos no domicílio no passado.
Kapperud <i>et al</i> , 1996 ⁽¹⁴⁾	Noruega (Onze de 19 países)	63 gestantes com evidência de infecção recente e 128 gestantes suscetíveis pareadas	Caso-controle prospectivo (regressão logística)	Ingestão de carne moída crua ou mal cozida, ingestão de vegetais ou frutas não lavados, ingestão de carne de carneiro ou porco crua ou mal cozida, limpeza de caixas de gatos, limpeza infrequente de facas após preparo de carnes antes de manuseio de outros alimentos.
Baril <i>et al</i> , 1999 ⁽¹⁶⁾	França	75 gestantes com soroconversão durante a gestação e 75 controles pareados	Caso-controle retrospectivo (regressão logística)	Pobre higiene das mãos, consumo freqüente de vegetais crus fora de casa, consumo de carne de vaca mal cozida, consumo de carne de cordeiro mal cozida e ter um gato.
Cook <i>et al</i> , 2000 ⁽¹¹⁾	Nápoles, Luisiana, Copenhague, Oslo, Bruxelas e Milão	252 gestantes com evidências de infecção recente e 858 gestantes suscetíveis não pareadas	Caso-controle (regressão logística)	Consumo de carne crua ou mal cozida, o hábito de provar a carne durante o preparo, trabalho com animais e o contato com solo
Bahia-Oliveira <i>et al</i> , 2003 ⁽¹⁷⁾	Campos dos Goitacases, Norte do RJ	1436 pessoas selecionadas randomicamente de escolas, comunidades e forças armadas.	Transversal (regressão logística)	Consumo de água não filtrada ou não tratada
Avelino <i>et al</i> , 2004 ⁽¹⁸⁾	Goiânia	2242 mulheres em idade fértil. (1148 com infecção prévia e 1094 sem infecção prévia)	Estudo seccional cruzado (análise de variância)	A gestação foi o maior fator de risco seguido pelo baixo nível de educação, baixa renda, residência prévia em áreas rurais, carência de ambiente sanitário adequado, ingestão de carne crua ou mal cozida, leite de cabra não pasteurizado e geofagia.
Spalding <i>et al</i> , 2005 ⁽¹⁹⁾	Rio Grande do Sul	1583 gestantes não suscetíveis e 513 suscetíveis	Transversal (razão de prevalência)	Residência em área rural, água não tratada, ausência de coleta pública de lixo, contato direto com solo, contato com animais, roedores na casa ou redondezas, ingestão de carne mal cozida, de salsicha e derivados feitos em casa e de leite cru.

IFI: Imunofluorescência indireta.

Os achados de associação do consumo de água não filtrada ou não tratada com a soropositividade para toxoplasmose observados por Bahia-Oliveira *et al* foram semelhantes aos relatados por Cook *et al*. No entanto, Bahia-Oliveira *et al* não encontraram associação em relação ao consumo de carne mal cozida ou contato com solo. Os autores salientaram que o estudo está sujeito a uma série de limitações. Como a soropositividade para toxoplasmose persiste por muitos anos, uma relação temporal direta entre os comportamentos e a infecção não pode ser estabelecida^(11, 17)

Avelino *et al* publicaram, em 2003, um estudo prospectivo observacional que procurou avaliar o papel da gestação como fator de risco de soroconversão para toxoplasmose. Foram seguidas 1114 mulheres (522 gestantes e 592 não gestantes) suscetíveis à toxoplasmose, e as gestantes mostraram 2,2 ($1,36 < RR < 3,62$) vezes mais risco de soroconversão em relação às não grávidas. Segundo os autores, a maior vulnerabilidade das gestantes ao parasita poderia ser explicada pelas alterações nos mecanismos imunes e hormonais inerentes à gestação, que parecem ser agravadas em situações de dificuldade de adaptação às mudanças hormonais como na adolescência.⁽²⁰⁾ Subseqüentemente, em 2004, em estudo seccional “aninhado” no estudo prévio, os mesmos autores avaliaram o passado de gravidez e a relação com outros fatores de risco entre um grupo de mulheres com infecção prévia pelo *T. gondii* e outro grupo de mulheres nunca infectadas. Os dados foram submetidos à análise de variância e a amostra foi estatisticamente balanceada de acordo com os fatores de risco socioeconômicos que não foram homogêneos (tabela 2.1). A presença de animais domésticos em casa foi confirmada como fator de risco somente entre as mulheres com gestação prévia.⁽¹⁸⁾

Spalding *et al* observaram, em estudo transversal realizado em 29 municípios do Rio Grande do Sul (RS), que todos os fatores de exposição estudados, apresentados na tabela 2.1,

contribuíram para transmissão da toxoplasmose com a razão de prevalência variando entre 1,05 a 1,20 quando considerados sozinhos, e de 1,31 a 1,73 quando considerados em conjunto. O contato com o solo foi a variável que apresentou a mais forte associação com a infecção, provavelmente por ser uma fonte direta de oocistos.⁽¹⁹⁾

2.4. PREVALÊNCIA DA TOXOPLASMOSE

A toxoplasmose é uma das infecções mais comuns em humanos em todo o mundo.⁽¹⁾ A soroprevalência aumenta com a idade e não varia com o sexo. De acordo com a localização geográfica, a prevalência é baixa em regiões frias, em elevadas altitudes, em áreas quentes e áridas, e alta em regiões quentes e úmidas.⁽²¹⁾ As diferentes prevalências encontradas entre grupos populacionais dentro do mesmo local, refletem estilos de vida e hábitos dietéticos que podem favorecer a exposição às fontes da infecção. A alta prevalência encontrada na França tem sido atribuída à preferência por consumo de carne mal cozida, enquanto que, na América Central tem sido relacionada tanto ao tipo de habitação quanto à frequência de gatos errantes em um clima que favorece a sobrevivência dos oocistos.⁽¹⁾

2.4.1. Prevalência geral

O conhecimento da frequência e distribuição da infecção pelo *Toxoplasma gondii* em humanos é necessário para uma decisão racional em relação às medidas preventivas.⁽²²⁾ As estimativas de infecção pelo *T. gondii* no mundo variam de 16% a 40% nos Estados Unidos e Reino Unido, 50% a 80% na América Central, do Sul e no continente Europeu e, de 14% a 40%, de acordo com a faixa etária, na população judaica.^(3, 23) Estudo realizado por Flatau *et al*, em 1993, observou que a soroprevalência na área rural da Arábia, situada no norte de

Israel, aumentou de 49% na idade 20 anos para 74% na idade de 40 anos. As possíveis explicações sugeridas para a alta prevalência encontrada entre os árabes incluem as diversas condições sócioeconômicas e higiênicas e as profundas diferenças nos hábitos de alimentação, como a ingestão de quibe cru.⁽²³⁾

Inquérito realizado nos Estados Unidos entre 1999 e 2000 mostrou uma prevalência para toxoplasmose de 15,8% entre 4234 pessoas testadas e de 14,9% entre as 2221 mulheres investigadas. Comparando-se a soropositividade encontrada com estimativas realizadas em 1988 e 1994, não foram observadas diferenças significativas em relação às taxas de prevalência globais ou em relação ao sexo, raça, ou categoria de idade. Estudos indicando grande variabilidade da prevalência dentro dos Estados Unidos sugerem associação com as práticas de culinária, a habilidade de sobrevivência dos oocistos em diferentes climas e a imigração de áreas com alta endemicidade.⁽²⁴⁾

No Brasil, em Minas Gerais, Guerra (1985) encontrou em Belo Horizonte uma prevalência de 50,5% por meio da investigação de clientes adultos de laboratório de análises clínicas, enquanto Camargo (1987), em Ribeirão das Neves, encontrou uma prevalência de 59,4% em amostra aleatória em todas as idades.^(25, 26) No Recife, Pernambuco, em 160 amostras de doadores de sangue residentes em área urbana, foi encontrada uma prevalência de 75%, e observou-se que a soropositividade aumentou com a idade, variando de 18,2% para menores que 20 anos até 92,6% para aqueles entre 40 e 50 anos.⁽²⁷⁾

2.4.2. Prevalência da toxoplasmose em gestantes

Reveste-se de importância o conhecimento da prevalência da toxoplasmose na gestação, visto que as duas populações que apresentam maior risco de desenvolverem doença grave são os imunodeficientes e as crianças nascidas de mães que tiveram infecção aguda durante a gestação.⁽¹⁶⁾

No mundo, a literatura tem relatado prevalência dos anticorpos IgG para toxoplasmose em gestantes, variando de 7% a 11% na Noruega, 8% a 10% no Reino Unido, 12% a 14% na Suécia, 20% na Finlândia, 28% na Dinamarca, 45% nos Países Baixos, 54% na França, 59% na Polônia e 67% a 92% no Brasil de acordo com a região estudada.^(5, 22, 28-31) Desde 1960 as taxas de infecção pelo *T. gondii* parecem estar em declínio nos Estados Unidos e na Europa. A literatura tem relatado decréscimos nas taxas de prevalência em gestantes de 80% a 90% para 50% a 60% na França, 87% para 47% na Suíça, 34% para 18% na Suécia e 22% para 8% no Reino Unido.^(4, 28)

Três fatores que influenciam a priminfecção em gestantes devem ser levados em consideração para explicar a incidência em uma população: a incidência da infecção na comunidade, a frequência de possíveis contatos com fontes de infecção, e o número de mulheres suscetíveis em idade fértil.⁽³²⁾

Estudos de coorte populacionais conduzidos em países europeus têm relatado taxas de incidência da infecção durante a gestação variando de 8,1 para 1000 gestantes suscetíveis na França; 5,4 nos Países Baixos; 3,4 na Finlândia; 2,9 na Dinamarca; 0,82 na Noruega e 0,5 na Suécia.⁽²⁸⁾ A tabela 2.2 apresenta uma compilação dos principais estudos de prevalência da

toxoplasmose em gestantes em vários países.

Tabela 2.2 – Estudos de prevalência da toxoplasmose em gestantes em diversos países

Referência (Autor)	Local do estudo	População estudada (n)	Desenho do estudo	Prevalência (%)	Teste sorológico utilizado
Stray-Pedersen, 1980 ⁽³³⁾	Oslo, Noruega	8043	Prospectivo	12,9	Sabin -Feldman e IFI para IgG
Koskiniemi <i>et al</i> , 1992 ⁽³⁴⁾	Finlândia	16733	Prospectivo	20,3	EIA IgG
Ross <i>et al</i> , 1992 ⁽³⁵⁾	Alemanha	2104	Transversal	41,6	Aglutinação direta para IgG e ISAGA para IgM
Foulon <i>et al</i> , 1994 ⁽³⁶⁾	Bruxelas, Bélgica	2986	Prospectivo	53	IFI para IgG e IgM
Ancelle <i>et al</i> , 1996 ⁽³⁷⁾	França	13.459	Retrospectivo	54,3	Método não relatado
Szénasi <i>et al</i> , 1997 ⁽³⁸⁾	Hungria	17735	Prospectivo	55,8	Teste de fixação do complemento
Jenun <i>et al</i> , 1998 ⁽³⁹⁾	Noruega	35940	Prospectivo	10,9	Platelia IgM e IgG
Wong <i>et al</i> , 2000 ⁽⁴⁰⁾	Singapura	120	Transversal	17,2	IFI para IgG
Morris <i>et al</i> , 2004 ⁽⁴¹⁾	Nova Zelândia	500	Transversal	32,6	EIA IgM e IgG

IFI: Imunofluorescência indireta

EIA: *Enzyme immunoassay*

ISAGA: *Immunosorbent agglutination assay*

O estudo finlandês foi desenvolvido durante 18 meses, com objetivo de estimar a incidência de infecção primária durante a gestação e obter dados de custo-benefício para um programa nacional de triagem. O critério diagnóstico usado para infecção primária foi a soroconversão (anticorpos IgG) e/ou anticorpos IgM positivos associados a baixa avidéz para anticorpos IgG. A incidência encontrada foi de 2,4 para 1000 gestantes. Apesar da baixa prevalência encontrada, os autores sugerem que a toxoplasmose apresenta-se como um risco significativo para o feto na Finlândia devido a alta proporção de gestantes em risco de infecção aguda.⁽³⁴⁾

O Estudo francês, de caráter retrospectivo, realizado pelo laboratório nacional de soroprevalência, abrangeu parturientes das maternidades públicas e privadas e observou um declínio da prevalência, de 80% na década de sessenta para 54% em 1995.⁽³⁷⁾ Na cidade de Szeged, Hungria, a pesquisa compreendeu todas as gestantes entre 1987 e 1994, testadas na primeira consulta pré-natal para avaliar o efeito de um programa intensivo para prevenção da toxoplasmose congênita e observaram que a prevalência encontrada no estudo foi mais alta que a encontrada anteriormente em alguns estudos menos detalhados e menor do que encontrada no país vizinho Iugoslávia.⁽³⁸⁾

Em Singapura, país do Sudoeste asiático Wong *et al*, avaliando mulheres em acompanhamento pré-natal, observaram uma baixa prevalência da infecção e assinalaram que estudos prévios realizados por outros grupos do país, que encontraram taxas de soropositividade em adultos sadios de 17,2% a 18,8%, sugerem uma taxa de transmissão estável nos últimos 15 anos.⁽⁴⁰⁾

Na Nova Zelândia, a prevalência para anticorpos IgG e IgM contra o *T. gondii* foi determinada por meio de amostras de sangue rotineiramente coletadas durante o pré-natal para triagem da rubéola, hepatite B e sífilis. Foi encontrada soropositividade de respectivamente 33% e 2,4% para anticorpos IgG e IgM.⁽⁴¹⁾ Na Suécia, entre 33.588 mulheres suscetíveis, foi observada uma incidência de infecção primária durante a gestação de 5,1/10.000 gestantes suscetíveis (IC a 95% 2,6-8,9).⁽⁴²⁾

O estudo realizado por Jenun *et al*⁽³⁹⁾, em um período de dois anos, totalizou a maior amostra citada e envolveu 11 de 19 municípios noruegueses, cobrindo todas as regiões geográficas e climáticas. Os exames foram processados no laboratório de referência em toxoplasmose no

Instituto Nacional de Saúde Pública em Oslo. Tanto a prevalência (10,9%) quanto a incidência (0,15%) encontradas foram baixas em comparação a outros países da Europa, porém semelhante à observada por Stray-Pedersen *et al*⁽³³⁾ em Oslo na década de setenta.

2.4.2.1. Prevalência da toxoplasmose em gestantes no Brasil

O Brasil, maior país da América Latina, apresenta clima tropical, oferecendo condições favoráveis à sobrevivência dos oocistos no solo. Estudos de soroprevalência em gestantes têm mostrado estimativas variando de 56% em Campinas⁽⁴³⁾ a 92% no Mato Grosso do Sul.⁽³¹⁾ A tabela 2.3 apresenta estudos de prevalência da toxoplasmose em gestantes realizados em várias regiões do Brasil.

Tabela 2.3 – Estudos de prevalência da toxoplasmose em gestantes no Brasil

Referência (Autor)	Local do estudo	População estudada	Desenho do estudo	Prevalência (%)	Teste sorológico utilizado
Vaz <i>et al</i> , 1990 ⁽⁴⁴⁾	Subdistrito de Paz do Butantã (SP)	481 gestantes	Transversal	67,3	IFI e HA IgG IFI IgM
Guimarães <i>et al</i> , 1993 ⁽⁴⁵⁾	Região metropolitana de São Paulo	1286 gestantes	Retrospectivo	68,8	IFI para IgG
Rey <i>et al</i> , 1999 ⁽⁴⁶⁾	Fortaleza	185 gestantes puérperas	Inquérito sorológico	71,5	EIA para IgG
Reiche <i>et al</i> , 2000 ⁽³⁰⁾	Londrina, Paraná	1559 gestantes	Retrospectivo	67,0	IFI IgG ELISA IgM (captura)
Pereira <i>et al</i> , 2001 ⁽⁴⁷⁾	Belo Horizonte	415 gestantes	Retrospectivo	64,8	ELISA IgM e IgG
Spalding <i>et al</i> , 2003 ⁽⁴⁸⁾	Rio Grande do Sul	2126 gestantes	Prospectivo	74,5	IFI IgG ELISA e IFI IgG e IgM MEIA IgA Avidez para IgG
Varella <i>et al</i> , 2003 ⁽⁴⁹⁾	Porto Alegre	1261 puérperas	Transversal	59,8	MEIA IgG e IgM
Avelino <i>et al</i> , 2003 ⁽²⁰⁾	Goiânia	2563 gestantes	Prospectivo observacional	65,8	IFI IgG e IgM
Olbrich Neto <i>et al</i> , 2004 ⁽⁵⁰⁾	Botucatu, São Paulo	478 gestantes	Inquérito sorológico	60,0	Não relatado
Stella, 2004 ⁽⁴³⁾	Campinas	2.199 gestantes	Transversal	56,1	MEIA IgM e IgG
Leão <i>et al</i> , 2004 ⁽⁵¹⁾	Cuiabá, Mato Grosso	205 puérperas	Transversal	70,7	EIE IgG
Figueiró-Filho, 2005 ⁽³¹⁾	Mato Grosso do Sul	32.512 gestantes	Prospectivo longitudinal	92,0	ELISA IgG e IgM em papel filtro

IFI: Imunofluorescência indireta

HA: Hemaglutinação

EIA: *Enzyme immunoassay*

ELISA: *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*

MEIA: *Microparticle Enzyme Immunoassay method*

Em São Paulo, os três estudos citados avaliaram gestantes usuárias do sistema público de saúde e mostraram tendência de queda da prevalência nos últimos anos, mantendo, porém, ainda uma alta prevalência da doença.^(44, 45, 50) O estudo realizado por Vaz *et al*, em Paz do Butantã, zona oeste do Município de São Paulo, espelhou uma população de baixo nível socioeconômico considerando a procedência da amostra, oito centros de saúde do Estado, localizados em região com grande número de favelas e infra-estrutura básica carente.⁽⁴⁴⁾ Guimarães *et al*, observaram variação regional entre áreas da região metropolitana de São Paulo, de 59% na cidade de São Paulo até 77,5% na região nordeste.⁽⁴⁵⁾

Em Campinas, o estudo foi representativo da população usuária do Sistema Único de Saúde (SUS) do município, pois as amostras sanguíneas foram provenientes de todos os centros de saúde e foram analisadas pelo mesmo laboratório municipal de referência, minimizando o viés de seleção e a variação interobservador dos resultados.⁽⁴³⁾

O estudo realizado em Londrina avaliou retrospectivamente resultados sorológicos de gestantes atendidas no ambulatório de obstetrícia do Hospital da Universidade Estadual de Londrina.⁽³⁰⁾ Similarmente, em Porto Alegre, foram avaliadas puérperas atendidas em hospital de referência em gestação de alto risco, que haviam realizado sorologia para toxoplasmose no laboratório central do hospital.⁽⁴⁹⁾ As prevalências de respectivamente 67% e 60% foram semelhantes às taxas encontradas em estudos desenvolvidos em população atendida em pré-natal de rotina em outras localidades do Brasil.

Spalding *et al*, para avaliar a ocorrência de toxoplasmose em recém-nascidos de mães com suspeita de infecção primária durante a gestação, observaram em avaliação seccional abrangendo 31 municípios do RS, entre julho de 1997 e dezembro de 1998, uma alta taxa de

prevalência da infecção entre gestantes atendidas em unidades do SUS. Embora 3,6% das gestantes tenham apresentado IgM reagente na primeira triagem, os testes subsequentes aplicados a um subgrupo selecionado de 50 mulheres com anticorpos IgM e IgG positivos, mostraram que a presença de IgM específica não caracterizou a fase aguda da infecção.⁽⁴⁸⁾

Figueiró-Filho *et al* encontraram uma alta taxa de prevalência em estudo prospectivo longitudinal envolvendo gestantes submetidas à triagem pré-natal pelo Programa de Proteção à Gestante que abrange todo o Estado do Mato Grosso do Sul, com estimativas de 95,3% de cobertura. Segundo os autores o caráter amplo e descentralizado da amostra populacional estudada contribuiu para representatividade das gestantes do Estado em relação à prevalência encontrada. A incidência de toxoplasmose foi estimada em 0,42% (137 casos entre 32.512). O critério de infecção recente utilizado pelos autores para estimativa da incidência foi a presença de anticorpos IgM. Foi realizado teste de avidéz em 126 casos com resultados positivos para anticorpos IgM e 11 apresentaram baixa avidéz.⁽³¹⁾

Em Belo Horizonte, os dados foram coletados retrospectivamente das papeletas de 467 gestantes atendidas no ambulatório Carlos Chagas (Hospital das Clínicas – UFMG). Dessas, somente 415 foram submetidas a dosagem de anticorpos IgM e IgG para toxoplasmose.⁽⁴⁷⁾

2.4.3. Toxoplasmose congênita

Estudos de coorte populacionais realizados em diversos países relatam prevalência de toxoplasmose congênita para cada 10.000 nascidos vivos variando de menos que um em Massachusetts e New Hampshire até 4,3 nos Países Baixos.^(21, 28) Baseada na prevalência materna e taxa de transmissão materno-fetal a literatura estima que, para cada 10.000 nascidos vivos, ocorram dois casos de toxoplasmose congênita em Bruxelas e dez na França.^(28, 52) A carência de triagem sorológica da gestante para toxoplasmose, nos Estados Unidos, limita a avaliação da incidência da infecção na região. Baseado em estudos prospectivos realizados no Alabama, Nova York e New England que mostraram respectivamente prevalência de infecção congênita de 13/10.000 (1970), 7/10.000 (1967-1969), 1/10.000 (1986-1992) e, considerando os quatro milhões de nascidos vivos a cada ano nos Estados Unidos, estima-se que 400 a 4000 crianças possam nascer a cada ano com toxoplasmose congênita.⁽⁴⁾ No Reino Unido, a Unidade Britânica Pediátrica de Vigilância relatou 14 casos de neonatos infectados entre 1989 e 1990. Existem evidências de que a taxa de exposição ao *T. gondii* na comunidade tenha caído nos últimos anos, possivelmente, associada às mudanças nas práticas e consumo de carnes previamente congeladas, pois os cistos tissulares são inativados em baixas temperaturas.⁽¹⁰⁾

Na tabela 2.4 estão apresentadas prevalências de toxoplasmose congênita encontradas por meio da triagem neonatal. No estudo realizado por Lebech *et al*,⁽⁵³⁾ as amostras de sangue neonatal foram testadas inicialmente para anticorpos IgG, e a soroconversão foi demonstrada por intermédio da testagem retrospectiva das amostras de sangue materno congeladas.

Tabela 2.4 – Prevalência da toxoplasmose congênita

Referência (Autor)	Local do estudo	População estudada	Seguimento das crianças	Prevalência	Teste sorológico
Guerina <i>et al</i> , 1994 ⁽⁵⁴⁾	Massachusetts New Hampshire	635.000	1-6 anos	1/10.000 nascidos vivos	ELISA IgM
Lebech <i>et al</i> , 1999 ⁽⁵³⁾	Dinamarca	89.873	12-18 meses	3/10.000	EIA IgG em papel filtro
Paul <i>et al</i> , 2000 ⁽²²⁾	Polônia	27.516	2 anos	4,7/10.000 nascidos vivos (95% IC 0,02 a 2,6 para 1000)	ELISA IgM em papel filtro
Evengard <i>et al</i> , 2001 ⁽⁴²⁾	Suécia	40978	12 meses	0,73/10.000 (95% CI 0,15–2,14)	FEIA IgM em papel filtro

ELISA: *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*

EIA: *Enzyme immunoassay*

FEIA: *Fluorometric enzyme immunoassay*

No Brasil as estimativas variam de três a oito para cada 10.000 nascidos de acordo com a metodologia empregada e região estudada (Tabela 2.5).

Tabela 2.5 – Estudos de prevalência da toxoplasmose congênita no Brasil

Referência (Autor)	Local do estudo	População estudada	Prevalência	Teste sorológico utilizado
Camargo Neto <i>et al</i> , 2000 ⁽⁵⁵⁾	RS (47%) e outras áreas	140.914 neonatos	1/3000 nascidos vivos	EIA IgM não comercial FEIA em papel filtro
Mozzatto <i>et al</i> , 2003 ⁽³²⁾	Passo Fundo (RS)	1250 neonatos	8/10.000 nascidos vivos	ELFA VIDAS IgM
Camargo Neto <i>et al</i> , 2004 ⁽⁵⁶⁾	Área não especificada	364.130 neonatos	1/1867 nascidos vivos	EIA para IgM não comercial FEIA comercial em papel filtro
Segundo <i>et al</i> , 2004 ⁽⁵⁷⁾	Uberlândia, MG	805 neonatos (sangue cordão)	0,5/100 nascidos vivos	ELISA indireto para IgG, e ELISA de captura para IgM e IgA nos soros positivos para IgG
Carvalho <i>et al</i> , 2005 ⁽⁵⁸⁾	Ribeirão Preto, SP	15.162 neonatos	3,3/10.000 nascidos vivos	FEIA IgM em papel filtro
Figueiró-Filho <i>et al</i> , 2005 ⁽³¹⁾	MS	32.512 gestantes	1,2/10.000 gestantes	ELISA IgM e IgG

EIA: *Enzyme immunoassay*

FEIA: *Fluorometric enzyme immunoassay*

ELFA: *Enzyme Linked Fluorescent Assay*

ELISA: *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*

O estudo desenvolvido por Camargo Neto *et al* em um período de três anos a partir de 1995, mostrou uma alta prevalência de toxoplasmose congênita em amostras obtidas de famílias voluntárias para triagem neonatal (programa de triagem neonatal privado para hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria). Quando os achados iniciais indicaram infecção congênita, foram colhidas três amostras com intervalo de duas semanas para decisão em relação ao diagnóstico verdadeiramente positivo.⁽⁵⁵⁾

A maior taxa de prevalência entre os estudos citados foi no Rio Grande do Sul, onde foram avaliadas amostras de sangue de cordão de neonatos provenientes do Hospital São Vicente de Paula, que é responsável pela maioria dos partos da cidade de Passo Fundo e atende gestantes de todas as classes sociais.⁽³²⁾

A taxa de prevalência encontrada por Carvalheiro *et al* foi obtida por meio da triagem neonatal para toxoplasmose. Segundo os autores, a alta taxa de cobertura (25 centros de Ribeirão Preto, aproximadamente 90% dos 17.000 nascidos vivos da região) e o acompanhamento de todas as crianças até definição diagnóstica (persistência de anticorpos IgG além de 12 meses de vida) garantiram a qualidade e representatividade do estudo.⁽⁵⁸⁾

O cálculo da taxa de prevalência congênita na pesquisa desenvolvida por Figueiró-Filho *et al* considerou como denominador o número de gestantes triadas e foram acompanhados 81% dos recém-nascidos das gestantes com IgM.^(31, 59)

Em Minas Gerais, estima-se que nasça uma criança com toxoplasmose congênita para cada 1000 nascidos vivos.⁽⁶⁰⁾ A prevalência para toxoplasmose determinada por Segundo *et al* foi baseada em amostras de sangue de cordão umbilical provenientes de duas maternidades em Uberlândia, uma pública e outra privada. Foram encontrados quatro casos de infecção congênita, todos da maternidade do hospital público.⁽⁵⁷⁾ Estudo prévio apontou o nível socioeconômico como fortemente preditivo para soropositividade.⁽¹⁷⁾

2.5. DIAGNÓSTICO DA TOXOPLASMOSE NA GESTANTE

2.5.1. Diagnóstico clínico

O diagnóstico de infecção aguda durante a gestação é difícil uma vez que a infecção primária nos indivíduos imunocompetentes é, na maioria das vezes, assintomática, com sintomas ocorrendo em 10% a 20% das pessoas. A febre, mal estar e linfadenopatia constituem os sinais e sintomas mais comuns e os grupos de linfonodos mais freqüentemente envolvidos são os cervicais, suboccipitais, supraclaviculares, axilares, e inguinais.⁽¹⁾

Gilbert *et al*⁽⁶¹⁾ observaram que, entre 743 mulheres com soroconversão detectada durante a gestação, somente 82 (7%) relataram sintomas de linfadenopatia, enquanto Boyer *et al*⁽¹²⁾ observaram que 52% das mães de 131 crianças com infecção congênita, não se lembraram de qualquer sintoma ligado à doença infecciosa de qualquer tipo durante a gestação e 48% relataram sintomas possivelmente causados pela toxoplasmose, dentre eles febre (27%), sudorese noturna (23%), linfadenopatia.

2.5.2. Diagnóstico laboratorial

Diante da inespecificidade dos sintomas da infecção aguda na gestante, na grande maioria das vezes assintomática, o diagnóstico vai se apoiar nos testes complementares laboratoriais. Pode ser utilizada para esta finalidade a detecção de cistos na placenta, no sangue e fluidos corporais; pode ser realizado o isolamento do *T. gondii*; a demonstração de antigenemia; dos anticorpos ou da seqüência específica dos ácidos nucléicos.⁽¹⁾ Como em humanos os parasitas

ou seus antígenos são raramente detectados, a detecção dos anticorpos contra o *T. gondii* é a forma usualmente empregada para indicar a infecção.⁽⁶²⁾

A utilidade dos testes diagnósticos depende do controle de qualidade dos *kits* comercialmente disponíveis, confiabilidade dos laboratórios e habilidade dos médicos na interpretação dos resultados. Os testes sorológicos mais comumente utilizados são a Hemaglutinação Indireta (IHA), a Imunofluorescência Indireta (IFI), o teste de aglutinação, o *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) convencional ou de captura, e o *Immunosorbent Agglutination Assay* (ISAGA).⁽¹⁾

Para a correta interpretação dos resultados sorológicos na gestante é importante entender o comportamento dos anticorpos de diferentes classes de imunoglobulinas, com diferentes especificidades para determinantes antigênicos, frente à aquisição da infecção. A estrutura antigênica do *T. gondii* é complexa, estando envolvidos na resposta imunológica tanto antígenos citoplasmáticos, liberados quando o organismo é lisado, quanto antígenos de membrana.⁽¹⁾ Os anticorpos da classe IgM normalmente se desenvolvem precocemente dentro de uma a duas semanas após a infecção e declinam para níveis indetectáveis dentro de vários meses, dependendo do teste usado, enquanto os anticorpos da classe IgG são detectáveis 14 dias após o aparecimento dos anticorpos IgM e persistem indefinidamente por toda a vida do indivíduo.^(62, 63) É preciso ter em mente que o aumento dos títulos usualmente culmina entre quatro a oito semanas mas, em casos individuais o aumento da IgM pode continuar por várias semanas e da IgG por vários meses e, eventualmente, os níveis da IgM podem diminuir abaixo do limite de detecção em menos de três meses após a infecção, dependendo da técnica utilizada. Muitos fatores podem influenciar a resposta imune durante o curso da infecção, como a virulência do parasita, a quantidade de inóculo e a forma infectiva do mesmo.⁽⁶⁴⁾

Quando os testes periconcepcionais não são possíveis, a estimativa da época de infecção materna fica difícil devido à variável cinética e magnitude da resposta sorológica individual à toxoplasmose, bem como as diferenças das sensibilidades e especificidades dos testes sorológicos empregados para detecção da infecção aguda,⁽¹⁰⁾ valendo a pena destacar que os pontos de corte dos testes sorológicos variam entre os laboratórios, mesmo quando o mesmo teste é usado.⁽²⁸⁾

Os métodos que detectam anticorpos da classe IgM são os mais utilizados em todo o mundo para diagnóstico de toxoplasmose aguda, porém, atualmente, com os métodos mais modernos que detectam quantidades mínimas por mais de um ano após a infecção inicial (chamada IgM residual) e, considerando que os títulos dos anticorpos IgG obtidos em amostra única não são indicativos da época de aquisição da infecção,⁽⁶²⁾ recomenda-se a confirmação dos resultados por meio da realização de outros testes e da demonstração do aumento significativo nos títulos de anticorpos em amostras seriadas obtidas com intervalo de, no mínimo, três semanas, analisadas em paralelo.⁽⁶⁵⁾ Os anticorpos da classe IgE, quando detectados no sangue, ajudam a datar mais precisamente a época de infecção, devido a sua rápida emergência e desaparecimento precoce, porém esse exame não é útil como primeira linha para monitoramento de gestantes em risco de toxoplasmose.⁽⁶⁶⁾ Os métodos que detectam anticorpos IgA, de forma semelhante aos que detectam os anticorpos IgM, podem persistir por muitos meses após aquisição da infecção, apresentando pouca utilidade adicional para o diagnóstico da infecção aguda no adulto. Em contraste, para o diagnóstico da toxoplasmose congênita, os métodos que detectam anticorpos IgA assumem maior importância, devido a maior sensibilidade desses métodos em relação aos que detectam IgM.⁽⁶⁷⁾

Nos Estados Unidos, a maioria dos testes específicos para IgM são executados com *kits* disponíveis comercialmente e liberados pelo FDA (Food and Drug Administration). Devido a problemas com a especificidade, em 1996 o FDA e o CDC (*Centers of Disease Control and Prevention*) conduziram avaliações dos seis testes comerciais de IgM mais comumente usados e encontraram taxas de sensibilidade e especificidade variando de 93,3% a 100% e de 77,5% a 99,1%, respectivamente.⁽⁶²⁾ Os anticorpos IgM medidos pelo método de ELISA duplo *sanduíche* ou imunocaptura evitam os falsos positivos devido à presença dos fatores reumatóides e anticorpos antinucleares aumentando a especificidade do mesmo.⁽⁶⁷⁾

Estudo prospectivo realizado na França mostrou que, entre 446 gestantes, o método ISAGA detectou os anticorpos IgM por mais tempo do que o IFI, porém foi associado com maior variabilidade entre os indivíduos. O risco de infecção pós-concepcional para o primeiro teste positivo aos três meses de gestação foi estimado como inferior a 1,3% (IC 95% 0,6 - 2,1) pelo ISAGA, e inferior a 3,1% (IC 95% 0,7 - 4,6) pelo IFI. No entanto, a variabilidade de resposta individual, limita a utilidade desses testes na estimativa da época de infecção.⁽⁶³⁾

A pesquisa de anticorpos da classe IgM é o teste de escolha para triagem da gestante, pois no adulto imunocompetente um resultado negativo exclui infecção recente com uma alta certeza.⁽⁶⁸⁾ Na presença de anticorpos IgM na primeira amostra coletada durante a gestação, a medida da avidéz para anticorpos da classe IgG tem se mostrado como poderoso coadjuvante na diferenciação da infecção aguda da crônica, quando utilizado dentro do perfil sorológico para toxoplasmose que inclui o ELISA para IgM, IgA e IgE, o teste de aglutinação diferencial e o ISAGA para IgE.⁽²¹⁾

O desenvolvimento da técnica de avides para anticorpos IgG, revolucionou o diagnóstico da toxoplasmose.⁽⁶⁹⁾ A interpretação dos resultados reside na compreensão de que a afinidade funcional dos anticorpos IgG aos antígenos inicialmente é baixa, após a resposta antigênica primária, e aumenta, subseqüentemente, por meio da seleção das células B antígeno dirigida.⁽⁷⁰⁾ A realização do teste de avides para anticorpos IgG pode ajudar a distinguir a infecção aguda da crônica quando usado no primeiro trimestre,⁽⁶⁵⁾ sendo observado seu maior valor quando o resultado é alto durante o período da janela de exclusão da infecção aguda de acordo com o método utilizado (12 semanas para o método Labsystems e 16 semanas para o VIDAS-BioMérieux). A avides baixa ou intermediária para anticorpos IgG não pode ser interpretada como diagnóstico de infecção recente pois alguns pacientes podem persistir por meses ou mais de um ano com este resultado.⁽⁶⁷⁾ Beghetto *et al* compararam a afinidade de maturação dos anticorpos IgG contra antígenos recombinantes específicos para o *T. gondii* com a avides baseada em antígenos de células inteiras e mostraram que a avides baseada em antígenos recombinantes foi útil para o diagnóstico da fase aguda da toxoplasmose em gestantes.⁽⁷⁰⁾

Um grande estudo multicêntrico europeu realizado com objetivo de descrever a performance diagnóstica de 20 métodos de detecção de anticorpos e suas combinações e avaliar a época de infecção primária pelo *T. gondii*, mostrou que, durante a fase convalescente, 44% a 93% dos métodos para IgM e 37% a 89% dos métodos para IgA permaneceram positivos. Nenhum método sozinho foi capaz de diferenciar a fase de convalescença da infecção passada sem aumentar a fração de falsos positivos, e nenhuma combinação de métodos foi capaz de distinguir a infecção aguda daquelas que ocorreram 3 a 12 meses antes. Os métodos para detecção de anticorpos IgM mostraram alta sensibilidade na fase aguda, porém, com pouca especificidade quando usados isoladamente, enquanto os métodos para detecção de anticorpos

IgE foram altamente específicos e pouco sensíveis. Quando dois métodos independentes e diferentes foram usados na mesma amostra o ganho de especificidade em relação ao diagnóstico excedeu dramaticamente o uso isolado de cada teste, aumentando para 99,7% a especificidade quando combinados dois métodos com 95% de especificidade cada um.⁽⁶⁸⁾

O desafio do diagnóstico da fase aguda da infecção pelo *T. gondii* tem levado, nos últimos anos, ao desenvolvimento de múltiplas técnicas, visando implementar a habilidade do diagnóstico da infecção recente a qual se torna crucial na gestante em vista do risco de contaminação fetal. Dentre as técnicas, pouco utilizadas na prática, pode-se citar o desenvolvimento de uma imunoglobulina IgM com aumentada seletividade para infecções recentes e o desenvolvimento de antígenos de proteínas recombinantes. Porém, na prática, a melhor forma de excluir a infecção pós-concepcional é a coleta da amostra de sangue o mais precocemente possível na gestação.^(71, 72)

O “*European Research Network on Congenital Toxoplasmosis*” definiu o diagnóstico da infecção aguda pelo *T. gondii* na gestante imunocompetente em cinco categorias mutuamente excludentes, levando em consideração critérios clínicos, parasitológicos e sorológicos: definitiva, provável, possível, improvável e não infectada. Várias situações podem permitir uma mesma classificação que são apresentadas de forma sintética na tabela 2.6.⁽⁷³⁾

Tabela 2.6 - Sistema de classificação e definição de casos de infecção pelo *Toxoplasma gondii* em gestantes imunocompetentes e seus conceptos (Lebech *et al*, 1996)

Classificação	Situação			
	Um	Dois	Três	Quatro
Definitiva	Soroconversão (amostras obtidas após concepção)	Cultura no sangue positiva	Infecção congênita confirmada	-
Provável	Soroconversão (primeira amostra até 2 meses antes da concepção)	Aumento significativo da IgG * + IgM e/ou IgA	Altos títulos de IgG + IgM e/ou IgA + linfadenopatia	Altos títulos de IgG + IgM e/ou IgA na segunda metade da gestação
Possível	IgG estável sem IgM na segunda metade da gestação	Altos títulos de IgG + IgM e/ou IgA na primeira metade da gestação	-	-
Improvável	IgG baixa, estável sem ou com IgM	IgG estável alta sem IgM na gestação precoce	-	-
Não infectada ou infecção anterior à gestação	Soronegativa	Amostra preconcepcional positiva	IgM e/ou IgA sem aparecimento de IgG	-

* Amostras colhidas com intervalo de três semanas

2.6. TRANSMISSÃO VERTICAL

O conhecimento acumulado até o momento considera que o *T. gondii* somente é transmitido ao feto quando a infecção primária ocorre durante a gestação ou pouco antes, na concepção. Isso decorre do breve período de parasitemia materna durante o qual o parasita pode alcançar a placenta podendo então ser transmitido para o feto.⁽¹⁰⁾ No entanto, em gestantes imunodeficientes pode ocorrer reativação de infecção crônica durante a gestação e, embora esse evento seja incomum, a transmissão vertical tem sido observada.⁽¹⁾

Dados obtidos de estudos prospectivos têm estabelecido que a infecção crônica em mulheres imunocompetentes não oferece risco de infecção congênita. Os exemplos de toxoplasmose congênita em crianças nascidas de mães com testes sorológicos, no início da gestação, compatíveis com a presença de infecção crônica, são excepcionais. Quando ocorre, a disfunção imunológica deve ser suspeitada.⁽¹⁾ Silveira *et al*, no Brasil, relataram um caso de transmissão do *T. gondii* em uma mulher de 38 anos, com história de retinocoroidite característica da toxoplasmose acompanhada de anticorpos IgM e IgG positivos, 20 anos antes da gestação.⁽⁷⁴⁾ Gavinet *et al*, em Paris, relataram um caso de uma mulher de 28 anos cujo filho evoluiu aos nove meses com estrabismo divergente sendo realizado o diagnóstico de toxoplasmose. A reinfeção durante a gestação foi suspeitada devido a emergência de anticorpos IgM e IgA com 28 semanas e aumento dos títulos de IgG em comparação com amostra colhida com 11 semanas de amenorréia.⁽⁷⁵⁾

A literatura estima que 40% a 50% dos fetos expostos à infecção aguda materna serão infectados pelo *T. gondii*,⁽¹⁰⁾ sendo que a taxa de transmissão vai estar intimamente relacionada à idade gestacional materna no momento da aquisição.⁽⁷⁶⁾ Entre 1270 mulheres tratadas durante a gestação, Hohlfeld *et al* estimaram um risco geral de infecção fetal de 7%, variando de acordo com a época de infecção materna de 1,2% durante o período periconcepcional, 4,5% entre 6 a 16 semanas, 17,3% entre 17 a 20 semanas e 28,9% entre 21 a 35 semanas.⁽⁷⁷⁾

O clássico estudo prospectivo desenvolvido na França por Dunn *et al*, em 1999, envolveu, em sua maioria, mulheres tratadas e estimou a taxa de transmissão materno-fetal em 29%. Considerando a idade gestacional da infecção materna, foi observado um risco de infecção congênita de 6% com 13 semanas de gestação, um aumento linear até 40% com 26 semanas e

72% com 36 semanas. O risco de desenvolvimento de sinais clínicos na criança infectada foi fortemente relacionado à época gestacional da soroconversão materna, caindo de 61% com 13 semanas, para 25% com 26 semanas e 9% com 36 semanas. A partir desses dados, os autores propuseram que, na ausência de diagnóstico fetal, seria mais útil a orientação das mães em relação ao risco de ocorrência de sinais clínicos precoces levando em consideração a idade gestacional da infecção materna, tanto para probabilidade de transmissão quanto para as seqüelas graves ao nascimento. Calcularam que a idade gestacional com maior probabilidade de resultar em crianças com sintomas ao nascimento, seria de 24-30 semanas de gestação (aproximadamente 10% de chance de sintomas). Como aproximadamente 94% das mulheres receberam medicamentos antiparasitários, não se sabe se os resultados podem ser generalizados para mulheres não tratadas ou acompanhadas de acordo com diferentes protocolos de tratamento.⁽⁷⁸⁾

O risco de toxoplasmose congênita pode ser calculado com relativa confiança se a soroconversão e a idade gestacional exata da aquisição da infecção puder ser determinada. No entanto, freqüentemente, as mulheres não realizam testes antes da concepção. Em razão dessas dificuldades, Lebech *et al* publicaram, em 1996, um sistema de classificação e definição de caso para a infecção pelo *T. gondii* na gestante imunocompetente e seus neonatos estabelecidos pelo “*European Research Network on Congenital Toxoplasmosis*”, já citado na tabela 2.6. O Grupo de Estudos para Toxoplasmose Congênita da Sociedade Italiana de Neonatologia, baseado nessa classificação, realizou estudo prospectivo no qual 205 crianças nascidas de mães com suspeita de toxoplasmose durante a gestação foram seguidas durante cinco anos, para estimar a freqüência de infecção congênita e avaliar a possibilidade de modular a abordagem diagnóstica e terapêutica de acordo com o risco determinado para os neonatos individualmente. Foram identificadas 15 crianças com toxoplasmose congênita. A

categoria de soroconversão materna definitiva constituiu o maior risco de transmissão (21,3%), enquanto muito baixo risco (4,1%) foi identificado nas infecções prováveis e nenhum nas possíveis ou improváveis. ⁽⁷⁹⁾

2.7. INFECÇÃO CONGÊNITA

2.7.1. Manifestações clínicas da infecção congênita

A infecção congênita pelo *T. gondii* pode se apresentar sob quatro formas clínico-evolutivas. Doença sistêmica (quase sempre com envolvimento neurológico concomitante) ou neurológica ao nascimento, doença grave ou leve se manifestando nos primeiros meses de vida, seqüelas ou recidivas na infância ou adolescência de infecção prévia não diagnosticada e infecção subclínica.⁽¹⁾ Cerca de 85% a 90% das crianças infectadas são assintomáticas ao nascimento, e a clássica tríade de hidrocefalia, calcificações intracranianas e retinocoroidite são o extremo incomum da apresentação clínica. A toxoplasmose aguda também pode resultar em morte intra-uterina, particularmente quando adquirida no início da gestação. Desmonts e Couvreur, estudando 59 casos de toxoplasmose congênita, identificaram seqüela grave com envolvimento ocular e cerebral em nove (15%), doença leve em 11 (19%) e doença subclínica em 39 (49%).⁽⁸⁰⁾

As manifestações clínicas no período neonatal variam muito e incluem hidrocefalia, microcefalia, calcificações intracranianas, retinocoroidite, estrabismo, cegueira, epilepsia, petéquias devido a trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, icterícia, restrição do crescimento intra-uterino e “rash”.^(10, 21)

A incidência de seqüelas graves presentes ao nascimento apresenta íntima relação com a idade gestacional de infecção materna, sendo observadas em 75% das infecções ocorrendo no primeiro trimestre, 55% no segundo e em menos de 5% no terceiro trimestre.⁽¹⁰⁾

Casos leves podem ter lesões retinianas localizadas, muitas vezes não notadas ao nascimento e a microftalmia uni ou bilateral secundária à retinocoroidite é um sintoma bem descrito. A retinocoroidite é progressiva e recorrente e em alguns casos resulta em perda da visão a despeito da terapia intensiva com pirimetamina e sulfadiazina durante o primeiro ano de vida.⁽⁸¹⁾ O maior seguimento de crianças identificadas por meio da infecção materna durante a gestação foi publicado por Couvreur *et al* em 1984. Foram relatados 41 (24%) casos de lesões oculares entre 172 crianças seguidas por dois a 11 anos a despeito do tratamento com pirimetamina e sulfadiazina.⁽⁸²⁾

De maneira geral, 65% a 85% das crianças infectadas apresentarão seqüelas oculares tardias.⁽¹⁰⁾ Wilson *et al* documentaram entre 24 crianças com doença subclínica não tratadas ou tratadas por menos de um mês e seguidas por aproximadamente oito anos o desenvolvimento de retinocoroidite ou cicatrizes retinianas em torno de 92%, enquanto que Desmonts e Couvreur observaram entre 47 crianças com toxoplasmose congênita assintomática, a ocorrência de retinocoroidite no primeiro ano de vida em 27% e após dez anos de vida em 50%.^(81, 83) Koppe *et al* seguiram por 20 anos crianças com toxoplasmose congênita e relataram perda da acuidade visual em até 44% das crianças não tratadas após 18 anos de seguimento. O período de maior risco de recorrência da retinocoroidite ocorreu entre 12 e 18 anos.⁽⁷⁶⁾

As manifestações neurológicas da toxoplasmose congênita podem variar de déficits sutis a

encefalopatia aguda e déficits graves motores, sensoriais e cognitivos. As anormalidades do líquido cefalorraquidiano constituem achados freqüentes entre as crianças com toxoplasmose congênita, ocorrendo mesmo na ausência de outros sinais da infecção. Couvreur *et al* relataram que, entre 115 crianças inicialmente consideradas normais na avaliação clínica primária, 33% apresentaram anormalidades no líquido.⁽⁸¹⁾

Dois estudos de triagem neonatal para toxoplasmose relataram alta proporção de formas assintomáticas e subclínicas ao nascimento, de 85% a 92%, respectivamente na Dinamarca e na Polônia.^(22, 53) Guerina *et al* observaram que entre 48 neonatos com toxoplasmose congênita considerados normais pela avaliação pediátrica rotineira 14 (29%) apresentaram evidências de doença do sistema nervoso central e nove (19%) apresentaram lesões de retinocoroidite quando submetidos à propedêutica específica para toxoplasmose congênita.⁽⁵⁴⁾

As informações em relação aos efeitos da toxoplasmose congênita no desenvolvimento, comportamento e seqüelas tardias na infância são escassas. Estudo recente multicêntrico de coorte prospectiva realizada para avaliar o risco de desenvolvimento neurológico e comportamental adverso em crianças congenitamente infectadas, não encontrou evidências de associação entre a toxoplasmose congênita e outros marcadores de desenvolvimento adverso ou comportamental aos três anos de vida. Mostrou, também, que a toxoplasmose congênita foi associada com aumento da ansiedade dos pais em relação à saúde presente e futura e risco de déficits visuais. Os achados são consistentes com a hipótese de que a toxoplasmose congênita tanto causa danos clínicos manifestos quanto nenhuma anormalidade.⁽⁸⁴⁾

2.7.2. Diagnóstico laboratorial no feto

A infecção aguda pelo *T. gondii* durante a gestação pode resultar em graves seqüelas ao neonato. Considerando que os medicamentos disponíveis para tratamento da toxoplasmose congênita não são isentos de efeitos colaterais, a propedêutica para diagnóstico da infecção fetal deve ser avaliada. A identificação do DNA do parasita, por meio da reação em cadeia de polimerase (PCR) em células do líquido amniótico, é atualmente o método de escolha. Porém a cordocentese, para realização de exames sorológicos e/ou tentativa de isolamento do parasita no sangue fetal, pode ser ainda utilizada quando o líquido amniótico não for disponível para realização da PCR.⁽¹⁾

O estudo clássico de Daffos *et al*, publicado em 1988, avaliou prospectivamente 746 gestantes com infecção confirmada cujas crianças foram seguidas por no mínimo três meses e mostrou que o diagnóstico da toxoplasmose pôde ser realizado em 39 (93%) dos 42 fetos infectados. O diagnóstico definitivo de infecção fetal foi baseado no isolamento do parasita por meio da inoculação em rato do sangue fetal ou líquido amniótico obtido com 20 a 26 semanas de gestação e, do resultado positivo para anticorpos IgM específicos em sangue fetal. Os testes inespecíficos incluíram a contagem de leucócitos, plaquetas, eosinófilos, IgM total, γ -glutamyltransferase (γ GT), lactato desidrogenase e ultra-sonografia para avaliação do cérebro fetal.⁽⁸⁵⁾ Foulon *et al* demonstraram também que o diagnóstico pré-natal foi confiável e relativamente seguro ao avaliar 50 gestantes em risco de conceber crianças com infecção congênita por meio da ultra-sonografia fetal, amniocentese (inoculação em rato) e coleta de sangue de cordão (inoculação em rato, hematologia, imunologia celular, γ GT, LDH, IgM específico). O seguimento das crianças mostrou concordância entre o diagnóstico pré-natal e pós-natal tanto para diagnóstico quanto para exclusão da infecção congênita.⁽⁸⁶⁾

Os estudos publicados por Daffos *et al* e Foulon *et al* não contavam com a técnica de PCR enquanto que os posteriormente publicados por Pratlong *et al* se beneficiaram com a técnica somente no último dos nove anos da pesquisa retrospectiva que abrangeu 286 gestantes com infecção aguda confirmada. O diagnóstico pré-natal foi preciso em 40 (77%) entre 52 fetos acometidos. No entanto, o diagnóstico pré-natal negativo nem sempre excluiu a doença fetal. Os resultados positivos para anticorpos IgM e/ou IgA permitiram o diagnóstico em 80% dos fetos acometidos submetidos a um dos exames (32 entre 40 fetos). O isolamento do parasita do sangue fetal ou líquido amniótico foi positivo em 19 (49%) entre 39 culturas realizadas, e a detecção do DNA por meio da PCR foi positiva em sete entre dezesseis amostras de líquido amniótico.⁽⁸⁷⁾

A possibilidade da identificação do DNA do parasita por meio da técnica da PCR (reação em cadeia de polimerase) no líquido amniótico, tecnologia mais rápida e segura do que os métodos antigos, revolucionou a propedêutica intra-útero para infecção fetal. Está indicada em todas as gestantes com resultados diagnósticos fortemente sugestivos de infecção aguda ou se houve evidências de dano fetal pelo exame ultra-sonográfico. Porém, os resultados das análises da PCR realizados em laboratórios diferentes podem variar consideravelmente e não existem procedimentos para controle da qualidade dos laboratórios que realizam a técnica.⁽⁸⁸⁾

Para avaliar o papel da PCR no diagnóstico de infecção fetal, Hohlfeld *et al* realizaram-na em 339 mulheres e compararam os resultados com os testes convencionais (inoculação em rato do líquido amniótico e sangue fetal, cultura de tecidos ou líquido amniótico e identificação da IgM específica em sangue fetal). A infecção congênita foi demonstrada em 34 fetos por meio dos métodos convencionais e a PCR foi positiva em todos. Em três casos de infecção fetal somente a PCR foi positiva. A sensibilidade do teste foi de 97,4% e o valor preditivo negativo

foi de 99,7%.⁽⁸⁹⁾ No entanto, a sensibilidade e valor preditivo negativo da PCR foi comparada com os métodos convencionais, mas não com o diagnóstico da infecção em nascidos vivos.⁽¹⁾

Romand *et al* avaliaram a sensibilidade e valor preditivo da PCR em líquido amniótico em 270 gestantes com infecção recente comprovada. O diagnóstico de infecção congênita foi avaliado por meio do seguimento sorológico. Entre 65 crianças infectadas, 48 (64%) apresentaram resultado positivo para a PCR. A sensibilidade foi de 64% e o valor preditivo negativo foi de 87,8%, sendo que a sensibilidade foi significativamente maior quando a infecção materna ocorreu entre 17 e 21 semanas comparada com a infecção ocorrendo antes de 17 ou após 21 semanas de gestação.⁽⁹⁰⁾

Em Minas Gerais, 37 gestantes com diagnóstico de infecção aguda, foram estudadas prospectivamente, e as crianças acompanhadas por três a 23 meses, para avaliar a eficácia da PCR no líquido amniótico para o diagnóstico fetal. A sensibilidade encontrada foi de 66,7% e a especificidade de 87,1%. Segundo os autores, entre as explicações para a baixa sensibilidade encontrada, estaria a possibilidade da sensibilidade da técnica em espécimes clínicos poder ser influenciada pela grande quantidade de células e de DNA humano e pelos fatores inibidores da Taq DNA polimerase como porfirinas do sangue e por problemas no “primer” utilizado.⁽⁹¹⁾

Em relação ao prognóstico da criança infectada, estudos avaliando a concentração parasitária por meio da PCR quantitativa têm mostrado resultados promissores. A alta carga parasitária no líquido amniótico se relacionou com a gravidade da apresentação clínica.⁽¹⁾

Após o diagnóstico da infecção fetal, a vigilância durante a gestação, por meio da ultrasonografia, pode detectar o aparecimento de sinais clínicos embora, na maioria das vezes, ela

não mostre alterações. Quando presentes, os achados sugestivos incluem calcificações intracranianas, dilatação ventricular, hepatomegalia e ascite.^(1, 21) Pratlong *et al* encontraram entre 40 fetos infectados, nove (22,5%) apresentando alterações na ultra-sonografia, entre elas, hidrocefalia, hepatomegalia e calcificações cerebrais.⁽⁸⁷⁾ Os sinais de toxoplasmose congênita foram reconhecidos em exames ultra-sonográficos em nove entre 39 casos de infecção congênita no estudo desenvolvido por Daffos *et al*. A manifestação mais comum foi a dilatação ventricular, e as outras alterações menos comuns foram a ascite, calcificações intra-hepáticas e intra-cranianas.⁽⁸⁵⁾

2.7.3. Diagnóstico laboratorial no recém-nascido

O diagnóstico pós-natal da toxoplasmose congênita é crucial em dois casos: quando os sinais clínicos ocorrem dentro dos primeiros seis meses de vida, na ausência de informações em relação ao quadro sorológico materno durante a gestação e, quando a soroconversão é diagnosticada durante a gestação. Os dois maiores obstáculos ao diagnóstico pós-natal são a pobre sensibilidade da detecção do *T. gondii* e a passagem transplacentária de anticorpos maternos para a criança.⁽⁹²⁾ O diagnóstico vai ser baseado em achados clínicos e laboratoriais e a avaliação dos neonatos em risco deve incluir exames hematológicos, função hepática, avaliação do líquido cefalorraquidiano, exames sorológicos e radiológicos, avaliações oftalmológica e audiológica.⁽¹⁾ A realização da PCR para detecção do gene B1 do *T. gondii* no sangue, líquido e urina deve ser considerada em todo neonato com suspeita de toxoplasmose.⁽²¹⁾ O padrão de referência para o diagnóstico de infecção congênita se baseia na persistência de anticorpos IgG além de 12 meses de idade, e a exclusão é baseada no desaparecimento dos anticorpos em torno de seis a doze meses, na ausência de tratamento.⁽⁷³⁾

Como nem todos os neonatos infectados produzem níveis detectáveis de IgA e IgM, a abordagem recomendável consiste na combinação das medidas dos dois anticorpos que pode identificar até 75% deles.^(21, 69) Os anticorpos da classe IgE podem ser úteis para o diagnóstico da infecção aguda no neonato, porém somente devem ser usados em combinação com outros métodos sorológicos. A vantagem em relação aos anticorpos IgM e IgA se encontra no perfil de rápido aumento e desaparecimento.⁽²¹⁾

A presença de anticorpos IgG no soro do neonato pode significar síntese própria ou anticorpos transferidos passivamente da mãe, via transplacentária.⁽²¹⁾ A avidéz para anticorpos IgG no neonato representa uma mistura de anticorpos IgG da mãe e criança. Enquanto a baixa avidéz no período neonatal sugere infecção primária materna durante a gestação e não determina se a criança está ou não infectada, a alta avidéz representa infecção antiga materna, mas não necessariamente exclui infecção primária no início da gestação. Durante o seguimento pós-natal um aumento significativo ou diminuição do resultado da avidéz é um achado anormal e indica síntese de anticorpos pelo neonato.⁽⁶⁹⁾

Estudo retrospectivo multicêntrico europeu avaliou a performance de diferentes testes laboratoriais para diagnóstico da toxoplasmose congênita e mostrou que nenhum dos testes apresentou alta sensibilidade, variando de 16% para detecção do parasita no sangue de cordão a 66% para detecção de IgA em sangue neonatal. A especificidade variou de 92% para IgA em sangue de cordão a 100% para detecção do parasita através da inoculação em rato. A sensibilidade geral foi mais alta para a IgA do que para a IgM como previamente relatado em outros estudos, e a especificidade para os testes realizados em sangue neonatal foi melhor do que em sangue de cordão, provavelmente devido à contaminação com sangue materno. Apesar da possibilidade do tratamento reduzir a chance de detecção da IgM específica nos

neonatos infectados, devido a inibição da resposta imune fetal, na análise multivariada o tratamento antiparasitário não interferiu nos resultados dos testes sorológicos. A presença de IgM e IgA nas crianças infectadas foi significativamente associada à idade gestacional de infecção materna, quanto mais precoce a infecção durante a gestação, menos freqüente os resultados positivos. Os achados desse estudo mostram particular importância quando a triagem neonatal da toxoplasmose congênita é realizada, pois as crianças infectadas durante a gestação precoce apresentam menos resultados positivos para IgM ou IgA, e a infecção pode não ser detectada.⁽⁹³⁾

Na França, Bessieres *et al* desenvolveram estudo prospectivo entre 165 neonatos nascidos de mães com infecção aguda confirmada após oito semanas de gestação e tratadas de acordo com os protocolos usuais e observaram que os testes neonatais foram positivos em 50 (88%) entre 57 crianças com infecção congênita. O parasita foi isolado da placenta ou sangue de cordão em 61% dos neonatos infectados e foi o único critério de infecção em 18% das crianças infectadas. A detecção de IgM e IgA realizada em 42 soros de crianças infectadas permitiu o diagnóstico em 34 (81%) casos. Os anticorpos IgM foram mais freqüentemente detectados quando a mãe soroconverteu no terceiro trimestre, enquanto os da classe IgA foram mais freqüentemente encontrados quando a soroconversão materna ocorreu no primeiro ou segundo trimestre. Os anticorpos IgM são produzidos primeiros, seguidos dos anticorpos IgG e IgA, portanto, para os autores, a IgM produzida intra-útero nas infecções ocorridas durante a gestação precoce, pode ter desaparecido ao nascimento, enquanto a IgA produzida mais tardiamente ainda estava presente.⁽⁹⁴⁾

Abordagens baseadas na comparação dos perfis imunológicos da mãe e da criança pelo “enzyme-linked immunofiltration” (ELIFA) e “immunoblotting” (IB) referidas como CIP,

surgiram em 1982 e 1985, respectivamente, e podem distinguir os anticorpos maternos dos fetais ou neonatais.^(88, 95) Estão indicados nos recém-nascidos suspeitos com anticorpos IgG presentes no sangue, mas com anticorpos IgM e IgA ausentes.⁽²¹⁾ Estudo colaborativo envolvendo 14 laboratórios, patrocinados pelo “*European Community Biomed*”, observou especificidade abaixo de 90% para os métodos padrões, enquanto o ELIFA IgG e IB IgM tiveram especificidade de 100% e sensibilidade de 64,2% e 56,7% respectivamente.⁽⁹²⁾

2.7.3.1. Triagem pós-natal

A incidência da toxoplasmose congênita é comparável ou mais alta do que as doenças genéticas, metabólicas e infecciosas para as quais a triagem neonatal é mandatória por lei em diversos países. Entretanto, diferentemente das outras doenças perinatais, as seqüelas secundárias à toxoplasmose congênita são observadas ao nascimento em somente 10 a 15% das crianças afetadas, tornando-se aparentes, muitas vezes, somente após muitos anos.^(12, 76)

A triagem neonatal por meio da dosagem de IgM em papel de filtro tem sido realizada na Inglaterra desde 1986, mostrando-se como uma ferramenta valiosa no diagnóstico precoce da toxoplasmose congênita em áreas onde o risco de infecção primária pelo *T. gondii* durante a gestação é pequeno.⁽²²⁾ A tabela 2.7, apresenta alguns estudos de triagem neonatal, desenvolvidos em diversos países.

Tabela 2.7 – Estudos avaliando a triagem neonatal

Referência	Local do estudo	Seguimento (crianças)	Amostra	Método	Resultados positivos	Falso (-)	Infecção congênita	Perdas
Guerina <i>et al</i> , 1994 ⁽⁵⁴⁾	Massachusetts New Hampshire	1-6 anos	635.000	IgM (captura) 2°-3° dias	100	3	55	1
Lebech <i>et al</i> , 1999 ⁽⁵³⁾	Dinamarca	1 ano	89.873	EIA IgG: 5°-10° dias. Testagem retrospectiva das mães	24.989 (139)*	-	27	1
			21.144	EIA IgM e IgG	11 (30)*	0	7	0
Paul <i>et al</i> , 2000 ⁽²²⁾	Polônia	2 anos	27.516	ELISA IgM: 1°-6° dia	13	2	15	0
Neto <i>et al</i> , 2004 ⁽⁵⁶⁾	Brasil	1-84 meses	78350	ELISA indireto IgM	699	-	195	Ignorado
			285.780	FEIA IgM				
Carvalho <i>et al</i> , 2005 ⁽⁵⁸⁾	Ribeirão Preto, SP	1 ano	15.162	FEIA IgM	101	-	15	2

EIA: *Enzyme immunoassay*

ELISA: *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*

FEIA: *Fluorometric enzyme immunoassay*

* Soroconversões demonstradas na análise retrospectiva do exames maternos.

Embora a triagem neonatal conduzida em Massachusetts e New Hampshire tenha identificado em torno de uma criança com toxoplasmose para 10.000 neonatos, estimativa inferior ao esperado (1:1000) anteriormente, os pesquisadores identificaram muitas crianças cuja infecção permaneceria não reconhecida devido à ausência de sintomas clínicos. Porém, para os autores, não ficou esclarecido se a verdadeira incidência da toxoplasmose na gestação é menor do que se pensava ou se houve falha importante na detecção dos casos.⁽⁵⁴⁾

O estudo dinamarquês detectou com a associação da triagem neonatal (IgM e IgG) e análise retrospectiva das amostras maternas congeladas em busca de soroconversão, 34 casos de toxoplasmose congênita entre 110.017 nascidos vivos. As amostras congeladas de 18 crianças

com infecção congênita identificadas durante os primeiros nove meses do estudo, antes do início da triagem para IgM estar disponível, foram analisadas retrospectivamente e os anticorpos IgM foram detectados em 13 (72%). Em cinco crianças os anticorpos IgM não foram detectados e, dessas, em três, esses anticorpos também não foram detectados no soro obtido logo após o nascimento. Baseada nos achados desse estudo, a triagem passou a ser oferecida a todos os neonatos na Dinamarca.⁽⁵³⁾

No estudo de triagem neonatal, desenvolvido na Polônia, foram observados quatro casos de falsos positivos com baixos níveis de anticorpos IgM, dois deles devido à presença de anticorpos IgM naturais. Em relação às duas crianças não diagnosticadas pela triagem, os anticorpos IgM e IgA foram encontrados por meio da testagem retrospectiva pelo método ISAGA (*Immunosorbent agglutination assay*). Os autores salientaram que a prevalência ao nascimento da toxoplasmose congênita de 1 para 2117 crianças nascidas encontrada no estudo foi superior às taxas relatadas para a fenilcetonúria (1 para 8000 neonatos na Polônia) e o hipotireoidismo congênito (1 para 5317 nascidos vivos em Poznan).⁽²²⁾

No Brasil, Camargo Neto *et al* encontraram 699 neonatos com anticorpos IgM positivos na triagem inicial. Foram obtidas amostras para retestagem de 594 (85%) neonatos e 576 mães. O diagnóstico de infecção congênita foi determinado por meio do resultado positivo para anticorpos IgM nos testes confirmatórios em 105 (53,8%) e por meio do aumento dos títulos de anticorpos IgG em 41 (21%). Para 49 (25%) neonatos o diagnóstico foi realizado por meio do seguimento devido a presença de IgM no sangue materno. O seguimento variou de 1-84 meses (média de 30 meses).⁽⁵⁶⁾

Carvalho *et al*, utilizando o programa de triagem neonatal oferecido pelo sistema público de saúde, obrigatório para fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito e hemoglobinopatias, realizaram a testagem para toxoplasmose. As amostras positivas na triagem neonatal, foram confirmadas por meio da dosagem de IgM e IgA (método de imunocaptura) e da sorologia pareada (mãe-filho) para IgM e IgG (IFI). Entre as crianças identificadas pelo programa, 60% não apresentaram anormalidades ao exame clínico.⁽⁵⁸⁾

Os programas de triagem neonatal praticados em Massachusetts e Polônia são baseados na detecção do IgM específico em sangue seco (papel de filtro). Devido ao baixo custo, comparado com métodos mais sofisticados, as dosagens de anticorpos IgM e IgA permanecem como métodos de escolha na rotina diagnóstica, embora a sensibilidade desses testes no diagnóstico da toxoplasmose congênita seja limitada, variando de acordo com a idade gestacional de infecção materna, significando que um teste negativo não exclui a infecção congênita.⁽⁹⁶⁾ Outros fatores que podem influenciar a eficácia da triagem neonatal são os métodos sorológicos empregados (nos métodos indiretos a IgG materna compete com os anticorpos neonatais presentes na circulação em quantidades pequenas) e o uso de pontos de corte para IgM definido em estudos populacionais conduzidos em adultos.⁽⁵⁵⁾

Países com baixa prevalência têm sugerido que a triagem neonatal deve ser considerada para inclusão dentro dos programas de triagem neonatais já praticados para outras doenças congênitas. Os argumentos a favor da triagem neonatal são os custos financeiros e sociais decorrentes das crianças sequeladas, a possibilidade do tratamento pós-natal melhorar o prognóstico das crianças infectadas e o uso de um sistema de coleta e processamento já existente.^(22, 53, 54)

2.7.4. Eficácia do tratamento pré-natal para toxoplasmose

2.7.4.1. Redução da transmissão materno-fetal

Existem duas hipóteses para explicar a transmissão materno-fetal da infecção: durante a parasitemia materna ou, tardiamente, por meio de focos inflamatórios placentários com taquizoítas. Estudos experimentais em animais demonstraram que a espiramicina cruza a placenta e se acumula nos tecidos fetais, mas os níveis encontrados são inferiores aos maternos e não penetra no cérebro fetal. A sulfadiazina associada à pirimetamina alcança maiores concentrações e penetra no cérebro e no líquido,^(97, 98) porém a possível toxicidade e teratogenicidade dessa associação contra-indica seu uso no início da gestação, limitando o uso desse esquema terapêutico aos casos com evidências substanciais de infecção fetal.⁽¹⁰⁾

O primeiro estudo que demonstrou a possibilidade da redução da transmissão materno-fetal da toxoplasmose realizando tratamento da gestante foi publicado na Alemanha, na década de sessenta, por Kraubig. Usando a combinação de sulfonamidas e pirimetamina, foi demonstrada uma redução de 70% na incidência de toxoplasmose congênita em relação às gestantes que não receberam tratamento.⁽¹⁾ Posteriormente, estudos prospectivos observacionais relataram redução da incidência de infecção congênita em mulheres que receberam tratamento com espiramicina.^(80, 85)

Wallon *et al* publicaram, em 1999, uma revisão sistemática dos estudos existentes em relação ao tratamento da toxoplasmose durante a gestação para avaliar a eficácia em reduzir a taxa de transmissão materno-fetal do *T. gondii*. Entre 2591 estudos publicados nos últimos 30 anos, não foram encontrados todos os critérios necessários para embasamento das conclusões em

relação à eficácia do tratamento: randomização das gestantes em grupos controle e tratamento, número suficiente da amostra e seguimento das crianças por tempo suficiente para exclusão da toxoplasmose. Na tabela 2.8 estão listados os nove estudos que preencheram os critérios mínimos. Cinco estudos encontraram taxas de transmissão significativamente baixas em crianças nascidas de mães tratadas e quatro não relataram nenhuma redução na infecção fetal nos grupos tratados, porém a carência de comparabilidade entre os grupos controles tornou a interpretação difícil. Na opinião dos autores, as evidências disponíveis pelos estudos foram insuficientes, para confirmar a eficácia do tratamento das mães com soroconversão durante a gestação em prevenir a infecção fetal.⁽⁹⁹⁾

Peyron *et al* apresentaram, em 2005, outra revisão sistemática, que abrangeu 3332 estudos, publicados nos últimos 30 anos, sobre o efeito do tratamento na redução da infecção fetal e também não identificaram em nenhum dos estudos todos os critérios citados por Wallon *et al*, considerados necessários para avaliação do efeito do tratamento. Dez estudos preencheram o critério mínimo da necessidade de dois grupos de gestantes com evidências de infecção, um que tenha recebido tratamento durante a gestação e outro que não tenha recebido o tratamento. Foram os mesmos listados na tabela 2.8, acrescido pelo estudo realizado por Foulon *et al*, que não encontrou evidências de redução da transmissão com o tratamento após levar em consideração a idade gestacional da infecção materna. Os autores concluíram que, a despeito do grande número de estudos desenvolvidos nas últimas décadas, as pesquisas atuais são inadequadas para avaliar se os benefícios ultrapassam os malefícios dos medicamentos ao feto e as evidências não são suficientes para confirmar a eficácia do tratamento pré-natal.⁽¹⁰⁰⁾

Tabela 2.8 - Estudos incluídos na revisão publicada por Wallon *et al*⁽⁹⁹⁾ sobre a eficácia do tratamento pré-natal na redução da transmissão materno-fetal da toxoplasmose, acrescido do estudo de Foulon *et al*⁽¹⁰¹⁾

Estudo	Critérios de inclusão	Seleção dos controles	Perdas	IG	Regime terapêutico	Crianças infectadas	
						No.	%
Desmonts Couvreur, 1984	Soroconversão; aumento significativo na IgG; sinais clínicos e altos títulos	Desconhecido; controles históricos (soroconversão diagnosticada retrospectivamente após nascimento)	3	Todos	Espiramicina (mín 1 mês): 388	88	22
			9		Nenhum tratamento: 154	85	52
Douche <i>et al</i> , 1996	Soroconversão	Soroconversão tardia ou inadequado seguimento	0	Todos	Espiramicina: 64	9	13
			0		Espiramicina + Pirimetamina + sulfadiazina após diagnóstico fetal positivo: 5		
Excler <i>et al</i> , 1985	Soroconversão; aumento títulos IgG	Desconhecido	0	1º trim	Nenhum tratamento: 29	29	100
			0		Espiramicina : 31	2	6
			0	2º trim	Nenhum tratamento: 4	0	0
			0		Espiramicina: 55	15	27
			0	3º trim	Nenhum tratamento: 13	5	38
			0		Espiramicina: 18	5	28
			0	Todos	Nenhum tratamento: 13	9	69
			0		Espiramicina: 104	22	21
Knerer <i>et al</i> , 1995	Soroconversão	Pacientes não tratados ou não aderentes	0	14-29 semanas	Nenhum tratamento: 30	14	47
			0		Espiramicina: 9	0	0
Kraubig <i>et al</i> , 1996	Soroconversão (18); aumento (2x) Dye-test; Dye test > 1000	Desconhecido	0	Todos	Pirimetamina + sulfonamida: 59	3	5
			0		Nenhum tratamento: 84	14	17
Lambotte <i>et al</i> , 1976	Soroconversão	Pacientes não tratados ou não aderentes	0	Todos	Espiramicina + sulfadiazina: 28	0	0
			0		Nenhum tratamento: 101	10	10
Roux <i>et al</i> , 1976	Soroconversão; infecção evolutiva; altos títulos IgG	Soroconversão tardia (5) Inadequado seguimento (1)	2	Todos	Espiramicina: 47	2	4
			0		Nenhum tratamento: 6	5	83
Thoumsin <i>et al</i> , 1992	Soroconversão	Desconhecido	0	Todas	Espiramicina + pirimetamina + sulfadiazina: 99	10	10
			0		Nenhum tratamento: 101	10	10
Wallon <i>et al</i> , 1997	Soroconversão	Lyon: nenhum controle Copenhagen: triagem ao nascimento	42	Todas	Espiramicina + pirimetamina/sulfadiazina: 564	141	24
			0		Nenhum tratamento: 125	26	21
Foulon <i>et al</i> , 1999	Soroconversão confirmada e seguimento das crianças por no mínimo um ano	Desconhecido	4 abortos	20,5 semanas (17,1 – 27,2)	Pirimetamina + sulfadiazina: 20	7	
					Espiramicina: 97	39	
					(11 iniciaram espiramicina + pirimetamina + sulfadiazina após diagnóstico fetal positivo)		39
					Azitromicina: 2	-	-
					Nenhum tratamento: 25	18	72

Dois estudos, um de coorte retrospectiva e um grande estudo prospectivo multicêntrico, não mostraram efeito significativo do tratamento na transmissão materno-fetal, mas não puderam excluir efeitos clinicamente importantes.^(61, 102)

A coorte retrospectiva, realizada por Gilbert *et al*, abrangeu 554 mães com soroconversão confirmada durante a gestação e seus filhos. A análise da eficácia do tratamento na redução da taxa de transmissão materno-fetal se limitou a 273 mulheres que não foram submetidas à propedêutica para diagnóstico de infecção fetal. Dessas, 55 (20%) receberam a associação pirimetamina-sulfadiazina, 187 (68%) somente espiramicina e 31 (11%) nenhum tratamento. O OR de transmissão materno-fetal (ajustado para idade gestacional de soroconversão materna) associado com o tratamento com a espiramicina comparado com a pirimetamina-sulfadiazina foi de 0,91 (95% IC: 0,45 – 1,84) e o OR de transmissão materno-fetal no grupo de não tratamento comparado com a pirimetamina-sulfadiazina foi de 1,06 (95% IC: 0,37 – 3,03).⁽¹⁰²⁾ Embora o estudo não tenha detectado um efeito significativo do tratamento na redução da transmissão materno-fetal da toxoplasmose, poucas mulheres não receberam tratamento, e o intervalo de confiança do OR, do grupo de não tratamento comparado ao grupo de tratamento com a associação, foi muito grande e pode ter incluído o dobro do risco da transmissão nas mulheres não tratadas.⁽¹⁰³⁾

O estudo multicêntrico prospectivo, realizado por Gilbert *et al*, envolveu 11 centros europeus com diferentes protocolos de triagem e tratamento para prevenção da toxoplasmose. Entre as 1208 mulheres arroladas, 465 foram incluídas devido a exames sugestivos para infecção recente (IgM e IgG positivos na primeira triagem acompanhados de baixa avidéz para anticorpos IgG, IgA e títulos ascendentes ou altos de anticorpos IgG). O tratamento prescrito foi espiramicina para 72% delas, pirimetamina-sulfonamida para 19% e 9% não receberam

tratamento (dessas, a maioria foi infectada no último trimestre). A análise, levando em consideração a idade gestacional de soroconversão materna, mostrou que o risco de transmissão não diferiu entre as mulheres que receberam inicialmente pirimetamina/sulfonamida e as que receberam espiramicina, e entre as mulheres tratadas e não tratadas. Como esta última análise foi baseada principalmente nas mulheres que soroconverteram tardiamente na gestação, os autores salientaram que os dados não podem ser generalizados para as gestantes com soroconversão no primeiro e segundo trimestre.⁽⁶¹⁾

2.7.4.2. Redução dos sinais e sintomas decorrentes da infecção fetal

Com o advento dos exames para diagnóstico da infecção intra-útero pelo *T. gondii*, o tratamento durante a gestação tem sido empreendido visando reduzir as seqüelas nas crianças infectadas.⁽¹⁾ Daffos *et al* foram os primeiros a apontarem a importância de se tratar o feto infectado para reduzir as seqüelas clínicas. Quinze crianças com infecção congênita foram seguidas até 30 meses e apresentaram desenvolvimento neurológico normal a despeito da presença de calcificações cerebrais. Retinocoroidite periférica se desenvolveu em duas crianças, aos quatro e aos 18 meses. A idade gestacional da infecção materna foi em torno de 17 e 25 semanas e o tratamento com sulfonamidas e pirimetamina foi iniciado entre oito e 17 semanas após a aquisição da infecção materna.⁽⁸⁵⁾

Hohlfeld *et al* descreveram o curso pós-natal de 54 crianças tratadas intra-útero. O estudo abrangeu 1270 gestantes referidas com diagnóstico de infecção aguda durante o período de 1982-1988. Foram diagnosticadas 89 infecções fetais. De acordo com a época de infecção materna, três no período periconcepcional, 36 entre seis e 16 semanas, 26 entre 17 e 20 semanas e 24 entre 21 e 35 semanas. A espiramicina foi iniciada para todas as mulheres e

após o diagnóstico fetal positivo, 34 interromperam voluntariamente a gestação, 43 tiveram o esquema modificado para pirimetamina associada a sulfonamidas e nove, com diagnóstico fetal negativo, permaneceram em uso de espiramicina. A comparação do seguimento pós-natal, que variou de seis meses a quatro anos, com os resultados de estudo prévio de 180 casos de toxoplasmose congênita (1972-1981) mostrou que no primeiro e no segundo trimestre o tratamento pré-natal levou a um aumento na proporção de infecções subclínicas, redução de toxoplasmose grave e mudança de formas benignas para formas subclínicas ($p < 0,001$).⁽⁷⁷⁾

Estudos mais recentes, avaliando a eficácia do tratamento em reduzir as manifestações clínicas associadas com a toxoplasmose congênita, têm mostrado resultados controversos.⁽²⁹⁾

Dois estudos, um de coorte histórica e outro ecológico, não encontraram evidências clínicas de efeito do tratamento.^(104, 105) Um estudo prospectivo multicêntrico mostrou que a administração do tratamento foi preditivo para redução das seqüelas graves ao nascimento ($p = 0,007$) e ausência do desenvolvimento de seqüelas futuras ($p = 0,026$),⁽¹⁰¹⁾ porém o fato de ter incluído centros de referência para diagnóstico pré-natal e não ter excluído as mulheres referidas devido a suspeita de infecção ou sinais no feto pode ter levado a um viés de seleção, pois as mulheres não tratadas com fetos apresentando sinais clínicos são mais prováveis de serem referidas do que as não tratadas com fetos sem sinais de infecção.⁽⁵⁾

A coorte histórica, realizada por Gras *et al*, envolveu 181 crianças nascidas vivas com diagnóstico confirmado de infecção congênita cujas mães foram avaliadas retrospectivamente em relação ao tratamento. O tratamento pré-natal consistiu em pirimetamina associada a sulfadiazina para 39% (70/181), somente espiramicina para 49% (89/181) e nenhum tratamento para 12% (22/181). Todas as crianças foram tratadas pós-natalmente com pirimetamina e sulfonamidas. A análise, levando em consideração a idade gestacional de

soroconversão materna, não encontrou evidência de que o tratamento pré-natal tenha reduzido o risco de lesões intracranianas ou oculares nas crianças infectadas, independente do regime terapêutico utilizado ou da precocidade do início do tratamento.⁽¹⁰⁴⁾ Os resultados contrastam com os achados por Foulon *et al*,⁽¹⁰¹⁾ no entanto os estudos diferem na abordagem analítica, pois o estudo realizado por Gras *et al*⁽¹⁰⁴⁾ incluiu somente crianças já infectadas enquanto que o primeiro incluiu crianças nascidas de mães com soroconversão durante a gestação.⁽¹⁰⁶⁾

O estudo ecológico (utilizam propriedades dos grupos de indivíduos e não os indivíduos como a unidade de análise), que envolveu 857 mulheres distribuídas em quatro centros Europeus (Tabela 2.9), com diferentes protocolos de triagem e tratamento para prevenção da toxoplasmose congênita não mostrou evidências claras de menor risco de transmissão ou manifestações clínicas nos centros praticando tratamentos mais intensivos. Porém os padrões dos resultados foram inconsistentes, pois o risco de transmissão foi menor na Dinamarca onde as mulheres não foram tratadas, e o risco de manifestações clínicas foi menor na Áustria onde as mulheres receberam tratamento mais intensivo. O risco bruto de transmissão entre todos os centros foi similar, variando de 21% a 28%, no entanto para o risco relativo de transmissão ajustado para as semanas de gestação da infecção materna existiram diferenças marcantes. Na Dinamarca onde nenhuma mulher recebeu tratamento e nos Países baixos, onde somente 50% das mulheres receberam tratamento, o risco ajustado da transmissão foi menor do que em Lyon e Áustria onde 90% das mulheres receberam tratamento. Em relação ao risco de manifestações clínicas aos três anos de vida, variou de 9% a 33% e foi significativamente menor na Áustria comparado com Lyon. Os riscos ajustados para manifestações clínicas foram imprecisos devido ao pequeno número de crianças infectadas e devido ao fato de que nem todas foram seguidas até três anos.⁽¹⁰⁵⁾

Tabela 2.9 – Risco de transmissão materno-fetal, conforme o centro estudado, na pesquisa desenvolvida por Gilbert *et al*⁽¹⁰⁵⁾

Centro	Gestantes infectadas	Tratamento empregado após diagnóstico		Mulheres tratadas (%)	Infecção congênita (%)	Risco relativo de transmissão	
		Infecção materna	Infecção fetal			Não ajustado	Ajustado* (95% IC)
Lyon	549	Espiramicina (P + S + E)†	(P + S + E)	94	156 (28)	1,0	1,00
Áustria	131	(P + S + E) Espiramicina ‡	(P + S + E)	90	34 (26)	0,92	1,24 (0,88 – 1,59)
Países baixos	51	(E + S) §	(E + S) §	51	12 (24)	0,83	0,65 (0,37 – 1,01)
Dinamarca	123	Nenhum		0	26 (21)	0,74	0,59 (0,41 – 0,81)

* De acordo com a idade gestacional de infecção materna.

† Pirimetamina mais sulfadiazina alternada com espiramicina se a infecção for adquirida após 32 semanas.

‡ Se a infecção for adquirida antes de 16 semanas.

§ Dois cursos de espiramicina mais sulfadiazina (três semanas), intervalo sem tratamento (duas semanas).

Atualmente, passados aproximadamente 30 anos do desenvolvimento dos primeiros estudos relativos aos benefícios do tratamento da toxoplasmose durante a gestação, a abordagem da infecção materna e fetal varia consideravelmente entre diferentes países e centros dentro de um mesmo país. Na maioria dos centros as gestantes infectadas são inicialmente tratadas com espiramicina, para reduzir os riscos de transmissão materno-fetal e, após um diagnóstico fetal positivo, com a pirimetamina associada a sulfonamidas (sulfadiazina ou sulfadoxina) durante três semanas alternando com a espiramicina. Alguns centros iniciam o esquema sulfonamidas/pirimetamina sem a realização da amniocentese no último trimestre devido ao alto risco de transmissão materno-fetal da infecção.⁽¹⁰⁷⁾ Na Áustria, as mulheres são inicialmente tratadas com pirimetamina associada a sulfonamida após 15 semanas de gestação e a terapia é modificada para espiramicina se a infecção fetal for excluída.⁽²⁹⁾

Embora os estudos Europeus tenham falhado em demonstrar redução da transmissão materno-fetal com o tratamento durante a gestação, ainda não permitem qualquer mudança na estratégia atual de tratar com espiramicina as mulheres com suspeita de infecção aguda. Até que estudos com desenhos apropriados sejam realizados, as autoridades continuam a recomendar o uso da espiramicina para mulheres com suspeita de infecção aguda durante o primeiro e segundo trimestre ou a pirimetamina/sulfadiazina no final do segundo e no terceiro trimestre e após o diagnóstico de infecção fetal (Tabela 2.10). Nos Estados Unidos e França, a espiramicina é mantida durante toda a gestação.^(1, 21)

Tabela 2.10 – Esquema terapêutico recomendado durante a gestação⁽¹⁾

Idade gestacional de infecção materna	Medicamento	Doses
Primeiras 18 semanas ou até o termo se o diagnóstico pré-natal para infecção for negativo	Espiramicina	1 g a cada 8hs
Se confirmada infecção fetal após 18 semanas de gestação e em todas as mulheres infectadas após 24 semanas	Pirimetamina	50 mg cada 12hs por dois dias e a seguir 50 mg/dia
	Sulfadiazina	75 mg/kg seguido de 50 mg/kg a cada 12 horas (máximo 4g/dia)
	Ácido fólico	10-20 mg/dia. Durante e por uma semana após término do tratamento com a pirimetamina

2.7.5. Tratamento pós-natal

O objetivo do tratamento pós-natal é reduzir o risco de novas lesões oculares e danos neurológicos.⁽¹⁰⁷⁾ Dois fatores dificultam a realização de estudos sobre o tratamento, e sua interpretação em relação à eficácia do tratamento da infecção congênita pelo *T. gondii*: a morbidade precoce e tardia, a mortalidade associada com a doença e a grande variabilidade de

apresentações clínicas possíveis de serem observadas.⁽¹⁾ As evidências de eficácia do tratamento pós-natal são limitadas a ensaios randomizados controlados de tratamento em crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana em risco de disseminação da toxoplasmose.⁽¹⁰⁷⁾

Mac Auley *et al* publicaram, em 1994, os achados do estudo longitudinal colaborativo desenvolvido em Chicago, envolvendo 44 crianças americanas com toxoplasmose congênita seguidas por 15 anos. Foram avaliados a apresentação clínica da doença, segurança e factibilidade do tratamento e o prognóstico das crianças tratadas. Os achados foram comparados com controles históricos. Foram incluídas crianças com infecção confirmada e com menos de 2,5 meses de vida na época da referência e como controles históricos foram incluídas aquelas com mais de um ano de vida na época de referência, não tratadas previamente. O tratamento consistiu em regimes de pirimetamina associada a sulfonamidas e ácido folínico alternados com a espiramicina durante um ano para quatro crianças, do mesmo esquema durante seis meses seguido de terapia contínua com sulfadiazina e pirimetamina até um ano para duas crianças, e para o restante o tratamento foi contínuo com pirimetamina, sulfonamidas e ácido folínico durante um ano (Tabela 2.11). Todos os achados indicativos de infecção ativa se resolveram nos primeiros meses de terapia e aproximadamente 70% das crianças com envolvimento grave do sistema nervoso central (incluindo hidrocefalia, microcefalia e múltiplas calcificações) e danos oftalmológicos (incluindo lesões maculares) ao nascimento que receberam tratamento durante um ano se desenvolveram normalmente. Essa observação contrastou marcadamente com relatos prévios de comum ocorrência de déficits substanciais oftalmológicos, neurológicos e audiológicos entre crianças não tratadas ou tratadas por período inferior a um mês. O atraso no início do tratamento (tanto antiparasitário, quanto colocação e revisão de válvula nos casos indicados) pareceu estar

associado com danos irreversíveis. Os autores relataram que como não houve um grupo controle sem tratamento acompanhado concomitantemente, a relação de causa efeito entre a resolução dos sintomas e a terapia não pode ser demonstrada.⁽⁸¹⁾

Tabela 2.11 – Esquema terapêutico recomendado na toxoplasmose congênita⁽¹⁾

Medicamento	Doses	Duração do tratamento
Pirimetamina	Ataque: 1 mg/kg de 12/12 hs por dois dias. Seguimento: 1 mg/kg/dia durante dois a seis meses, a seguir três vezes na semana.	Um ano
Sulfadiazina	50 mg/kg de 12/12 hs.	Um ano.
Acido fólico	10 mg três vezes na semana.	Durante todo tratamento e uma semana após término da terapia com a pirimetamina
Corticóides (proteínas no LCR \geq 1g/dl e na presença de retinocoroidite em área perigosa a visão)	0,5 mg/kg de 12/12 hs.	Até resolução da hiperproteinoorraquia ou retinocoroidite.

A abordagem mais eficaz para prevenir as lesões oculares tardias secundárias à toxoplasmose congênita é controversa. A maioria das crianças com infecção congênita pelo *T. gondii* não apresenta sinais clínicos ao nascimento, mas novas lesões ou a recorrência de lesões pré-existentes podem ocorrer em longo prazo. Portanto, para se estimar o prognóstico ocular da toxoplasmose congênita são necessários estudos prospectivos de seguimento das crianças infectadas.⁽⁸²⁾ Peyron *et al* publicaram, em 1996, um estudo prospectivo no qual as gestantes infectadas foram tratadas com sulfadoxina e pirimetamina alternada com a espiramicina a cada três semanas, ou somente com a espiramicina até o parto, e as crianças foram tratadas após o nascimento com sulfadoxina e pirimetamina por uma média de 14 meses. Após o seguimento por aproximadamente 12 anos (5-22 anos) de 121 neonatos com toxoplasmose congênita, foram observados 37 (31%) casos de retinocoroidite. As lesões foram

diagnosticadas até um ano, entre dois e dez anos, e entre onze e quinze anos de vida, em respectivamente vinte e oito, sete e duas crianças.⁽¹⁰⁸⁾ Wallon *et al* realizaram uma coorte prospectiva envolvendo 327 crianças infectadas congenitamente, identificadas pela triagem pré-natal mensal, seguidas por uma média de seis anos (6 – 14 anos). A maioria das mães adquiriu a infecção no segundo ou terceiro trimestre, e o tratamento padrão foi a espiramicina até o parto e a associação sulfadiazina com a pirimetamina alternada com a espiramicina quando a infecção foi detectada após 32 semanas de gestação ou quando o diagnóstico antenatal foi positivo. Os neonatos confirmados ou com suspeita de infecção congênita receberam a associação pirimetamina e sulfadiazina durante três semanas seguida da espiramicina até alcançar 5 kg, e, subsequentemente, a pirimetamina associada a sulfadoxina e ácido fólico até 12 meses. A pirimetamina com a sulfadiazina foi administrada durante a gestação em 38% dos casos e após o nascimento em 72% dos neonatos. Somente 52 (16%) mães não receberam tratamento durante a gestação. Ao final do seguimento, 79 (24%) crianças apresentaram no mínimo uma lesão de retinocoroidite, a metade das lesões iniciais foi diagnosticada antes de um ano de idade, 58% antes de dois anos, 76% antes de cinco anos e 95% antes de dez anos. A densidade de incidência foi maior durante o primeiro ano de vida e menor entre o quarto e sexto ano de vida, e foi observado um pico entre sete e oito anos de vida. Após as avaliações pediátrica finais, 71% (232/327) das crianças não apresentaram lesões e 18% (60/327) não manifestaram outras seqüelas além da retinocoroidite. Em 11%, pelo menos um outro sinal patológico foi detectado: calcificações intracranianas (31), hidrocefalia (6), e microcefalia (1).⁽⁸²⁾ Tanto Peyron *et al* quanto Wallon *et al* consideraram os achados observados nas crianças tratadas satisfatórios ao comparar com os resultados encontrados em crianças não tratadas relatados em estudos prévios.

Embora o tratamento pós-natal varie entre os diferentes países, a recomendação atual é de que

as crianças identificadas com menos de um ano de vida com toxoplasmose congênita recebam terapia antiparasitária contra o *T. gondii*. A duração do tratamento varia de três meses na Dinamarca, a 24 meses em alguns centros da França.^(1, 107) Embora os dados relativos à infecção assintomática sejam insuficientes, a maioria dos autores considera que o tratamento deve ser oferecido para prevenir a alta incidência de seqüelas tardias vistas nas crianças que não receberam tratamento ou o receberam de forma inadequada.⁽¹⁾ A decisão em relação ao início do tratamento pós-natal deve levar em consideração a probabilidade de toxoplasmose congênita de acordo com a idade gestacional de soroconversão materna, os resultados clínicos e laboratoriais. Se a criança for assintomática, com radiografia de crânio normal, sem IgM ou IgA detectáveis no sangue e sem isolamento do parasita da placenta ou sangue neonatal, a criança provavelmente não está infectada e o acompanhamento pode consistir da avaliação sorológica periódica sem utilização de medicamentos.⁽¹⁰⁾

2.8. ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

Aproximadamente 1 a 10 para cada 10.000 neonatos nascem com toxoplasmose congênita, e a melhor forma de prevenção tem sido motivo de controvérsia entre os clínicos nas últimas três décadas. No âmago do debate, encontra-se a incerteza em relação à efetividade do tratamento pré e pós-natal em prevenir a transmissão e as seqüelas da doença.⁽⁵⁾

As estratégias de prevenção da toxoplasmose congênita incluem a profilaxia primária por meio da orientação das mulheres em idade fértil ou gestantes, quanto aos fatores de risco para aquisição da toxoplasmose (educação em saúde), a profilaxia secundária por meio do

tratamento das infecções maternas com intuito de prevenir a infecção fetal ou reduzir as seqüelas, e a profilaxia terciária por meio do diagnóstico precoce e tratamento da infecção após o nascimento.⁽¹⁰⁹⁾ O tipo de profilaxia empregada vai diferir entre os países na dependência da grande variabilidade da prevalência da toxoplasmose congênita no mundo inteiro. Países com alta incidência durante a gestação (França, Áustria) têm implementado programas nacionais de triagem para detectar e tratar as infecções pelo toxoplasma na gestante, enquanto países com baixa prevalência da toxoplasmose congênita têm optado pela profilaxia primária (Reino Unido e Países baixos) ou terciária (Dinamarca e Polônia) por meio da triagem neonatal baseada na detecção de IgM em sangue seco.⁽⁷⁶⁾

A triagem sorológica da toxoplasmose congênita pode ser realizada com objetivos distintos e em diversos momentos. Antes da concepção pode ser empregada para identificar as mulheres em risco, que se beneficiarão das orientações quanto às precauções necessárias para evitar a infecção durante a gestação; durante o pré-natal para identificar e tratar aquelas agudamente infectadas; e após o nascimento para identificar os neonatos infectados que necessitarão de tratamento e supervisão oftalmológica no início da vida.⁽¹⁰⁾

2.8.1. Educação em saúde

Existe um debate contínuo na literatura internacional em relação a qual tipo de prevenção seria mais desejável, a primária ou a secundária. A educação em saúde combinada à vigilância sorológica parece ser a mais cara, mas também a mais efetiva. É a única estratégia que pode reduzir os riscos de exposição e prevenir a infecção na gestante, no entanto não é fácil reduzir o risco de contaminação materna, uma vez que isso demanda uma mudança de hábitos de vida para se evitar os múltiplos meios de transmissão do *T. gondii*.^(38, 110-112)

Uma estratégia visando melhorar a adesão às medidas educativas seria realizar uma única triagem durante a gestação com objetivo de selecionar o grupo de risco que estaria mais motivado a cumprir as recomendações para prevenção da toxoplasmose.⁽¹¹⁰⁾ O maior inconveniente dessa abordagem é que, se a informação for oferecida somente após o teste negativo, a gestante permanecerá desconhecendo os fatores de risco durante a fase inicial da gestação, responsável pelas seqüelas mais graves da doença.^(38, 113) Portanto, a abordagem ideal talvez seja a orientação direcionada a todas mulheres em idade fértil com intuito de prevenir a infecção aguda na gestação precoce. Para aumentar a eficácia de um programa preventivo todos os participantes – gestantes, médicos e outros profissionais de saúde que acompanham gestantes – devem estar completamente informados sobre os propósitos do mesmo. Adicionalmente, a prevenção da toxoplasmose deve ser incluída em campanhas nacionais gerais relacionadas a estilos de vida para futuras gestantes e material educativo deve estar disponível para ser distribuído em consultas de pré-natal.⁽¹¹⁰⁾

Vários países, onde a incidência da infecção é baixa, tem estimulado as práticas educativas como forma de prevenir a toxoplasmose congênita, como na Nova Zelândia, em Israel e nos Países Baixos.^(23, 41, 110) Mesmo em países que praticam a triagem pré-natal como na França, a educação em saúde tem sido aceita como importante efeito secundário da triagem.⁽¹¹⁴⁾

A resposta a programas de educação em saúde é lenta e, dificilmente pode ser avaliada em poucos anos de observação. Estudos avaliando a eficácia dos programas educativos são escassos devido às dificuldades em medir o impacto dessa estratégia e em separar os efeitos relacionados ao desenvolvimento social e econômico.⁽¹¹⁴⁾ A tabela 2.12 apresenta uma compilação dos principais estudos desenvolvidos para avaliar o efeito da educação em saúde na redução da toxoplasmose congênita.

Tabela 2.12 - Estudos avaliando a eficácia da profilaxia primária na prevenção da toxoplasmose congênita

Referência (Autor)	Local do estudo	População estudada	Desenho do estudo	Resultado
Carter et al, 1989 ⁽¹¹⁵⁾	Canadá	285 gestantes (122 casos e 163 controles). Excluídas 147 (não completaram pós-teste)	Sessões educativas (10 minutos) para os casos (informações sobre toxoplasmose) e controles (programa rotineiro). Aplicados questionários relativos a hábitos de vida para os casos e controles antes da primeira consulta de pré-natal e após a última consulta de pré-natal.	Casos tiveram significativamente maior mudança nos hábitos de higiene em relação aos gatos, cozimento de bifes e hambúrgueres. Não foi encontrada diferença em relação a mudanças dos hábitos de higiene pessoal ou alimentar.
Foulon et al, 1994 ⁽³⁶⁾	Bruxelas 1979-1990	Primeiro período: 2986 gestantes. Segundo período: 8300 gestantes.	1979 a 1982: Não foi oferecida nenhuma recomendação. 1983-1990: Oferecidas orientações verbais e escritas durante o pré-natal.	Redução de 63% na taxa de soroconversão após a instituição da prevenção primária (p=0,013).
Pawlowski et al, 2001 ⁽¹¹⁴⁾	Poznan (Polônia) 1991-1999	1995-1996: 1246 gestantes 1997: 2710 gestantes	Dados coletados por meio de questionários aplicados por pessoal treinado. 1991-1997: Atividades intensivas de educação em saúde (escrita, verbal, meios de comunicação, escolas, conferências para médicos). 1995-1996: Medido nível de conhecimento na primeira consulta do pré-natal e uma semana após o parto. 1997: Entrevista de 2710 puérperas.	O nível de conhecimento aumentou de 24,3% em 1991-1992 para 45,3% em 1997. O nível de conhecimento aumentou de 45,5% para 80,3% quando as mesmas mulheres foram entrevistadas no início da gestação e uma semana após o parto. O efeito do material escrito no conhecimento e mudança de comportamento foi insignificante. A proporção de mulheres que tinham a sorologia antenatal aumentou de 2,7 para 4,6% entre os anos 1991-1992 e 1997. A taxa de soropositividade na gestante caiu de 58,9% em 1991-1992 para 44% em 1997.
Breugelmans et al, 2004 ⁽¹¹⁶⁾	Bruxelas 1979-2001	1991 – 2001: 16541 gestantes	Período de 1979-1990 (Foulon, 1994) 1991 – 2001: Campanha mais rigorosa, verbal e escrita, orientando sobre todos os aspectos da doença, reforçada por parteiras.	A taxa de soropositividade variou de 53% no primeiro, 57% no segundo, e 49% no terceiro período. 1999-2001: Redução da incidência para 0,09% (8/8492 suscetíveis).

Carter *et al* avaliaram a eficácia da abordagem educacional na mudança de comportamento, após aplicação de um programa educativo de dez minutos de duração, e concluíram que o programa foi efetivo e deve ser oferecido a todas as mulheres o quanto antes ou muito precocemente na primeira gestação.⁽¹¹⁵⁾

O estudo prospectivo desenvolvido na Polônia mostrou um efeito positivo das campanhas educativas, porém foi observado que mesmo entre as mulheres que demonstraram um bom nível de conhecimento, um terço ainda permaneceu praticando comportamentos inadequados, considerados de risco. Em relação à queda na taxa de soropositividade observada, seguiu uma tendência geral observada na Europa e não pode ser atribuída unicamente ao efeito das campanhas. Os autores salientaram que, como várias doenças infecciosas têm medidas preventivas em comum, as informações específicas à toxoplasmose deveriam ser incluídas junto com as relativas às outras doenças infecciosas congênicas.⁽¹¹⁴⁾

Os dois estudos conduzidos em Bruxelas avaliaram o efeito de programas educativos na redução da incidência da toxoplasmose durante a gestação. Inicialmente, Foulon *et al* observaram uma redução da incidência de 1,43% (20/1403 suscetíveis) para 0,53% (19/3605 suscetíveis) após aplicação das orientações em relação aos fatores de risco, como evitar a ingestão de carne crua ou mal cozida, lavagem das mãos após o manuseio de carne crua e evitar contato com fezes de gatos.⁽³⁶⁾ Subseqüentemente, Breugelmans *et al* descreveram uma terceira etapa do estudo no qual as gestantes receberam orientações específicas em relação à doença em adição aos fatores de risco para aquisição. A segunda campanha foi responsável por uma redução de 92% na taxa de soroconversão em relação ao período anterior às campanhas ($p < 0,0001$, OR 15,34, IC95% 6,741-34,89).⁽¹¹⁶⁾

Um aconselhamento eficaz em relação à prevenção primária requer o conhecimento dos fatores de risco para transmissão da toxoplasmose. Embora numerosos estudos tenham mostrado que a ingestão de carne mal cozida durante a gestação é o maior fator de risco para aquisição da toxoplasmose, tem-se observado que, de maneira geral, existe pouco conhecimento em relação ao papel da carne na transmissão da toxoplasmose, tanto entre os profissionais de saúde quanto entre as mulheres.⁽¹⁵⁾ Nos Estados Unidos, após a aplicação de questionário a 403 gestantes, foi observado que 61% tinham conhecimento de que o *T. gondii* é excretado nas fezes de gatos infectados, mas somente 30% souberam que o parasita pode ser encontrado em carnes cruas ou mal cozidas e 29% que podiam se infectar por meio da prática de jardinagem sem luvas.⁽¹¹⁷⁾

2.8.2. Triagem pré-natal

O propósito da triagem pré-natal para toxoplasmose é identificar a gestante em risco e prevenir a infecção congênita por meio do tratamento pré-natal ou reduzir as seqüelas nas crianças infectadas.⁽¹⁾ Como a infecção, em adultos, geralmente é assintomática, a detecção da doença adquirida durante a gestação será, na maioria das vezes, por intermédio da triagem sorológica na primeira consulta do pré-natal e, depois, mensalmente ou trimestralmente conforme o esquema de triagem proposto.⁽⁵⁾

Ao se considerar um modelo de prevenção para toxoplasmose congênita, deve ser avaliada sua prevalência na região, visto que os custos e benefícios da triagem sorológica estarão diretamente relacionados com a taxa de ataque da doença.⁽⁵²⁾ A proporção de gestantes que necessitarão de novos testes varia de 46% na França a 90% no Reino Unido e na Noruega.⁽²⁹⁾ Na Finlândia, como na Suécia, Noruega e Grã-Bretanha, a vasta maioria das mulheres em

idade fértil é suscetível à infecção primária, mas a probabilidade de infecção é baixa. Nos países de alto risco, o número de mulheres em risco é pequeno, no entanto o risco individual de infecção primária é alto.⁽¹¹⁸⁾ Na França, Suíça e norte da Itália, as gestantes suscetíveis têm sido retestadas mensalmente para se detectar soroconversão.⁽²⁹⁾ Na Noruega e outras áreas de baixo risco a testagem trimestral tem sido recomendada.⁽¹¹¹⁾

Embora o benefício da triagem pré-natal para toxoplasmose durante a gestação não esteja claro, acredita-se que a testagem seja comum, mesmo em países onde não é recomendada.⁽¹¹⁹⁾ Nos Estados Unidos e Reino Unido, especialistas consideram que não deve ser implementado um programa de triagem universal para toxoplasmose durante o pré-natal, considerando a baixa prevalência da infecção materna e as limitações das opções de diagnóstico e tratamento.^(99, 109) No entanto, freqüentemente, uma amostra de sangue da gestante é colhida colocando os profissionais responsáveis pela saúde da gestante, muitas vezes, em situações difíceis em face de resultados conflitantes e discordância em relação à interpretação dos mesmos, levando a informação incorreta aos seus pacientes.⁽⁸⁸⁾

Os cálculos dos custos financeiros da triagem e da economia com a prevenção da infecção congênita são complexos e imprecisos e, usualmente, as análises de custo-benefício negligenciam os fatores emocionais e psicológicos impossíveis de serem avaliados em termos monetários. Os custos devem incluir a triagem sorológica, intervenção terapêutica e seguimento das crianças em risco. Os benefícios são influenciados pela incerteza em relação à incidência da infecção, taxa de transmissão intra-uterina, prognóstico na criança afetada e sensibilidade dos testes de triagem.⁽¹¹¹⁾

A literatura mundial diverge quanto as análises dos potenciais benefícios e prejuízos da triagem universal da toxoplasmose durante a gestação. Enquanto nos Países Baixos a análise de custo-benefício realizada pelo conselho de saúde, em 1983, concluiu que a triagem sorológica não foi benéfica, Lappalainen *et al*, na Finlândia, mostraram que o custo total anual devido à toxoplasmose congênita sem triagem foi superior do que com a triagem.^(110, 118) Análise de custo-benefício, realizada na Noruega, mostrou que a triagem foi benéfica e indicou que, embora o programa de educação em saúde custe menos do que a vigilância sorológica, os efeitos psicológicos da abordagem educacional provocam uma demanda de testes sorológicos individuais, criando custos adicionais. Os autores salientam que, para resultar em redução da toxoplasmose congênita, é importante que todos os testes na gestação sejam realizados de maneira programada e seguidos de diagnóstico pré-natal e tratamento das mulheres e crianças infectadas.⁽¹¹¹⁾

O valor da introdução da triagem sistemática ainda é questionado em muitos países, principalmente, devido às incertezas em relação ao tratamento durante a gestação. A tabela 2.13, apresenta alguns estudos que avaliaram o benefício da triagem pré-natal.

Tabela 2.13 – Estudos avaliando a triagem pré-natal

Referência (autor)	Local	Período	Amostra	Esquema de triagem proposto *		Métodos sorológicos (1ª. triagem e testes diferenciadores) †	Tratamento	Resultados		
				Primeira	Subseqüentes			Gestacionais	Abortos natimortos	Infecção congênita
Ross <i>et al</i> , 1993 ⁽³⁵⁾	Alemanha	1989-1990	2104	8-12	17-21 28-32	1º: ISAGA IgM, Aglutinação direta (IgG) 2º: Sabin-Feldman, IFI, FC, ELISA duplo sanduíche P30- IgM, IB P30-IgM e P30-IgA.	Espiramicina até 20 semanas S + P+ AF*** (diagnóstico fetal positivo)	IgM e IgG negativos: 1230 (58,4%). IgG positivo e IgM negativo: 719 (34,2%). IgM positivo: 155 (7,4%)	40	1
Szénási <i>et al</i> , 1997 ⁽³⁸⁾	Hungria	1987-1994	17735	18-16	Bimensais	1º: Fixação do complemento 2º: WB, anti P30 IgA e IgM	Espiramicina	Perfil de infecção aguda: 88 Soroconversões: 10/6245 suscetíveis	Não relatado	0
Ricci <i>et al</i> , 2003 ⁽¹²⁰⁾	Iália	1996-2000	8061	1º trimestre	Mensais	ELISA IgM e IgG, aglutinação direta e avidez	Espiramicina até 16 semanas (S + P+ AF) ‡ (nove gestantes não tratadas)	188/5288 suscetíveis com infecção aguda ou soroconversão	33	16
Greco <i>et al</i> , 2003 ⁽¹¹²⁾	Itália (laboratório referência)	1998-2000 (retrospectivo)	82	Gestantes referidas com suspeita infecção aguda		ELISA IgM, IgA, avidez PCR no líquido amniótico (diagnóstico fetal)	Espiramicina (S + P+ AF) ‡ (diagnóstico fetal positivo)	68 (81%) consideradas de risco para infecção aguda. Amniocentese: 45/68 (4 positivos)	2	5

* Idade gestacional em semanas da realização das sorologias.

† Métodos sorológicos utilizados para determinar a infecção aguda na gestante.

‡ Sulfadiazina + Pirimetamina + Ácido fólico.

ISAGA: *Immunosorbent agglutination assay*/ IFI: Imunofluorescência indireta/ WB: Western immunoblot/ ELISA: *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*

Ross *et al*, na Alemanha, mostraram que entre 2.064 mulheres examinadas sorologicamente, 77 foram testadas com 8-12 semanas de gestação, 156 com 17-21 semanas, 1042 com 28-32 semanas e 829 no parto. Após a realização dos exames, para confirmação de infecção aguda entre as mulheres com IgM positivo na primeira triagem, 12 (0,58%) apresentaram perfil de infecção aguda. Uma gestante, inicialmente soronegativa, apresentou soroconversão com 17 semanas. Não foi observado infecção congênita entre os conceptos das mães tratadas, enquanto entre as duas que não receberam tratamento, um neonato nasceu infectado. Os autores concluíram que a triagem sorológica sistemática e sequencial na gestação é factível e custo-efetiva e deve se tornar uma rotina dos cuidados pré-natais.⁽³⁵⁾

Sezenasi *et al*, na Hungria não encontraram nenhum caso de toxoplasmose congênita entre 88 neonatos de mães triadas e tratadas durante a gestação. Considerando uma taxa de transmissão de 50%, os autores esperavam que sem o tratamento tivessem ocorrido 12 a 14 casos de infecção congênita. Relataram que o custo anual do programa de triagem equivaleu ao custo anual de uma criança institucionalizada.⁽³⁸⁾

Greco *et al*, na Itália, realizaram uma análise retrospectiva de todas as gestantes referidas entre 1998 e 2000 devido a suspeita de infecção aguda durante a gestação. Entre 82 mulheres, 67 foram referidas no primeiro trimestre, 11 no segundo e quatro no terceiro trimestre. Os critérios de diagnóstico provável ou definitivo de infecção aguda durante a gestação foram preenchidos para 68 e a amniocentese foi realizada em 45 delas. O diagnóstico fetal (PCR em líquido amniótico) foi positivo para quatro mulheres e uma criança foi diagnosticada após o nascimento por meio da sorologia positiva e desenvolvimento de sintomas neurológicos. Duas mulheres optaram por interromper a gestação e duas receberam tratamento. A necropsia dos fetos das gestações que foram interrompidas não mostrou anomalias. As duas crianças cujo diagnóstico pré-natal foi positivo não desenvolveram sintomas e foram soronegativas no final

do seguimento. Os autores concluíram que o sistema apresentou algumas falhas, pois aumentou o número de procedimentos invasivos para aqueles casos com baixo risco de transmissão representados pela soroconversão no primeiro trimestre, mas foi útil para identificar e tratar os casos de alto risco. Para os casos de soroconversão no segundo e terceiro trimestre as intervenções pré-natais disponíveis parecem ser insatisfatórias.⁽¹¹²⁾

Para implementar uma estratégia racional para prevenção da toxoplasmose congênita na Itália, foi realizado um estudo que comparou a eficácia da triagem pré-natal com a neonatal em um mesmo meio. A triagem pré-natal diagnosticou duas infecções congênicas para cada 1000 gestações enquanto a triagem pós-natal 0,4 para cada 1000 recém-nascidos. Os autores consideraram a triagem pré-natal mais preditiva do que a neonatal, pois entre os 16 neonatos identificados por meio da triagem pré-natal, os anticorpos IgM foram positivos em somente sete, enquanto os nove restantes receberam o diagnóstico por meio do seguimento pós-natal e o conhecimento da infecção materna prévia foi necessário para restringir o seguimento aos neonatos em risco.⁽¹²⁰⁾

A meta-análise realizada por Peyron *et al*, não chegou a uma conclusão quanto a eficácia do tratamento em reduzir as taxas de transmissão materno-fetal. Os autores salientaram que o custo do rastreamento da gestante é alto e que os efeitos do tratamento e o impacto da triagem devem ser primeiro avaliados cuidadosamente, antes da implantação em países onde a triagem e o tratamento não são uma rotina.⁽¹⁰⁰⁾

2.9. PROGRAMAS DE TRIAGEM PRÉ-NATAL

A incerteza em relação aos benefícios do tratamento pré-natal, a infra-estrutura necessária à implementação da triagem pré-natal e seus altos custos têm levado a diferentes estratégias, que incluem a política explícita de não triagem (Reino Unido, Noruega), a triagem neonatal (Dinamarca, Suécia e Massachusetts) e a triagem sistemática pré-natal (França, Bélgica, Suíça, e Áustria) ou a triagem pré-natal de acordo com regiões (Itália). Os custos da triagem pré-natal são estimados em 80 milhões de euros (triagem sorológica somente) para 780.000 gestantes por ano na França, enquanto a triagem neonatal é estimada em um décimo dessa quantia.⁽²⁹⁾ As gestantes suscetíveis são testadas mensalmente na França e Suíça e trimestralmente na Áustria, Alemanha e Itália.⁽⁵⁾ A tabela 2.14 mostra os esquemas praticados em diversos países.

Tabela 2.14 – Programas de triagem pré-natal para toxoplasmose

Referência	Local	Esquema de triagem proposto			Tratamento proposto	
		Primeiro teste	Retestagem (susceptíveis)	Duvidosos	Após diagnóstico materno	Após diagnóstico fetal
Aspöck <i>et al</i> , 1992 ⁽¹²¹⁾	Áustria	1ª consulta	Trimestral	Títulos iniciais baixo: repetir após 2-3 semanas. Títulos iniciais altos: nova amostra em seguida (análise em paralelo com a 1ª)	Antes de 16 semanas: Espiramicina Após 15 semanas: pirimetamina combinada com sulfadiazina por quatro semanas	Manter (S-P)* alternada com espiramicina
Henri <i>et al</i> , 1992 ⁽¹²²⁾	Bélgica	1ª consulta	Mensal	-	Espiramicina	(S-P) alternada com espiramicina
Thulliez <i>et al</i> , 1992 ⁽¹²³⁾	França	Pré-nupcial 1ª consulta	Mensal	-	Espiramicina	(S-P) alternada com espiramicina
Buffolano <i>et al</i> , 2003 ⁽¹²⁴⁾	Itália	Pré-nupcial 1ª consulta	Não definido	Testes confirmatórios (IgA, IgG avides e outro teste de IgG)	Espiramicina	(S-P) alternada com espiramicina

* Sulfadiazina associada a pirimetamina.

A toxoplasmose congênita foi a fetopatia mais freqüente na França nos anos de 1950 a 1960. A triagem sorológica voluntária se disseminou na década de sessenta e setenta, se tornou compulsória como exame pré-nupcial em 1978 e, em 1985, foi oficializada no âmbito dos exames pré-natais. Desde então foi instaurada a vigilância sorológica das mulheres suscetíveis durante toda a gestação até o parto. Como 80% das gestantes foram diagnosticadas como não suscetíveis, o programa para prevenção da infecção congênita se mostrou relativamente barato, pois somente 20% das gestantes necessitavam repetição dos testes sorológicos.^(37, 123) O programa tem por objetivo reduzir o número de crianças infectadas ou danos cerebrais e oculares nas crianças contaminadas.⁽¹¹³⁾ Se os testes identificarem infecção aguda, é iniciado tratamento com espiramicina. Se o diagnóstico fetal for positivo, é oferecida à gestante a opção da interrupção da gravidez ou o tratamento com pirimetamina associada a sulfadiazina ou sulfadoxina alternada com a espiramicina. O aconselhamento das gestantes soronegativas é responsabilidade dos médicos, mas os laboratórios são instruídos a enviar uma carta para as mulheres descrevendo as medidas higiênicas necessárias para evitar a infecção pelo *T. gondii* junto com o resultado negativo.⁽¹²³⁾ O programa tem sido associado com o declínio da incidência de infecção congênita e das doenças graves ao nascimento. Entretanto, como não existe um grupo não triado para comparação, fica difícil determinar a taxa de redução atribuída ao programa ou ao declínio geral nas taxas de soropositividade observadas na Europa.⁽⁴⁾

Na Áustria, foi introduzido, em 1975, um programa nacional de triagem sorológica e tratamento das gestantes com suspeita de infecção aguda. Foi observado um decréscimo na prevalência da infecção de quase 50% no final da década de setenta para 36,7% entre 1989 a 1991. Por outro lado, embora tenha sido observado um aumento na percentagem de gestantes com suspeita de infecção primária, a incidência de toxoplasmose congênita declinou de 50-

70/10.000 nascidos na década de cinquenta e sessenta, para 1/10.000 nascidos em 1990. Os autores atribuíram o fato ao tratamento intensivo (Tabela 2.14), da infecção primária na gestante. As falhas apontadas no programa foram o longo intervalo para a repetição dos exames nas suscetíveis e a ausência de seguimento das crianças nascidas após o diagnóstico de toxoplasmose materno. Os autores ressaltam que por este fato, não é possível fornecer informações em relação aos casos oligossintomáticos com possíveis manifestações tardias, embora não tenham tomado conhecimento de nenhum caso nos últimos anos.⁽¹²¹⁾

Na Bélgica, a triagem sorológica foi introduzida em 1976. O aconselhamento profilático foi fornecido por enfermeira treinada a todas as mulheres soronegativas desde 1981 e se tornou sistemático entre 1982 e 1987. O tratamento das mulheres, que apresentaram soroconversão durante a gestação, com espiramicina e sulfadiazina-pirimetamina tornou-se quase sistemático após 1976 e sistemático após 1982. Vinte e dois anos depois, foi observado um aumento na taxa de gestantes suscetíveis de 30% para 53% e uma redução da taxa de soroconversão de 6,4% para 1,2%. Segundo os autores isso sugere que as recomendações em relação à profilaxia podem ser capazes de reduzir o risco de infecção durante a gestação.⁽¹²²⁾

Na Itália, o rastreamento da toxoplasmose durante a gestação e a propedêutica fetal nos casos de infecção materna, eram executados em poucos centros isolados e com ônus para o paciente até 1994 quando, após pressão da classe médica, passou a ser oferecido sem custo como parte dos cuidados pré-natais. As informações em relação às medidas preventivas primárias têm sido oferecidas às gestantes suscetíveis e, nos casos de diagnóstico de infecção materna, recomenda-se o monitoramento ultra-sonográfico a cada duas semanas e a propedêutica fetal invasiva. A toxoplasmose ainda permanece como infecção de notificação não obrigatória e inexistem políticas oficiais ou de abrangência nacional. Embora existam certas reservas em

relação à eficácia da triagem pré-natal, atualmente na Itália recomenda-se o contínuo monitoramento e a tentativa de melhorar o diagnóstico e prática de tratamento contra a toxoplasmose.⁽¹²⁴⁾

2.9.1. Triagem pré-natal da toxoplasmose no Brasil

A última publicação do Ministério da Saúde relativa à assistência humanizada no pré-natal, sugere que a hipótese da toxoplasmose seja considerada em todos os processos febris ou adenomegálicos durante a gestação, principalmente se houver história de contato com felinos, manuseio de terra ou carne crua. Embora o rastreamento sorológico não seja preconizado como rotina básica, o manual recomenda sempre que possível que a dosagem de anticorpos IgM seja realizada no início do pré-natal e não considera a dosagem de anticorpos IgG como essencial.⁽¹²⁵⁾

2.9.1.1. Programa de triagem pré-natal para toxoplasmose do Mato-Grosso do Sul

O Programa de Proteção à Gestante no Mato Grosso do Sul (MS), oferece, desde novembro de 2002, a triagem pré-natal que inclui a investigação sorológica para dez infecções (vírus da imunodeficiência, hepatite B, C, HTLV, toxoplasmose, doença de Chagas, herpes simples, sífilis, citomegalovírus e rubéola) e a fenilcetonúria materna.⁽³¹⁾

Na primeira consulta, é solicitada a coleta de gota de sangue digital em papel de filtro para realização dos exames, que são processados no laboratório do Instituto de Pesquisa, Ensino e Diagnóstico de Campo Grande, MS, conveniado com a Secretaria Estadual de Saúde. Se os

resultados forem duvidosos, a nova coleta é enviada ao Laboratório Central da Fundação Serviços Estaduais de Saúde para contra-prova. O método sorológico utilizado é o ELISA e, nos casos com IgM positivo no primeiro exame, é empregado o método de avidéz para anticorpos IgG. A amniocentese para realização da PCR é oferecida para as pacientes com resultado de baixa avidéz para anticorpos IgG.⁽³¹⁾

2.9.1.2. Programa de triagem pré-natal para toxoplasmose de Belo Horizonte

“O serviço de Atenção à Saúde da Mulher, da Secretaria Municipal de Saúde (SMSA), tem se empenhado na reorganização da assistência sob os princípios da integralidade e universalidade. Dentro desta ótica estão sendo definidos protocolos que visam ampliar a capacidade de responder à demanda espontânea e controlar os agravos de saúde individual e coletiva, em todas as fases da vida da mulher, da adolescência ao climatério. A assistência integral à saúde da mulher... exige envolvimento e capacitação de toda equipe profissional ... e a garantia da disponibilidade de todo o aparato técnico, insumos e medicamentos essenciais...”. Dentro desse princípio foi elaborado o programa de assistência pré-natal vigente no município de Belo Horizonte.⁽¹²⁶⁾

O rastreamento para toxoplasmose durante a gestação é rotina desde 1994, quando foi elaborado o primeiro protocolo de acompanhamento pré-natal da rede, Projeto Vida, que visava a diminuição da mortalidade infantil e envolveu também o pré-natal. Na época foi elaborado um documento geral, e, em 1999, foi publicado o primeiro “Protocolos & Rotinas” do Programa de Atenção Integral à Saúde da Mulher, elaborado pela Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte (SMSA-BH). A divulgação tem sido feita desde 1994 por

intermédio de seminários, divulgação do protocolo impresso e discussão com as equipes. Em relação ao acompanhamento das gestantes com infecção aguda, não foi feita negociação prévia com serviços de referência de alto risco, mas cada serviço especificou quais patologias consideradas de alto risco poderiam acompanhar e a toxoplasmose aguda tem sido acompanhada em todas as referências de alto risco.⁽¹²⁷⁾

Os medicamentos, antes oferecidos somente pelo Centro de Treinamento e Referência (CTR) Orestes Diniz, passaram a ser comprados pela rede desde 1997, aproximadamente, embora com períodos de descontinuidade. Em relação aos métodos sorológicos, desde o início do programa, foi empregada a metodologia ELFA comercializada pelo laboratório Merrier. À partir de 2005, após processo de licitação, passou a ser utilizado o método quimioluminescência, comercializado pelo laboratório Diasorin.⁽¹²⁷⁾

O rastreamento para toxoplasmose está integrado ao programa de assistência pré-natal vigente na cidade de Belo Horizonte. O protocolo orienta que a triagem das gestantes, por meio da dosagem de anticorpos IgM e IgG, seja realizada na primeira consulta do pré-natal e repetida, nas suscetíveis, em torno da 24 a 28 semana de gestação. Para operacionalização do sistema, recomenda-se que o cartão de pré-natal seja preenchido, a primeira consulta seja realizada o mais precocemente possível por médico ou enfermeiro, a segunda consulta seja realizada preferencialmente pelo médico para avaliação dos resultados dos exames complementares, e as gestantes sejam encaminhadas para realizar o parto em maternidades de referência distrital.⁽¹²⁶⁾ Na figura 2.2, estão dispostas as condutas em relação à triagem praticadas no município de Belo Horizonte.

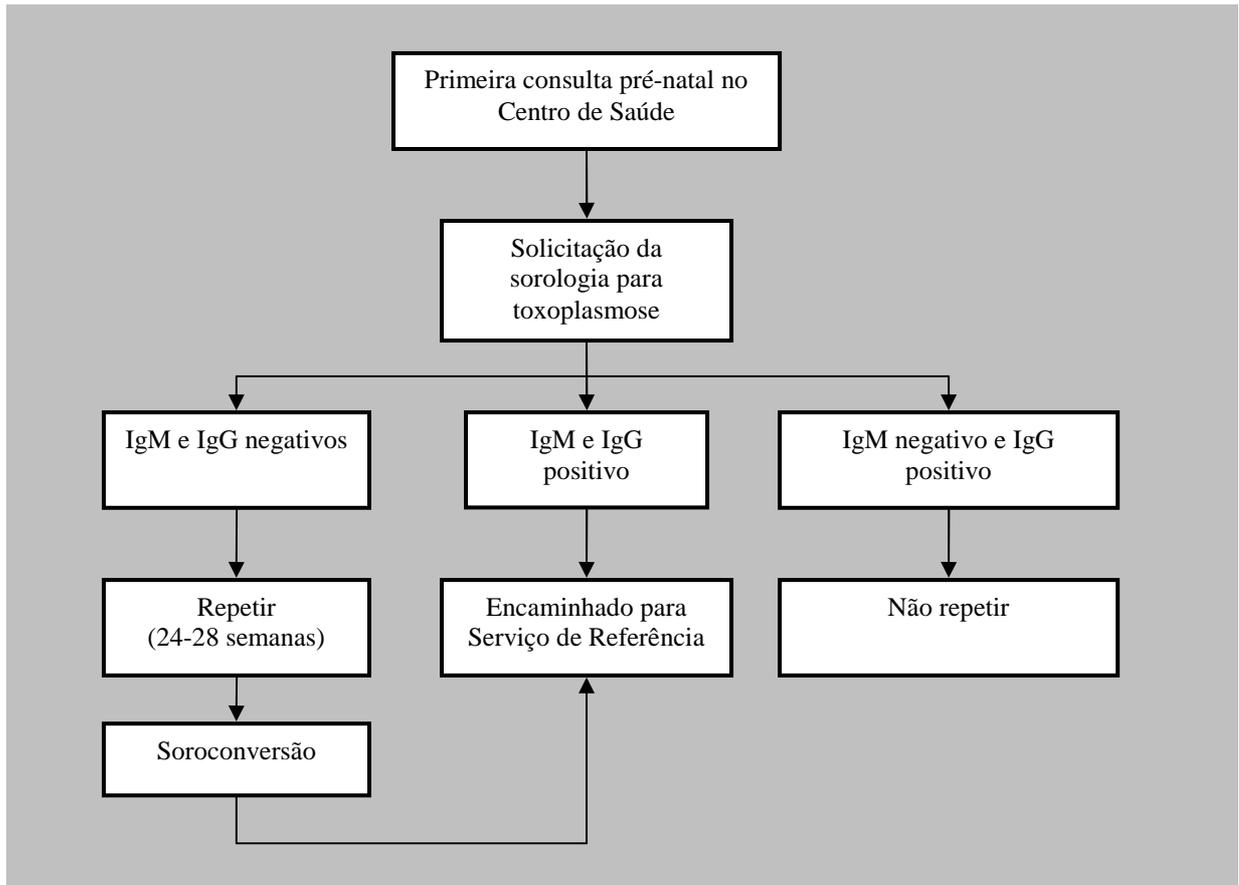


Figura 2.2 – Esquema de triagem pré-natal para toxoplasmose praticado pelo Município de Belo Horizonte

Na vigência de infecção aguda durante a gestação utiliza-se como referência, para a conduta pertinente, o Manual técnico do Ministério da Saúde em relação à gestação de alto risco, que recomenda o uso da espiramicina (3g/dia) independente da idade gestacional e, propõe a realização da propedêutica para infecção fetal (amniocentese, cordocentese e ecografia). Se comprovada a infecção fetal, o manual orienta que seja iniciado o tratamento com pirimetamina (50mg/dia), sulfadiazina (3g/dia) e o ácido fólico (10mg/dia), durante três semanas, alternado com a espiramicina, até o termo. Orienta também que o uso da sulfadiazina seja interrompido duas semanas antes do parto.⁽¹²⁸⁾

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a aplicação do protocolo de triagem pré-natal para toxoplasmose implantado pela Secretaria Municipal de Saúde em Belo Horizonte.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- (1) Avaliar a prevalência da toxoplasmose na amostra das mulheres internadas por ocasião do parto em duas maternidades, no período de tempo estudado;
- (2) Avaliar os hábitos de vida da amostra, durante a gestação, em relação aos fatores de risco associados à aquisição da infecção pelo *T. gondii*, comparando a prática dos mesmos entre as suscetíveis e não suscetíveis;
- (3) Avaliar o cumprimento às orientações presentes em protocolo publicado pela prefeitura de Belo Horizonte, em relação à realização da triagem sorológica para toxoplasmose;
- (4) Avaliar a qualidade da informação, sobre profilaxia para toxoplasmose, oferecida pelos profissionais responsáveis pelo atendimento pré-natal, às gestantes em geral e em especial em relação às suscetíveis à toxoplasmose;
- (5) Avaliar os critérios utilizados pelos profissionais de saúde, responsáveis pelo seguimento dessa amostra, para diagnóstico da infecção aguda nas gestantes;
- (6) Avaliar o manejo das mulheres consideradas em risco de terem adquirido toxoplasmose durante a gestação;
- (7) Descrever a evolução dos recém-nascidos das mães com possibilidade de infecção aguda durante a gestação.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo, observacional, transversal, realizado no período de 30 de agosto de 2004 a 11 de maio de 2005, que constou de entrevista com as puérperas internadas em duas maternidades de Belo Horizonte e consulta aos prontuários do binômio mãe-filho para complementação dos dados.

4.2. LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi desenvolvido em duas maternidades de Belo Horizonte, a maternidade do Hospital Sofia Feldman, responsável, prioritariamente, pelo atendimento de parturientes cujas gestações foram de baixo risco e a maternidade do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Este último é centro de referência para atendimento de gestações de alto risco, além das gestações de risco habitual, e um dos responsáveis pelo atendimento, entre as gestantes de risco, daquelas suspeitas de infecção aguda pelo *T. gondii* na gravidez.

4.2.1. Maternidade do Hospital das Clínicas

O Hospital das Clínicas de Belo Horizonte, hospital público, universitário, desenvolve atividades de ensino, pesquisa e assistência de caráter geral e especializado e é centro de referência no sistema municipal e estadual de saúde para o atendimento aos pacientes

portadores de doenças de média e alta complexidade. Atualmente, o complexo hospitalar é formado por um edifício central, o Hospital São Vicente de Paula, e sete prédios anexos para atendimento ambulatorial. Integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS), atende a uma clientela universalizada de usuários do SUS (95%) e de outros convênios e particulares (5%). Cerca de 40% do total dos pacientes são provenientes do interior do Estado de Minas Gerais.

A maternidade do Hospital das Clínicas é formada por 12 enfermarias com 34 leitos, uma enfermaria social com seis leitos e seis salas de parto. A maternidade possui alojamento conjunto e serviço de neonatologia que inclui UTI para o recém-nascido. São atendidas gestantes de várias cidades do interior do estado de Minas Gerais, região metropolitana e capital, e são realizados em média 290 partos por mês.

4.2.2. Maternidade do Hospital Sofia Feldman

O Hospital Sofia Feldman é uma instituição filantrópica gerida pela Fundação de Assistência Integral à Saúde e pela Associação dos Amigos e Usuários do Hospital Sofia Feldman. Suas atividades são dirigidas de forma prioritária à assistência da mulher, da criança e da adolescente, sendo oferecidos cuidados obstétricos, ginecológicos, pediátricos e serviços de apoio diagnóstico. Os serviços disponíveis atualmente são: assistência ao pré-natal, parto e puerpério, prevenção do câncer ginecológico e de mama e, assistência ao planejamento familiar. Atende exclusivamente os usuários do SUS reforçando e participando da construção dos seus princípios e diretrizes. É definido pela Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte como referência para os Distritos Sanitários Norte e Nordeste e serve a uma população de aproximadamente 400.000 pessoas, em sua maioria de baixo poder aquisitivo.

A maternidade do Hospital Sofia Feldman e o Centro de Parto Normal incentivam o parto normal, aleitamento materno e a participação da família em todos esses processos. Por intermédio do alojamento materno as mães dos neonatos internados no CTI podem acompanhá-los durante toda sua permanência. Conta com 90 leitos (43 obstétricos, 42 na neonatologia e 5 no Centro de Parto Normal) e atende a uma média de 520 partos por mês.

4.3. POPULAÇÃO ESTUDADA

Participaram do estudo 420 puérperas e seus respectivos 424 recém-nascidos (quatro gestações gemelares) procedentes das unidades de assistência pré-natal do SUS, para realização do parto nas maternidades do Hospital das Clínicas (HC) e Hospital Sofia Feldman (HSF), hospitais integrantes do Sistema Único de Saúde (SUS).

Para operacionalização das entrevistas, foram incluídas na amostra apenas as puérperas internadas no alojamento conjunto, por período não superior a 72 horas, sendo excluídas aquelas com natimortos ou abortos.

4.3.1. Cálculo da amostra

Considerando-se que o estudo é descritivo e as variáveis dicotômicas, utilizou-se, para o cálculo do tamanho da amostra, alguns parâmetros:

- A proporção esperada de participação das gestantes no programa de triagem pré-natal para toxoplasmose, implantado em Belo Horizonte;
- A precisão desejada (amplitude total) para o intervalo de confiança;
- Nível de confiança desejado para o intervalo.

A partir dos parâmetros acima definidos, resumidos em: 1) proporção esperada de participação das gestantes no programa de triagem pré-natal para toxoplasmose em Belo Horizonte - dado desconhecido, sendo adotado 50%, que é a cifra mais segura, pois resulta no maior tamanho de amostra; 2) amplitude total = 0,10 (0,05 abaixo e 0,05 acima); 3) nível de confiança = 95%; se determinou a amostra de 384 gestantes como suficiente. Foi estimada em 10% a porcentagem de recusa à participação no estudo, o que resultou na amostra de 420 gestantes. A proporção relativa a cada maternidade foi calculada de acordo com as respectivas médias mensais de números de partos realizados, 290 no Hospital das Clínicas e 520 no Hospital Sofia Feldman, utilizando-se como parâmetro os dados obtidos nos primeiros meses de 2004. Foram entrevistadas 150 puérperas no Hospital das Clínicas e 270 no Hospital Sofia Feldman, de acordo com a ordem de internação nos hospitais, nos turnos de comparecimento do pesquisador.

4.3.2. Critérios de inclusão

- Puérperas residentes em Belo Horizonte que conceberam recém-nascido(s) vivo(s) nas maternidades do Hospital Sofia Feldman e do Hospital das Clínicas, até completar a amostra calculada relativa a cada maternidade.

4.3.3. Critérios de exclusão

- Mulheres internadas por outros motivos que não o de trabalho de parto;
- Puérperas que realizaram pré-natal em outro município ou em clínicas privadas;
- Puérperas e seus respectivos recém-nascidos retidos por mais de 72 horas;
- Mulheres que não aceitaram participar do estudo.

4.4. OBTENÇÃO DOS DADOS

Nas maternidades referidas, as puérperas integrantes da amostra foram submetidas à entrevista se utilizando questionário semi-estruturado (ANEXO A) para investigação das condições de pré-natal e parto. O questionário foi aplicado pelo pesquisador responsável durante o período de permanência da puérpera na maternidade. Os dados foram complementados por meio da consulta aos prontuários do binômio mãe-filho.

As crianças nascidas de mães com suspeita de infecção aguda durante a gestação foram seguidas até a definição do diagnóstico quanto à presença de infecção congênita ou não e as informações em relação à propedêutica e tratamento das crianças foram complementadas por meio de questionário semi-estruturado (ANEXO B).

4.4.1. Variáveis investigadas

Após esclarecimento da puérpera sobre o objetivo da entrevista e obtenção do consentimento, foram investigados aspectos do pré-natal:

- Nome da entrevistada, residência e local de realização do pré-natal;
- Idade materna;
- Escolaridade;
- Hábitos de vida das mulheres quanto aos fatores de risco para toxoplasmose;
- Idade gestacional de início do pré-natal;
- Número de consultas de pré-natal;

- Realização de sorologia para toxoplasmose e resultados dos exames;
- Repetição da sorologia e número de exames realizados;
- Realização de ultra-sonografia obstétrica durante a gestação;
- Informação em relação às principais fontes infecção pelo *Toxoplasma gondii*;
- Realização de propedêutica fetal e tratamento antiparasitário materno quando indicados.

Foram também investigados os tipos de parto, a idade gestacional do recém-nascido estimada pelo neonatologista, peso e presença de anormalidades no exame físico do recém-nascido.

4.4.2. Definição de suscetibilidade, infecção recente e pregressa

Foram consideradas **suscetíveis** à toxoplasmose as mulheres com anticorpos IgM e IgG negativos na primeira sorologia realizada na gestação.

Foram consideradas **não suscetíveis** as mulheres com IgM negativo e IgG positivo no primeiro exame realizado durante o pré-natal.

Considerou-se **soroconversão** quando os resultados positivos dos anticorpos IgM e IgG foram precedidos de resultados negativos na mesma gestação.

Todas as outras combinações de resultados foram consideradas duvidosas, e a definição final foi baseada no conjunto de exames realizados durante e após a gestação.

Para obtenção dos dados necessários ao esclarecimento das situações consideradas duvidosas, foram realizados contatos telefônicos nos postos de saúde próximos do domicílio das mães ou, quando necessário, com as próprias mães em sua residência ou, ainda, quando possível foram consultados os prontuários das crianças no Serviço de Arquivo Médico do Centro de Referência e Treinamento em Doenças Infecciosas e Parasitárias, ambulatório de referência da PBH para atendimento de crianças suspeitas de toxoplasmose congênita.

4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados das fichas originais foram transferidos para o banco de dados informatizado pelo pesquisador responsável. Para a confecção do banco de dados, foi utilizado o pacote estatístico EpiInfo2001 versão 6.04.

As variáveis quantitativas foram expressas em médias e medianas com seus respectivos desvios padrões e amplitudes. Quando essas variáveis foram classificadas relatou-se como proporção.

Para estabelecer a existência ou não de associação entre as variáveis estudadas foi utilizado o teste do Qui-quadrado e quando necessário o teste exato de Fisher para comparação das proporções, e o teste t de Student para comparação das médias, considerando-se significativo o valor de p igual ou inferior a 0,05.

4.6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Foi solicitado à puérpera ou ao responsável pela criança a assinatura do termo de consentimento pós-informação (ANEXO C) para realização da entrevista e consulta aos registros médicos dos pacientes.

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

- Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG, em 19/12/2003 (Parecer N° 90/2003);
- Câmara do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, em 30/04/2004;
- Fundação de Assistência à Saúde/ Hospital Sofia Feldman, em 03/05/2004;
- Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP-UFMG), em 19/08/2004 (Parecer n° ETIC 187/04).

5. RESULTADOS

5.1. A AMOSTRA ESTUDADA

No período de 30 de agosto de 2004 a 11 de maio de 2005, foram entrevistadas 420 puérperas residentes em Belo Horizonte, provenientes das maternidades do Hospital Sofia Feldman (270) e Hospital das Clínicas da UFMG (150), não havendo recusa à participação no estudo.

Entre as 420 mulheres entrevistadas, 415 realizaram pelo menos uma consulta de pré-natal (98,8%), variando de uma a 14 consultas, média de sete para o grupo. Para análise da aplicação do protocolo de rastreamento para toxoplasmose foram excluídas oito (1,9%) mulheres, pois cinco não realizaram pré-natal, duas realizaram somente uma consulta e uma não levou o cartão de pré-natal impossibilitando a coleta dos dados. Então foram coletados dados dos prontuários das 412 mulheres, que realizaram duas ou mais consultas de pré-natal em centros de saúde pertencentes ao Sistema Único de Saúde da Prefeitura de Belo Horizonte, em relação às características do pré-natal das mães e condições de nascimento dos neonatos.

Para avaliar possíveis diferenças entre as mulheres procedentes das duas maternidades, comparou-se as características das puérperas entrevistadas e aspectos do pré-natal, não sendo observadas diferenças significativas (Tabela 5.1).

Tabela 5.1 – Caracterização das puérperas entrevistadas nas maternidades do Hospital Sofia Feldman (n = 264) e Hospital das Clínicas (n = 148) de Belo Horizonte, no período de agosto de 2004 a maio de 2005

Variáveis	Hospital Sofia Feldman			Hospital das Clínicas			p
	n	Frequência %	Média±dp	n	Frequência %	Média±dp	
Idade em anos	264	-	26,18 ± 6,3	148	-	27,15 ± 6,6	0,15
Escolaridade em anos de estudo	264	-	7,52 ± 3,2	148	-	7,8 ± 2,8	0,36
Início do pré-natal em semanas *	262	-	15,85 ± 6,3	144	-	16,4 ± 6,5	0,42
Número de consultas de pré-natal	264	-	6,86 ± 2,3	148	-	7,32 ± 2,8	0,12
Realização de sorologia para toxoplasmose	264	95,8%	-	148	98,0%	-	0,25
Idade gestacional da primeira sorologia em semanas †	246	-	15,42 ± 6,8	142	-	16,15 ± 6,6	0,31
Realização de pelo menos uma ultrasonografia obstétrica	264	97,0%	-	148	99,3%	-	0,65
Orientações em relação à prevenção da toxoplasmose ‡	264	39,4%	-	147	42,2%	-	0,72
Suscetíveis	253	37,5%	-	145	46,9%	-	0,14

* Não foi possível resgatar essa informação para seis puérperas.

† Dado obtido para 388 puérperas. Três mulheres realizaram o primeiro exame para toxoplasmose em gestação prévia e para sete a data do primeiro exame não foi disponível.

‡ Uma não se recordou se foi orientada ou não.

5.2. DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE ASPECTOS DO PRÉ-NATAL DA AMOSTRA ESTUDADA

Considerando-se as características do atendimento pré-natal, além da semelhança entre os grupos de mulheres estudados, independente da maternidade de origem (Tabela 5.1), optou-se por realizar o restante da análise estatística no conjunto das puérperas. Na tabela 5.2 observam-se as características do pré-natal das 412 puérperas entrevistadas.

Tabela 5.2 - Características das 412 mulheres entrevistadas em duas maternidades de Belo Horizonte, no período de agosto de 2004 a maio de 2005

Variáveis	Frequência (%)	Média±dp	Mediana (amplitude)
Idade em anos	-	26,53 ± 6,45	25,75 (15,4 – 43,7)
Alfabetizadas	405 (98,3)	-	-
Anos de estudo	-	7,62 ± 3,0	8 (0 – 15)
Início do pré-natal em semanas*	-	16,0 ± 6,4	14,9 (5,14 – 37,3)
Número de consultas de pré-natal	-	7,0 ± 2,5	7 (2 – 14)
Realização de sorologia para toxoplasmose	398 (96,6)	-	-
Idade gestacional da primeira sorologia em semanas †	-	15,69 ± 6,72	14,14 (- 2,7 – 36,6)
Realização de pelo menos uma ultrasonografia obstétrica	403 (97,9)	-	-
Orientações médicas em relação à prevenção da toxoplasmose ‡	166 (40,4)	-	-
Outras fontes de informações para prevenção da toxoplasmose §	46 (11,2)	-	-
Soroconversão durante a gestação	1 (0,25)	-	-

* Não foi possível resgatar essa informação para seis puérperas.

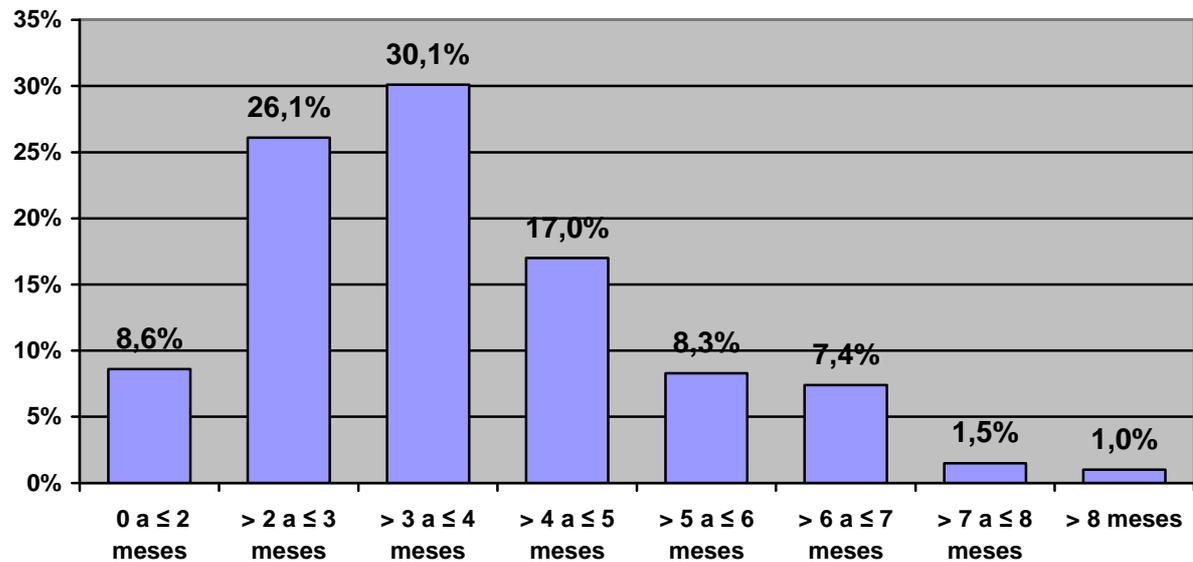
† Dado obtido para 388 puérperas. Três mulheres realizaram o primeiro exame para toxoplasmose em gestação prévia e para sete a data do primeiro exame não foi disponível.

‡ Uma não se recordou se foi orientada ou não.

§ Outras fontes se referem a outros profissionais de saúde, ou médicos não pertencentes à prefeitura de Belo Horizonte.

Em relação à escolaridade 59,5% tinham oito ou menos anos de estudo, 38,9% tinham entre nove e onze anos de estudo e somente 1,6% tinham doze ou mais anos estudo. Assumindo como indicativo de baixa escolaridade o relato de quatro ou menos anos de estudo, 19,7% das entrevistadas se enquadraram nessa categoria.

Em relação ao início do pré-natal, 143 (34,7%) mulheres o iniciaram no primeiro trimestre, 228 (55,4%) no segundo trimestre e 41 (9,9%) no terceiro trimestre. Para o cálculo da idade gestacional (IG) em que foi iniciado o pré-natal considerou-se a data da última menstruação (DUM) e, naquelas em que esta data não foi disponível, a idade gestacional pelo exame físico do recém-nascido. (Figura 5.1)



*Para seis não foi possível o cálculo.

Figura 5.1 – Idade gestacional, em meses, do início do pré-natal das 406* mulheres entrevistadas em duas maternidades de Belo Horizonte, entre agosto de 2004 a maio de 2005

Em relação ao número de consultas realizadas durante o pré-natal, 120 (29,1%) mulheres realizaram menos de seis consultas e 292 (70,9%) seis ou mais consultas.

Entre as 398 mulheres que foram submetidas à triagem pré-natal para investigação da toxoplasmose, foi possível calcular a data da primeira sorologia para 388 e a média foi de 16 semanas de gestação (Tabela 5.2). Para 390 (98%) mulheres, todos os exames foram vistos pelos médicos assistentes.

Foi possível identificar o método laboratorial utilizado para diagnóstico sorológico da toxoplasmose (IgG e/ou IgM), na primeira triagem, em 225 (56,5%) mulheres testadas. Os métodos usados foram o *Enzyme Linked Fluorescent Assay* (ELFA) em 176 (78,2%) casos, o Enzimaimunoensaio (EIE) em 11 (4,9%), o *Enzyme - Linked Immunosorbent Assay* (ELISA)

em 14 (6,2%), a Imunofluorescência Indireta (IFI) em 19 (8,4%), o *Microparticle Enzyme Immunoassay method* (MEIA) em quatro (1,9%) e a Quimioluminescência em uma (0,4%).

Em relação à primeira sorologia realizada para toxoplasmose, 163 (41%) mulheres foram consideradas suscetíveis (soronegativas para IgM e IgG) e 224 (56,3%) não suscetíveis (IgM negativo e IgG positivo). Onze (2,8%) apresentaram resultados duvidosos que não permitiram a definição do quadro sorológico após o primeiro exame (Figura 5.2).

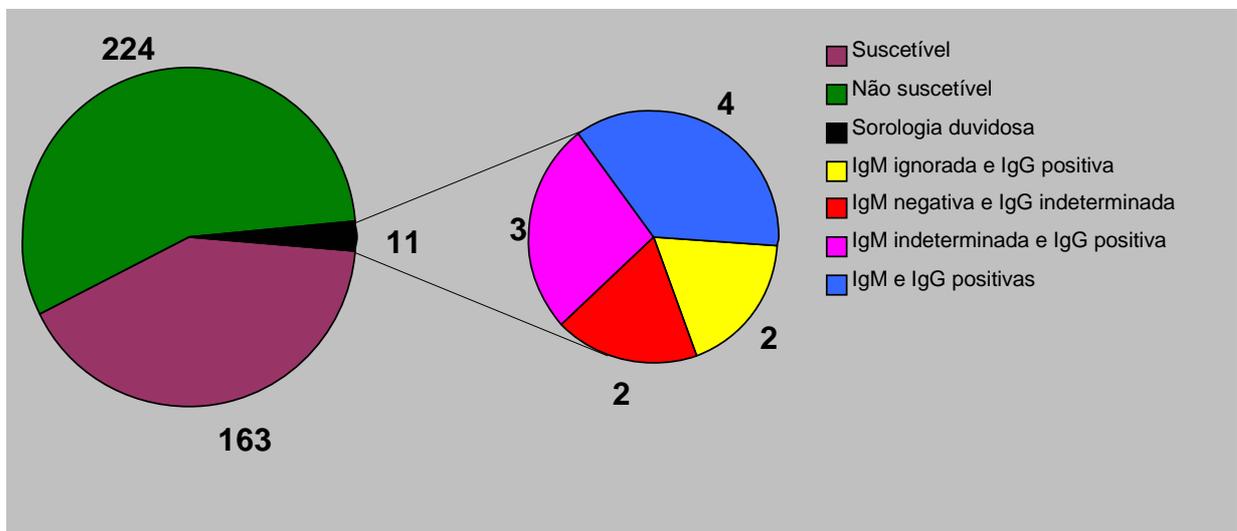


Figura 5.2 – Perfil sorológico, após o primeiro exame de triagem para toxoplasmose, de 398 mulheres entrevistadas que realizaram a sorologia durante o pré-natal em Centros de Saúde do município de Belo Horizonte, no período de agosto de 2004 a maio de 2005

Das 403 (97,8%) mulheres que tiveram acesso à ultra-sonografia obstétrica, 27 (6,7%) apresentaram anormalidades (restrição do crescimento intra-uterino, placenta precocemente calcificada, polihidrâmnio, oligohidrâmnio, dupla bolha no estômago, pielectasia renal, megareter, aumento do volume renal e desvio da coluna sacral, derrame pericárdico, cardiomegalia, hipoplasia de osso nasal e falange de dedo, cisto de ovário, macrossomia fetal, cisto de plexo coróide).

5.3. COMPARAÇÃO DE CARACTERÍSTICAS DO PRÉ-NATAL ENTRE MULHERES SUSCETÍVEIS OU NÃO À TOXOPLASMOSE

Entre as 163 mulheres consideradas suscetíveis por intermédio da avaliação da primeira sorologia para toxoplasmose, 71 (43,6%) realizaram somente um exame. Entre as 92 (56,4%) que realizaram mais de uma sorologia, 76 (82,6%) realizaram duas, 11 (12%) realizaram três, e cinco (5,4%) realizaram quatro. A média de sorologias realizadas foi de 1,7 ($\pm 0,7$) e o intervalo entre a primeira e a segunda sorologia foi em média de 14 (± 5) semanas.

Para oito (4,9%) mulheres suscetíveis, pelo menos uma das sorologias para toxoplasmose não foi avaliada pelo médico assistente. Foi possível resgatar o resultado da sorologia por meio de contato telefônico para cinco delas (uma realizou somente um exame, três realizaram dois, três realizaram três e uma realizou quatro).

Entre as 224 mulheres consideradas não suscetíveis, 208 (92,9%) realizaram um exame, 15 (6,7%) realizaram dois e uma (0,4%) realizou três exames. Entre o grupo que foi submetido a dois exames, a média da idade gestacional da realização da primeira sorologia foi de 15,6 (-19 – 25,9) semanas. Uma delas era portadora do vírus da imunodeficiência humana. Entre os três exames realizados por uma das puérperas, dois haviam sido realizados previamente à gestação.

Foram analisados as diferenças das características maternas e aspectos do pré-natal, entre as mulheres consideradas suscetíveis ou não à toxoplasmose (Tabela 5.3). Foi observado que as suscetíveis apresentaram maior escolaridade (em número de anos frequentados) e relataram ter recebido, com maior frequência, informações sobre medidas de prevenção da

toxoplasmose, dos profissionais responsáveis pelo atendimento pré-natal.

Tabela 5.3 – Características das gestantes suscetíveis (163) ou não (224) à toxoplasmose, entrevistadas em duas maternidades de Belo Horizonte, no período de agosto de 2004 a maio de 2005

Variáveis	Suscetíveis (n = 163)			Não suscetíveis (n = 224)			p
	Frequência (%)	Média ± dp	Mediana (amplitude)	Frequência (%)	Média ± dp	Mediana (amplitude)	
Idade	-	26,1 ± 6,5	25,2 (16 – 43,7)	-	26,8 ± 6,4	26,2 (15,4 – 42,9)	0,46
Alfabetizadas	161 (98,8)	-	-	219 (97,8)	-	-	0,73
Escolaridade em anos de estudo	-	8,1 ± 2,9	8 (0 – 14)	-	7,3 ± 3,0	8 (0 – 15)	0,02
Início pré-natal em semanas *	-	15,6 ± 5,9	14,5 (5,3 – 33,6)	-	16,2 ± 6,4	14,9 (5,1 – 36,9)	0,56
Número de consultas do pré-natal	-	7,0 ± 2,3	7 (2 – 13)	-	7,1 ± 2,6	7 (2 – 14)	0,89
Primeira sorologia para toxoplasmose †	-	15,5 ± 6,4	14 (4,9 – 36,6)	-	15,9 ± 6,9	14,5 (- 2,7 – 35,6)	0,79
Realização de pelo menos uma ultrasonografia obstétrica	160 (98,2)	-	-	221 (98,2)	-	-	0,98
Informações oferecidas pelos médicos ‡	89 (54,6)	-	-	66 (29,3)	-	-	0,0001
Outras fontes de informações §	21 (12,9)	-	-	21 (9,3)	-	-	0,39

* Idade gestacional em semanas. Para seis a data da primeira consulta não foi disponível. Suscetíveis (n=162) e não suscetíveis (n=219).

† Idade gestacional em semanas da realização da primeira sorologia para toxoplasmose. Dez mulheres foram excluídas dos cálculos, sete, pois a data do exame não anotado e três, pois realizaram a sorologia em gestação anterior. Suscetíveis (n = 160) e não suscetíveis (n = 217).

‡ Orientações gerais em relação à prevenção da toxoplasmose congênita. Uma não se recordou se recebeu algum tipo de orientação ou não. Não suscetíveis (n = 223).

§ Outras fontes se referem a outros profissionais de saúde, ou médicos não pertencentes à prefeitura de Belo Horizonte.

Para avaliar as características das mulheres suscetíveis submetidas a um ou mais exames sorológicos durante a gestação, foram comparadas as características e aspectos do pré-natal dos dois grupos (Tabela 5.4).

Tabela 5.4 – Fatores associados à repetição da sorologia para toxoplasmose, entre gestantes suscetíveis à parasitose entrevistadas em duas maternidades de Belo Horizonte, no período de agosto de 2004 a maio de 2005

Variáveis	Suscetíveis que repetiram a sorologia (n = 92)		Suscetíveis que não repetiram a sorologia (n = 71)		p
	Média±dp	Mediana	Média±dp	Mediana	
Idade (anos)	26,6 ± 6,6	25,4 (16 - 42,9)	25,4 ± 6,3	24,7 (16,3 - 43,7)	0,23
Escolaridade (anos)	8,5 ± 2,96	9 (0 - 13)	7,7 ± 2,9	8 (0 - 14)	0,10
Início pré-natal* (semanas)	13,9 ± 5,3	13,1 (5,3 - 29,6)	17,8 ± 6,1	16,9 (5,9 - 33,6)	0,0001
Número de consultas	7,9 ± 2,1	8 (2 - 13)	5,9 ± 2,0	6 (2 - 10)	0,0001

* A data da primeira consulta não foi disponível, para uma gestante suscetível que não repetiu a sorologia.

Observa-se que o início precoce do pré-natal e um maior número de consultas esteve associado à repetição da sorologia (Tabela 5.4) e ao recebimento de informações quanto aos cuidados para prevenção da toxoplasmose congênita (Tabela 5.5). Em relação a esse último aspecto, a proporção de mulheres que relataram ter recebido orientações entre o grupo de suscetíveis que repetiu a sorologia foi de 63% e entre o grupo que não repetiu foi de 43,7% ($\chi^2 = 6,07$; 1GL; $p = 0,0137$).

Tabela 5.5 – Fatores associados à aquisição da informação sobre profilaxia da toxoplasmose, entre gestantes suscetíveis à parasitose entrevistadas em duas maternidades de Belo Horizonte, no período de agosto de 2004 a maio de 2005

Variáveis	Suscetíveis que receberam a informação (n = 89)		Suscetíveis que não receberam a informação (n = 74)		p
	Média±dp	Mediana	Média±dp	Mediana	
Idade (anos)	25,9 ± 6,1	25 (16 – 42,6)	26,2 ± 6,9	25,2 (16,3 – 43,7)	0,81
Escolaridade (anos)	8,3 ± 3,0	9 (1 – 14)	7,9 ± 2,9	8 (0 – 11)	0,46
Início pré-natal* (semanas)	14,5 ± 5,9	13,2 (5,3–28,4)	16,9 ± 5,7	16,7 (8,4 – 33,6)	0,0116
Número de consultas	7,6 ± 2,2	8 (3 – 13)	6,4 ± 2,3	6 (2 – 11)	0,0008

* A data da primeira consulta não foi disponível, para uma gestante suscetível que foi informada.

5.4. POSSÍVEIS FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO PELO *TOXOPLASMA GONDII* E ORIENTAÇÕES PROFILÁTICAS

Foram avaliadas variáveis relacionadas aos hábitos de vida considerados fatores de risco para a aquisição da toxoplasmose e relacionadas à qualidade das estratégias de profilaxia primária empregadas durante o pré-natal das puérperas entrevistadas. Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos, suscetíveis e não suscetíveis, em relação aos hábitos de vida (Figura 5.3).

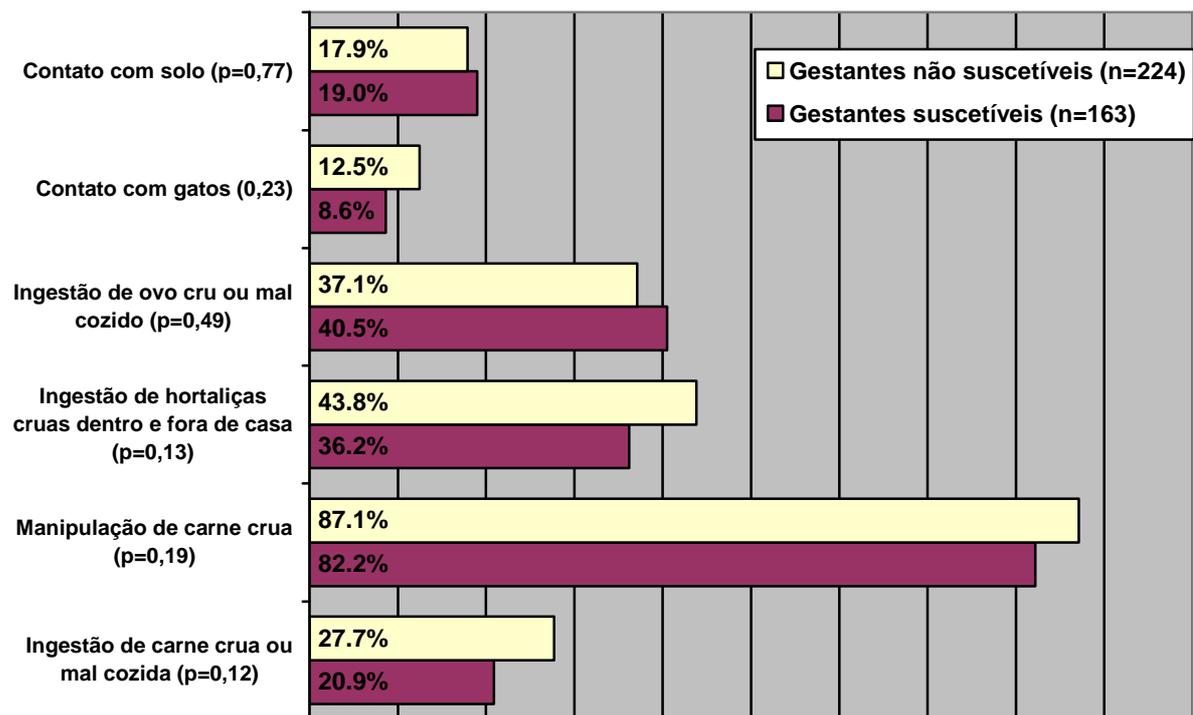


Figura 5.3 – Comparação da frequência de fatores de risco para toxoplasmose entre gestantes suscetíveis ou não à parasitose, entrevistadas em duas maternidades de Belo Horizonte, no período de agosto de 2004 a maio de 2005

Entre as 412 mulheres entrevistadas, 245 (59,6%) relataram não ter recebido qualquer tipo de orientação, em relação às medidas educativas para prevenção da toxoplasmose congênita, dos profissionais responsáveis pela assistência pré-natal da Prefeitura de Belo Horizonte. Dessas, 14 (5,7%) relataram ter recebido informações de outros profissionais de saúde ou grupo de gestantes. Das 166 (40,4%) puérperas que relataram ter sido orientadas em relação à prevenção da toxoplasmose, 32 (19,3%) relataram ter recebido orientações tanto dos médicos do pré-natal quanto de outras fontes.

A forma de orientação foi somente verbal em 163 (98,2%) puérperas. Uma informou ter tido acesso à informação escrita e duas relataram ter recebido informação verbal e escrita. Em

relação aos fatores de risco conhecidos, 159 (95,8%) alegaram ter sido orientadas a evitar contato com gatos, 110 (66,3%) a não ingerir carne crua ou mal cozida e 93 (56,6%) a lavar com cuidado as hortaliças.

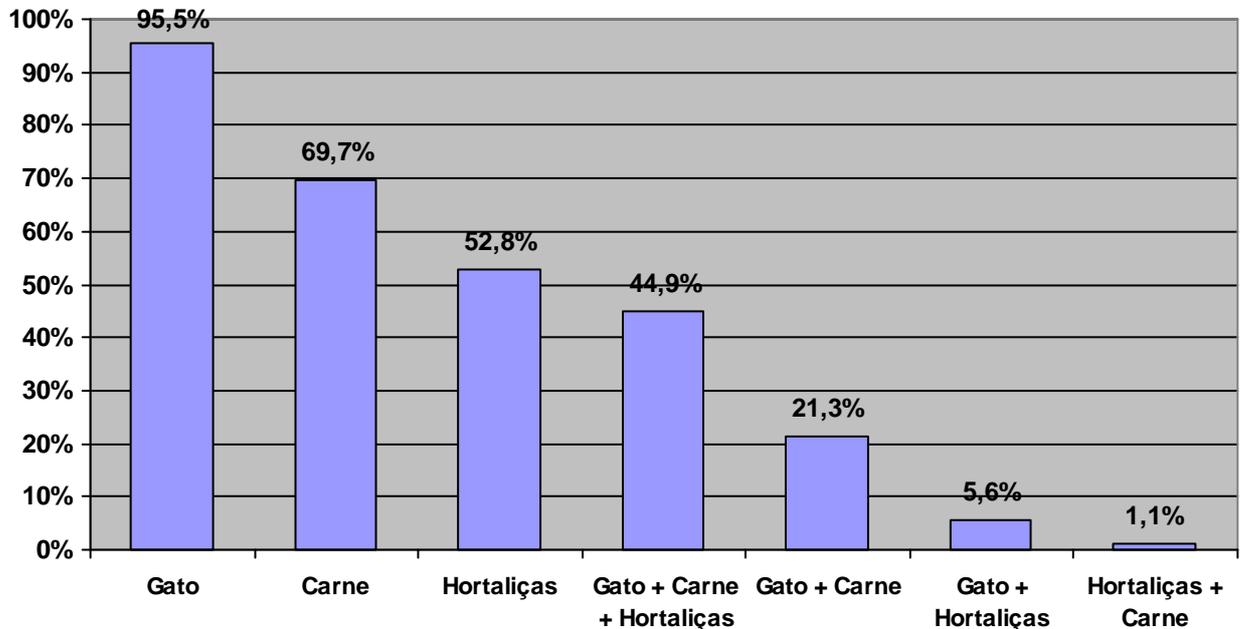
Entre as 163 mulheres consideradas suscetíveis por meio do resultado da primeira sorologia para toxoplasmose, 89 (54,6%) relataram ter recebido informações dos médicos do pré-natal da Prefeitura de Belo Horizonte em relação à prevenção da toxoplasmose congênita. Quinze (16,9%) relataram ter recebido tanto orientações dos médicos do pré-natal quanto de outras fontes. Entre as 74 (45,4%) mulheres suscetíveis que relataram não ter recebido orientações dos médicos do pré-natal da Prefeitura, seis (8,1%) relataram ter recebido de outros profissionais de saúde.

As mulheres suscetíveis apresentaram 2,9 vezes ($1,83 < OR < 4,48$) mais chance de receberem informações em relação à prevenção da toxoplasmose durante a gestação do que as não suscetíveis (IC95%; Yates = 23,47; $p = 0,0001$).

Foi avaliada a qualidade das orientações por intermédio do tipo de informação oferecida e da quantidade de vezes que esta foi repetida. Entre as 89 mulheres suscetíveis que relataram ter recebido orientações durante o pré-natal para prevenção da toxoplasmose, foi observado que a informação foi oferecida somente em uma consulta para 47 (52,8%), em duas ou mais consultas para 32 (36%) e em todas as consultas para dez (11,2%) mulheres.

Em relação ao total das 163 mulheres consideradas suscetíveis, 40 (24,5%) relataram ter recebido informações quanto aos três fatores de risco pesquisados e considerados mais importantes para aquisição da toxoplasmose, como contato com gatos, ingestão ou manipulação de carne crua durante a gestação e ingestão de hortaliças cruas. No

grupo informado, foram avaliadas as porcentagens de mulheres que receberam cada tipo de orientação (Figura 5.4).



* Percentual de cada categoria individual, em relação ao total das suscetíveis que receberam orientações (n=89)

Figura 5.4 – Tipo de informação oferecida, em relação à prevenção da toxoplasmose congênita, às gestantes suscetíveis entrevistadas em duas maternidades de Belo Horizonte, no período de agosto de 2004 a maio de 2005

5.5. EVOLUÇÃO DAS GESTANTES SUSCETÍVEIS OU COM SOROLOGIA DUVIDOSA

Em relação ao grupo de gestantes suscetíveis, em que a segunda sorologia foi realizada, uma apresentou soroconversão (IgM e IgG positivas), cinco positivaram a IgG sem a IgM, duas colheram a segunda sorologia, porém o resultado não ficou pronto antes do parto, e 84 permaneceram negativas tanto para IgM quanto IgG. Entre as que positivaram a IgG sem

IgM, uma realizou a terceira sorologia durante a gestação e a quarta após o parto e manteve a IgM negativa e a IgG positiva. Entre as outras, uma realizou uma terceira sorologia após o parto e tanto a IgM quanto a IgG foram negativas, enquanto outra verificou após o contato telefônico com a obstetra, que possuía uma sorologia positiva para IgG em gestação anterior.

A única mulher que apresentou quadro sorológico compatível com soroconversão durante a gestação relatou não ter recebido orientações em relação à profilaxia da toxoplasmose congênita. A soroconversão provavelmente ocorreu entre 17 e 31 semanas de gestação, e não foi submetida à propedêutica fetal. Em relação aos hábitos de vida desta mulher, ela ingeriu e manipulou carne crua durante a gestação, ingeriu hortaliças cruas somente em casa, não relatou contato com gatos, porém relatou contato com atividades ligadas ao solo.

Entre o grupo de mulheres que apresentaram resultados duvidosos na primeira triagem para toxoplasmose, duas realizaram o teste de avidéz para anticorpos IgG, que mostrou resultado intermediário e alto, respectivamente com 30 semanas e 34 semanas de gestação (Tabela 5.6). Nesse grupo, não foi possível, com os dados disponíveis, determinar o período de ocorrência da infecção pelo *T. gondii* em três puérperas.

Portanto, excluindo as sorologias compatíveis com infecção aguda ou indeterminada, ao final do estudo observou-se uma prevalência para toxoplasmose de 57,8% (IC 95% 52,8 – 62,7).

Tabela 5.6 – Evolução do quadro sorológico e interpretação dos resultados em relação ao grupo de gestantes (n = 9) com resultados duvidosos na primeira avaliação, nas maternidades do Hospital Sofia Feldman e Hospital das Clínicas de Belo Horizonte, entre agosto de 2004 a maio de 2005

Casos		50	218	240	263	308	355	396	403	416
Data da última menstruação		18/12/03	14/02/04	24/03/04	10/05/04	Ignorada	17/07/04	Ignorada	03/08/04	Ignorada
Data do parto		16/09/04	24/11/04	02/01/05	10/02/05	19/03/05	11/04/05	02/05/05	03/05/05	05/05/05
Primeira sorologia pré-natal	Data	12/05/04	14/04/04	19/07/04	27/07/04	07/01/05	14/02/04	18/10/04	23/12/04	16/09/04
	Método	ELISA	EIE	ELFA	ELFA	Ignorado	ELFA	ELFA	ELFA	Ignorado
	IgM	Positivo (3,4)	Positivo (3,3)	Indeterminado (0,61)	Negativo	Indeterminado (1,1)	Negativo	Positivo (1,94)	Positivo (3,1)	Indeterminada
	IgG	Positivo (107)	Positivo (>250)	Positivo (>1200)	Indeterminado (5)	Positivo (55,2)	Indeterminado (4)	Positivo (284)	Positivo (300)	Positivo (1/80)
Segunda sorologia pré-natal	Data	16/07/04	17/05/04	26/11/04	17/02/04	28/01/05	-	24/03/05	23/03/05	13/10/04
	Método	ELISA	IFI	ELFA	ELISA	Ignorado	-	Quimioluminescência	Quimioluminescência	Ignorado
	IgM	Positivo (3,2)	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	-	Positivo	Positivo	Positivo (0,78)
	IgG	Positivo (481,3)	Positivo (1/1024)	Positivo (>300)	Negativo	Positivo (1/64)	-	Positivo (>250)	Positivo (>250)	Positivo (300)
Terceira sorologia pré-natal	Data	16/07/04	-	-	-	-	-	24/03/05	-	05/11/04
	Método	Avidez	-	-	-	-	-	Avidez	-	Ignorado
	IgM	-	-	-	-	-	-	-	-	Negativo
	IgG	Intermediária (0,55)	-	-	-	-	-	Alta (75%)	-	Positivo (>250)
Sorologia após o parto	Data	05/10/04	-	-	-	-	21/07/05	-	-	23/05/05
	Método	Quimioluminescência	-	-	-	-	ELFA	-	-	Quimioluminescência
	IgM	Positivo	-	-	-	-	Negativo	-	-	Negativo
	IgG	Positivo (>250)	-	-	-	-	Indeterminado	-	-	Positivo (>250)
Interpretação provável a partir dos dados obtidos		Indeterminada	Infecção prévia a gestação	Infecção prévia a gestação	Suscetível	Infecção prévia a gestação	Suscetível	Indeterminada	Indeterminada	Infecção prévia a gestação

* Duas mulheres que apresentaram IgG positivo na primeira triagem, mas sem a realização de IgM, não repetiram a sorologia durante ou após a gestação.

O tratamento foi iniciado para três gestantes entrevistadas. Destas, duas interromperam, uma em consequência de efeitos colaterais e outra devido à ocorrência de conflito de prescrições. Uma gestante recebeu tratamento devido à reativação de retinocoroidite secundária à toxoplasmose anterior à gestação, e necessitou usar recursos próprios para obter os medicamentos (Tabela 5.7).

Tabela 5.7 – Caracterização das duas gestantes que receberam tratamento para prevenção da toxoplasmose congênita durante o pré-natal, entrevistadas na maternidade do Hospital Sofia Feldman, Belo Horizonte, entre agosto e setembro de 2004

Características maternas e aspectos do pré-natal	Casos que receberam tratamento	
	06	50
Indicação do tratamento	Soroconversão	IgM e IgG positivos na primeira triagem
Idade em anos	20,5	27,6
Escolaridade em anos	7	11
Início pré-natal em semanas	17	18,1
Número de consultas de pré-natal	6	10
Número sorologias para toxoplasmose	2	3
Idade gestacional (IG) da primeira sorologia em semanas	17,4	20,9
Idade gestacional da segunda sorologia em semanas	31,3	30,1
Intervalo entre a 1ª e a 2ª sorologia	13,9	9,2
Avidez para anticorpos IgG	Não realizou	Intermediária com 30 semanas de gestação*
Esquema utilizado	Espiramicina (3gramas)	Espiramicina (3 gramas) Sulfadiazina + Pirimetamina + Ácido fólico
Idade gestacional em semanas do início do tratamento	34	24,6 e 34,6
Intervalo entre prescrição e início do tratamento	Entre uma semana e um mês	Até uma semana
Duração do tratamento	Até um mês	Até um mês
Forma de obtenção	Prefeitura de Belo Horizonte	Prefeitura de Belo Horizonte e recursos próprios

* O intervalo entre a realização da primeira sorologia e a avides foi de 23 dias.

Foram pesquisadas as características dos 424 recém-nascidos das puérperas entrevistadas (Tabela 5.8). Em relação ao parto, 289 (68,2%) nasceram de parto normal, 128 (30,5%) de parto cirúrgico e sete (1,6%) por meio de fórceps. Dos 424 neonatos, quatro foram gêmeos. Foram considerados a termo 382 (90,1%) neonatos e pré-termo 42 (9,9%). Em relação ao tamanho, 374 (88,2%) foram considerados adequados para a idade gestacional, 27 (6,4%) pequenos e 23 (5,4%) grandes para a idade gestacional.

Tabela 5.8 – Dados clínicos dos 424 recém-nascidos, filhos de mulheres entrevistadas em duas maternidades de Belo Horizonte, no período de agosto de 2004 a maio de 2005

Variáveis	Frequência (%)	Média±dp
Parto normal	289 (68,2)	-
Apgar*	-	9 ± 0,6
Peso	-	3076,7 ± 509,6
Estatura*	-	49,63 ± 3
Perímetro cefálico*	-	33,88 ± 1,8
Exame físico sem alterações	337 (79,5%)	-

*Não foram conhecidas para um neonato.

Dentre os 424 neonatos, 337 (79,5%) foram considerados normais pelo exame físico e 86 (20,3%) apresentaram anormalidades. Foram relatados: icterícia (34), distúrbios respiratórios (15), sopro cardíaco (9), fratura de clavícula (7), polidactilia (3), alterações sugestivas de síndromes (4), fosseta sacral (3), discromias da pele (3), pé torto congênito (3), mal nutrido fetal (2), diástase reto-abdominal (2), febre (1), apêndice pré-auricular (2), criptorquidia (1), giba (1), hipospádia (1), sintomas extrapiramidais (1), deformidade parieto-occipital (1), pneumomediastino (1), linfadenomegalia inguinal (1), volvulo intestinal (1), CIUR (1), hepatomegalia (1), hipoatividade associada a temores (1), conjuntivite química (1), hidrocele (1), melanose pustulosa (1).

As crianças nascidas de mães com resultados duvidosos ou com soroconversão durante a gestação foram seguidas até a definição do quadro clínico e sorológico quanto à presença ou não de infecção congênita pelo *Toxoplasma gondii* (Tabela 5.9), sendo identificada apenas uma criança infectada. Foi prescrito tratamento antiparasitário para quatro.

Tabela 5.9 – Evolução das crianças com possibilidade de infecção congênita, seguidas após término das entrevistas das puérperas nas maternidades do Hospital das Clínicas e Sofia Feldman, até o dia 16 de dezembro de 2005

Casos		06	50	218	241	298	366	396	403	416
Data de nascimento		30/08/04	16/09/04	24/11/04	02/01/05	05/03/05	13/04/05	02/05/05	03/05/05	05/05/05
Local de seguimento		CTR*	CTR*	Posto de saúde	CTR*	CTR*	CTR*	CTR*	CTR*	CTR*
Sorologia pareada	Data	29/10/04	05/10/04	-	23/05/05	08/03/05	15/04/05	09/05/05	02/08/05	23/05/05
	Método	ELISA	Quimioluminescência	-	Quimioluminescência	Quimioluminescência	Quimioluminescência	Quimioluminescência	Quimioluminescência	Quimioluminescência
	IgM mãe	Positivo (1,3)	Positivo	-	Negativo	Negativo	Negativo	Indeterminado	-	Negativo
	IgG mãe	Positivo (5,7)	Positivo (>250)	-	Positivo (>250)	Positivo (16)	Negativo	Positivo	-	Positivo (>250)
	IgM criança	Negativo	Negativo	-	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
	IgG	Positivo (6,0)	Positivo	-	Negativo	Positivo (29)	Negativo	Positivo (250)	Positivo (151)	Positivo (95,21)
Última sorologia	Data	06/09/04	24/05/05	01/06/05	-	-	-	29/11/05	20/10/05	08/11/05
	Método	Teste pezinho	Quimioluminescência	Ignorado	-	-	-	Quimioluminescência	Quimioluminescência	Quimioluminescência
	IgM	Positivo	Negativo	Negativo	-	-	-	Negativo	Negativo	Negativo
	IgG	-	Negativo	Negativo	-	-	-	Negativo	Positivo (26)	Negativo
Exame clínico	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	
Líquor	Normal	Normal	-	-	Normal	-	-	Normal	-	
Radiografia de crânio	Normal	Normal	-	-	Normal	-	-	Normal	-	
Ultra-sonografia transfontanelar	Normal	-	-	-	-	-	-	Normal	-	
Fundoscopia	Lesão macular	Normal	-	-	Normal	-	-	Normal	-	
Iniciado tratamento antiparasitário	Sim	Sim (por 5 meses)	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim (por um mês e meio)	Não	
Interpretação provável a partir dos dados obtidos	Infectado	Não infectado	Não infectado	Não infectado	Não infectado	Não infectado	Não infectado	Não infectado	Não infectado	

* Centro de Tratamento e Referência Orestes Diniz.

Perda de seguimento para os recém-nascidos dos casos 75 e 136. Os pais do recém-nascido do caso 75 não compareceram as consultas agendadas, mesmo após contato telefônico.

6. DISCUSSÃO

A toxoplasmose durante a gestação é um importante problema de saúde, pois pode resultar em infecção congênita com graves danos ao feto em desenvolvimento, ou em doença subclínica ao nascimento cursando com seqüelas neurológicas ou visuais futuras.⁽⁵²⁾

A melhor estratégia de prevenção da toxoplasmose congênita tem sido motivo de controvérsia no mundo inteiro. Nos Estados Unidos e Europa, têm sido desenvolvidos programas que envolvem três tipos de abordagens: a triagem da gestante (ou todas as mulheres em idade fértil), a triagem dos neonatos e a educação das mulheres sobre as fontes de infecção do *T. gondii*.⁽⁴⁾ Os benefícios da triagem pré-natal dependem de três fatores: a identificação adequada da infecção aguda na gestante, o efeito do tratamento pré-natal em reduzir o risco de transmissão ao feto e o efeito do tratamento pré e pós-natal em reduzir os sintomas nas crianças infectadas.⁽⁵⁾ As mensagens enfatizam a importância de evitar a ingestão de carne crua ou mal cozida, da manipulação da carne crua com segurança, e da lavagem das mãos após jardinagem ou manipulação de caixas de gatos.⁽⁴⁾

A estrutura do atendimento pré-natal em Belo Horizonte apóia-se no atendimento ambulatorial às gestantes nos Centros de Saúde, que têm uma maternidade referência para assistência ao parto, de acordo com o distrito sanitário no qual estão localizados. Em Belo Horizonte, foi implementado, na última década, um protocolo de triagem para toxoplasmose no pré-natal. As mulheres suscetíveis identificadas devem ser aconselhadas quanto aos fatores de risco para aquisição da infecção e devem repetir a sorologia no terceiro trimestre visando detectar uma possível

soroconversão.^(125, 126) O fato dessa abordagem, em prática desde 1994, nunca ter sido avaliada, motivou a realização do estudo para verificar, sob as condições rotineiras dos serviços de saúde, se a população está efetivamente utilizando o serviço, se a intervenção está sendo ofertada e se a qualidade está sendo apropriada.

Para responder às questões relativas ao desenvolvimento do programa foi realizado um estudo transversal observacional. Nesse tipo de delineamento de pesquisa tanto a exposição quanto os resultados da doença são determinados simultaneamente sem interferência dos investigadores. Entre as principais vantagens do estudo transversal podemos citar a economia e fácil execução, enquanto que a principal desvantagem reside na incapacidade de determinar relações causais entre os eventos estudados.⁽¹²⁹⁾

As puérperas estudadas foram provenientes das maternidades do Hospital Sofia Feldman, responsável pelo atendimento dos distritos sanitários Norte e Nordeste e das gestantes de baixo risco, e do Hospital das Clínicas, referência para o distrito sanitário Centro-Sul e para o atendimento de gestantes de alto risco. Apesar da restrição do estudo a duas maternidades, as puérperas estudadas foram referenciadas dos postos de Saúde da Prefeitura que estão submetidos ao protocolo de rastreamento da toxoplasmose, independente dos distritos de origem, e a seleção de uma maternidade referência para gestações de alto risco e outra para gestações de baixo risco procurou minimizar a possível ocorrência do viés de referência. Para reduzir o possível viés do entrevistador, a coleta dos dados foi padronizada por meio de questionário estruturado onde as perguntas foram fechadas e iguais para todas as mulheres independente do diagnóstico de suscetibilidade ou não. A entrevista direta das mães foi a forma factível encontrada para viabilizar a avaliação dos hábitos de vida considerados fatores de risco para a aquisição da

toxoplasmose e a qualidade do pré-natal em relação à profilaxia primária. Embora seja possível que as respostas colhidas tenham sido influenciadas pelo viés da memória, ambos os grupos de mulheres, suscetíveis ou não, estiveram igualmente sob a influência desse fator.

O manual de “*Protocolos & Rotinas*”, publicado pela Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte (SMSA-BH), propõe que a primeira consulta no pré-natal ocorra o mais precocemente possível e que, posteriormente, sejam mensais até a 32ª semana e quinzenais até a 40ª semana.⁽¹²⁶⁾ No estudo, 99% das mulheres entrevistadas realizaram pelo menos uma consulta de pré-natal. Foi observado que, embora a cobertura do pré-natal entre a população estudada tenha sido grande, o início do pré-natal foi tardio (16 semanas) e os limites do desvio padrão (± 6 semanas) foram amplos mostrando que algumas mulheres iniciaram o pré-natal no final do segundo trimestre. O agendamento das consultas subseqüentes pareceu seguir as recomendações do protocolo, visto que a média de consultas encontrada foi de sete, variando até o máximo de 14 consultas.

O programa de triagem pré-natal para toxoplasmose instituído em Belo Horizonte apresentou uma boa taxa de cobertura para a realização do primeiro exame (97%), porém a idade gestacional da realização da sorologia, em média 16 semanas, foi muito tardia prejudicando sobremaneira a interpretação dos resultados. Estudos avaliando a exequibilidade da triagem pré-natal para toxoplasmose têm sugerido que a idade gestacional ideal para realização do primeiro exame seja em torno de 10 a 12 semanas.^(34, 109) Mas esse momento tem variado entre 8-12 semanas na Alemanha⁽³⁵⁾ a no máximo 8-16 semanas na Hungria⁽³⁸⁾. Quando se considera somente as mulheres classificadas no estudo como não suscetíveis 43% delas realizaram o exame após 16 semanas de gestação, sendo que 21% após a primeira metade da gestação, salientando a fragilidade da interpretação da infecção pregressa à gestação nessas mulheres, pois o resultado

positivo para anticorpos IgG e negativo para anticorpos IgM permite excluir a infecção, com segurança, apenas no início da gestação. Vale a pena destacar que a idade gestacional média da realização da primeira sorologia coincidiu com a data do início do pré-natal sugerindo que a captação precoce da gestante conforme proposto pelo Programa de Humanização ao Parto e Nascimento do Ministério da Saúde do Brasil possa melhorar o rastreamento para toxoplasmose também.⁽¹²⁵⁾

O diagnóstico da toxoplasmose aguda na gravidez pode ser complexo devido à interpretação dos testes sorológicos. Quando o primeiro exame é realizado precocemente na gestação esse diagnóstico fica mais fácil. Na França, onde o primeiro teste é realizado em torno do 2º mês de gestação, 93% dos resultados positivos não apresentam dificuldades para a distinção entre infecção aguda e crônica. Nos 7% restantes o diagnóstico é feito tardiamente, após os resultados sorológicos subsequentes.⁽¹¹³⁾ No estudo presente, quatro mulheres apresentaram anticorpos IgM e IgG positivos na primeira amostra e, entre elas, duas realizaram o teste de avididade para anticorpos IgG no terceiro trimestre e mostraram resultados de avididade intermediária e alta. Como a presença de IgM nem sempre caracteriza infecção aguda e a idade gestacional para realização do teste de avididade foi tardia, o quadro permaneceu indefinido para esse grupo. Se o resultado da alta avididade tivesse sido obtido dentro do primeiro trimestre, a infecção aguda poderia ter sido excluída com um grau de confiança considerável.⁽⁶⁹⁾ No entanto, mesmo que o resultado dos exames tivesse mostrado baixa avididade, o diagnóstico de infecção recente teria sido incerto, pois a literatura tem mostrado que a avididade pode permanecer baixa por meses a até um ano.^(67, 70, 130)

A precocidade da avaliação sorológica completa, essencial para o sucesso da abordagem pré-natal, parece ser uma dificuldade que qualquer programa de prevenção por triagem deve

enfrentar.⁽⁵⁹⁾ Figueiró *et al*, no Mato Grosso do Sul, encontraram taxas de cobertura elevadas (95%) para a primeira triagem para toxoplasmose (dosagem de anticorpos IgM e IgG em sangue seco), semelhantes ao estudo presente, porém para o diagnóstico de infecção aguda, o teste de avides para anticorpos IgG foi realizado em média com 16 semanas de idade gestacional, no limite para a utilidade do método. Entre 137 casos com IgM positiva, 126 (92%) foram submetidas ao teste de avides para anticorpos IgG e 11 (8,7%) apresentaram baixa avides.⁽³¹⁾

Na maioria dos países em que a triagem sorológica é praticada, existe a recomendação para repetição da sorologia nas gestantes soronegativas, visando detectar uma possível soroconversão.^(121, 123) Nesse estudo, após a primeira triagem, foram encontradas 163 mulheres com anticorpos IgM e IgG negativos e, entre elas, 44% não tiveram os exames repetidos como o protocolo recomenda, deixando a dúvida em relação à utilidade da realização da primeira sorologia nesse grupo. A realização de exames acarreta custos e quando não são utilizados para benefício da saúde representam apenas perda de investimentos. A não repetição dos exames nas suscetíveis aumenta o risco do nascimento de crianças infectadas, pois se perde a oportunidade de identificação da infecção aguda na gestante (soroconversão). A grande proporção de mulheres que, identificadas como suscetíveis, não foram submetidas à repetição da sorologia, chamou a atenção e motivou a procura de possíveis explicações para esse fato. Após comparação do grupo de suscetíveis que repetiram com as que não repetiram a sorologia, observou-se que as duas variáveis associadas significativamente com a probabilidade da repetição da sorologia foram o início precoce do pré-natal e um maior número de consultas ($p=0,0001$), reforçando a idéia de que para melhorar a eficiência do programa de rastreamento, os esforços devem se concentrar na qualidade do pré-natal como um todo.

Estudo realizado na Noruega com objetivo de descrever a rotina de triagem para toxoplasmose na assistência pré-natal primária, e identificar os fatores associados com a testagem em um país que não adota a triagem para a toxoplasmose durante o pré-natal, mostrou que 361 (81%) entre 446 mulheres foram testadas para toxoplasmose. Das soronegativas, 35% não foram retestadas e se a soroconversão ocorresse não seria detectada, e entre as não suscetíveis 14% foram retestadas.⁽¹¹⁹⁾ Observou-se que o número de gestantes suscetíveis que não repetiram a sorologia foi maior em Belo Horizonte onde a triagem é recomendada, do que na Noruega onde não é recomendada.

No presente estudo, em relação às 224 mulheres com a primeira sorologia sugestiva de infecção anterior à atual gestação, foi observado que embora em número inferior ao estudo norueguês, 15 (6,7%) gestantes repetiram a sorologia onerando ainda mais o sistema de saúde. Nesse grupo a média da idade gestacional da realização da primeira sorologia foi de 16 semanas. Como a primeira sorologia foi tardia ficou a dúvida se este seria o motivo da repetição do exame.

A racionalidade da repetição dos exames na gestante suscetível reside na possibilidade de se detectar uma soroconversão e prevenir a transmissão da infecção ao feto por meio do tratamento materno. A eficácia dessa estratégia depende tanto da idade gestacional da realização da primeira sorologia quanto do intervalo entre os exames, para que o tratamento possa ser iniciado o mais precocemente possível após a ocorrência da infecção aguda materna.⁽¹¹⁰⁾ Na maioria dos países em que a triagem sorológica é praticada durante o pré-natal, os exames são repetidos nas gestantes suscetíveis em intervalos mensais ou trimestrais, diferindo do protocolo preconizado em Belo Horizonte que recomenda somente uma repetição em torno de 24 a 28 semanas de gestação.^(4, 126) Pode-se identificar duas falhas potenciais decorrentes dessa recomendação: 1- o amplo intervalo entre a primeira e a segunda sorologia diminui a chance de detecção precoce da

soroconversão e, conseqüentemente, reduz a possibilidade de sucesso terapêutico; 2 - a data estipulada para repetição do exame não permite que as infecções agudas que ocorrerem no último trimestre sejam detectadas, justamente a época com maior risco de transmissão materno-fetal e quando as formas assintomáticas da toxoplasmose congênita são mais freqüentes, impossibilitando que esses recém-nascidos sejam identificados. Na amostra estudada, entre as mulheres suscetíveis, a segunda sorologia foi realizada com 30 semanas de idade gestacional, um pouco além da proposta contida no protocolo da prefeitura, talvez devido à idade gestacional tardia do primeiro exame.

Outro fato que chamou atenção foi que para oito mulheres suscetíveis (4,9%) pelo menos um exame não foi visto pelo médico assistente, pois o resultado não ficou pronto antes do parto. Uma delas havia realizado somente um exame e, portanto, para o médico assistente, seu diagnóstico, quanto à suscetibilidade ou não, permaneceu ignorado. Outras três haviam realizado dois exames, mas a possibilidade de soroconversão também permaneceu desconhecida. A média da idade gestacional do início do pré-natal e realização da primeira sorologia não foi significativamente diferente para este grupo em relação àquele cujos exames ficaram prontos durante o pré-natal. Em relação a esse aspecto, os dados sugerem que o acesso precoce ao pré-natal ou a coleta dos exames laboratoriais não foram os responsáveis por esta falha identificada. No entanto, sabe-se que os resultados sorológicos demoram em média 30 dias para serem entregues, acarretando dificuldades para os usuários e para os profissionais dos serviços públicos de saúde.

As dificuldades em relação aos programas de triagem pré-natal também foram observadas na Itália onde desde 1994 a triagem pré-natal gratuita foi introduzida dentro dos cuidados pré-natais. A análise dos primeiros cinco anos mostrou que o programa foi falho tanto em relação à detecção

de infecção aguda na gestante quanto em relação ao uso do tratamento quando indicado. Apenas metade dos diagnósticos pré-natais foram corretos e o teste de avidéz somente foi realizado no início da gestação em 30% das gestantes com anticorpo IgM positivo no sangue. A associação pirimetamina com sulfadiazina foi prescrita em poucos casos, mesmo nas gestações com diagnóstico de infecção fetal, e 10% das mulheres permaneceram sem tratamento devido ao seguimento pré-natal insuficiente ou a erro na interpretação dos resultados sorológicos e do PCR.⁽¹²⁴⁾

Outro aspecto que merece consideração, em relação às políticas de triagem empregadas são os métodos sorológicos utilizados e a confiabilidade dos laboratórios que o realizam, pois vão estar intimamente relacionados ao sucesso da interpretação da infecção aguda na gestante, o que não é fácil. O diagnóstico deve ser baseado em duas amostras sorológicas consecutivas, testadas simultaneamente excluindo variações entre os testes, e preferencialmente todos os casos com interpretação difícil devem ser confirmados em laboratórios de referência.⁽¹¹⁰⁾ Uma limitação do presente estudo foi a determinação dos métodos sorológicos praticados na assistência pré-natal em Belo Horizonte, devido ao grande número de mulheres (43%) cujo método empregado na primeira triagem permaneceu desconhecido, pois não se encontravam anotados no cartão de pré-natal. Em relação às suscetíveis que repetiram a sorologia, para 32 (35%) o segundo método não foi identificado. De acordo com informações da Coordenação de Atenção a Saúde da Mulher da SMSA-BH, os métodos sorológicos empregados desde o início do programa foram o ELFA e, neste ano, após processo de licitação, começou a ser utilizada a quimioluminescência. No entanto, na amostra estudada, foi observado que 21% das mulheres foram submetidas a métodos sorológicos diversos dos citados, sugerindo que estão sendo utilizados outros laboratórios para realização do rastreamento da toxoplasmose. Entre as 47 mulheres cujos dois métodos foram

conhecidos, 13 (28%) foram submetidas a testes sorológicos diferentes na segunda testagem, o que sabidamente dificulta a interpretação dos mesmos quanto à presença de infecção aguda. Para que um programa de prevenção, baseado em exames repetidos, seja eficaz é imperativo que os resultados sejam comparáveis e que haja um controle de qualidade contínuo interlaboratorial.⁽¹¹⁰⁾

Outra utilidade reconhecida da triagem sorológica durante a gestação é a identificação de uma população de risco que, provavelmente, estará mais motivada a receber as informações em relação às possíveis fontes de contaminação do *Toxoplasma gondii*. Considerando a polêmica em torno do tratamento durante a gestação, vários pesquisadores têm questionado o benefício da triagem e têm sugerido que, provavelmente, ao invés da introdução de programas de triagem visando à detecção da soroconversão, a solução para a infecção e conseqüências da toxoplasmose congênita esteja em programas de educação direcionados às pacientes em risco.⁽¹¹²⁾ Foi observado no estudo presente que, em relação às mulheres não suscetíveis à toxoplasmose, o grupo das suscetíveis relatou mais freqüentemente ter recebido orientações em relação aos fatores de risco ($p=0,0001$), mostrando que para esta finalidade a triagem alcançou seu objetivo.

O conhecimento em relação aos fatores de risco e hábitos de vida que favorecem a aquisição da toxoplasmose é importante para o planejamento de programas educativos visando reduzir a incidência da infecção durante a gestação. O Departamento de Agricultura dos Estados Unidos estima que metade das infecções pelo *T. gondii* sejam causadas pela ingestão de carne mal cozida⁽²⁴⁾, enquanto que o gato tem sido considerado um fator menos importante na transmissão da toxoplasmose.^(11, 131)

O estudo presente mostrou que uma proporção considerável de mulheres suscetíveis relatou ter praticado hábitos considerados de risco para aquisição da toxoplasmose, como ingerir carne crua (21%), ingerir hortaliças cruas dentro e fora de casa (36%) e manipular carne crua (82%), enquanto uma menor proporção relatou contato com gatos (12%). Os resultados estão em desacordo com os encontrados em outro estudo publicado nos Estados Unidos, no qual a maioria das gestantes praticou comportamento capaz de prevenir a toxoplasmose, apesar da carência de conhecimento em relação às formas de prevenção da parasitose.⁽¹¹⁷⁾ Os dados encontrados no presente estudo sugerem que devem ser enfatizadas as mensagens em relação ao consumo de carne e hortaliças cruas e, principalmente, ao manuseio das carnes cruas.

Embora a educação em saúde deva ser considerada uma regra, muitas unidades obstétricas não têm nenhuma vigilância em relação às orientações relativas à toxoplasmose. Quando a informação é oferecida, freqüentemente é inconsistente e o desconhecimento é grande, mesmo entre mulheres procedentes de centros em que a triagem é realizada.⁽¹¹⁾ Na França, embora o programa de triagem tenha sido introduzido desde a década de setenta, foi demonstrado por meio de inquérito realizado em diferentes maternidades de Paris, em 1986, que 29% das gestantes suscetíveis, no momento do parto, não tinham conhecimento de qualquer medida preventiva em relação à toxoplasmose⁽¹²³⁾ Nos Estados Unidos, foi observado que entre 402 gestantes atendidas por especialistas, membros do “*Collaborative Ambulatory Research Network*”, somente 7% tinham certeza que haviam sido testadas para toxoplasmose, enquanto 43% não tinham certeza se haviam sido testadas ou não.⁽¹¹⁷⁾ Este último aspecto não foi especificamente avaliado no estudo presente, embora tenha sido observado, mas não quantificado, que muitas mulheres não sabiam se haviam sido testadas ou afirmaram que não haviam sido testadas, mas os exames estavam anotados nos seus cartões de pré-natal.

Estudo realizado nos Estados Unidos para determinar o conhecimento das gestantes em relação à toxoplasmose mostrou que os profissionais de saúde representaram um papel importante na orientação dessas mulheres em relação à prevenção da infecção, pois os médicos foram responsáveis por mais da metade das informações sobre toxoplasmose recebidas pelas gestantes.⁽¹¹⁷⁾ No estudo presente, entre todas as mulheres entrevistadas, foi observado que uma grande proporção (60%) relatou não ter recebido qualquer tipo de orientação, em relação às formas de contaminação pelo *T. gondii*, dos profissionais de saúde responsáveis pelo atendimento pré-natal. Esses dados salientam a lacuna existente na assistência oferecida à população estudada, dentro do âmbito dos cuidados pré-natais onde está inserido o programa de triagem pré-natal para prevenção da toxoplasmose congênita em Belo Horizonte. Embora o sistema de saúde público, historicamente, sempre tenha procurado estimular as práticas educativas como modelo de assistência à saúde, os dados mostram que, na atualidade, o que se observa é o predomínio do formato assistencialista/tecnocrático, principalmente ao se considerar que 97% das gestantes foram beneficiadas com o recurso laboratorial (triagem sorológica) e somente 40% receberam orientações sobre profilaxia, que não causaria nenhum ônus ao sistema de saúde, porém com certeza traria muitos ganhos à saúde da gestante e de seu filho. Vale a pena destacar que deveria haver uma capacitação das equipes responsáveis pelo atendimento da população, por ocasião da inserção de protocolos pelos sistemas públicos de saúde, para que os recursos oferecidos pudessem ser otimizados. No caso da toxoplasmose congênita, com certeza poderiam ser enfatizadas as mensagens relativas aos hábitos de vida capazes de prevenir a infecção na gestante.

É importante ressaltar também que a educação em saúde deveria ser prioritariamente oferecida a todas as mulheres em idade fértil, pois como observado no estudo presente, a média de início do pré-natal de 16 semanas, aliada ao tempo entre a coleta e o resultado dos exames, permite que

muitas mulheres permaneçam grande parte da gestação ignorando os riscos das fontes de infecção para o *Toxoplasma gondii*. Esses dados reforçam a idéia de que as orientações não podem, em nenhuma hipótese, serem oferecidas somente após os resultados dos exames. O pilar fundamental do programa deveria ser a orientação de todas as gestantes no primeiro contato com o centro de saúde, enquanto que o resultado sorológico serviria para selecionar o grupo de gestantes suscetíveis que receberia uma atenção especial no que concerne à profilaxia primária, durante todo o restante da gestação. Surpreendentemente, mesmo após o diagnóstico de suscetibilidade, 74 (45%) entre as 164 mulheres suscetíveis identificadas, permaneceram sem receber as orientações pertinentes a prevenção da toxoplasmose.

Deve-se também comentar que somente 21 (12,8%) entre 163 mulheres suscetíveis relataram ter recebido orientações de outras fontes, como agentes de saúde ou técnicos de enfermagem. E entre as que relataram não ter recebido qualquer tipo de informação dos profissionais responsáveis pelo atendimento pré-natal, somente seis (8%) relataram ter recebido de outras fontes. Considerando que um dos princípios do serviço de Atenção Integral à Saúde da Mulher se norteia pelo envolvimento de toda a equipe dentro da assistência ao pré-natal por meio do trabalho multidisciplinar, o número de mulheres que relataram ter recebido informações de outros membros da equipe de saúde pode ser considerado muito aquém do desejado e sugere que a promoção de atividades educativas, antes oferecidas por meio de palestras ou “grupos de gestantes”, muito difundida há alguns anos, está sendo deixada de lado, levando a uma perda muito grande para a população.

Para que a comunicação seja efetiva, há de se ter um cuidado para que a mensagem seja entendida, dispensando especial atenção ao uso da linguagem, e o nível de escolaridade vai afetar

diretamente o entendimento da mesma.⁽¹⁰⁾ O presente estudo observou que 98% das mulheres eram alfabetizadas e 80% tinham escolaridade superior a quatro anos de estudo, indicando que esse fator não parece ser um entrave à prática de profilaxia primária na população estudada. Na comparação entre as mulheres suscetíveis e não suscetíveis, as primeiras apresentaram maior escolaridade e, relataram com maior frequência, ter recebido informações sobre medidas de profilaxia para toxoplasmose. Não se soube se a maior escolaridade contribuiu para que essas mulheres fossem suscetíveis, pois teriam mais chance de praticar hábitos de higiene saudáveis, ou se, por apresentarem maior nível educacional, estiveram mais propensas a se lembrar das orientações recebidas, considerando o tipo de metodologia empregada no estudo (variável dependente da memória das mulheres).

Em relação à forma de orientação, foi constatado que foi predominantemente verbal em 98,2% das gestantes, o que está de acordo com os dados encontrados em estudo prévio realizado no Estados Unidos no qual foi observado que 96% dos ginecologistas e obstetras orientaram verbalmente suas pacientes.⁽¹³²⁾

Para a prevenção primária ser eficaz não é suficiente que as informações sejam oferecidas casualmente à mulher, mas que os profissionais envolvidos com os cuidados pré-natais sejam responsáveis por explicar detalhadamente sobre a doença e repetir as orientações a cada consulta.⁽¹¹⁰⁾ No entanto, foi observado que no estudo presente somente 11% das gestantes suscetíveis se lembraram de ter recebido informações em relação aos fatores de risco para toxoplasmose em todas as consultas, enquanto mais da metade somente se recordou de ter recebido em uma consulta.

Embora a importância do papel educacional dos profissionais que lidam com a saúde da gestante, tenha sido confirmada em vários estudos, existem dois fatores maiores que podem afetar negativamente os programas educativos em instituições de saúde: a falta de tempo ou de interesse dos médicos em promover educação em saúde e a carência de materiais educativos de alta qualidade.⁽¹¹⁴⁾ Em relação a esse aspecto, no presente estudo, apesar das gestantes terem realizado um número adequado de consultas, não se soube se o tempo das mesmas foi suficiente para que os profissionais pudessem conversar com as mães sobre os cuidados a serem tomados durante a gestação. Para resolver o problema do tempo reduzido para atendimento pré-natal, dificuldade que a maioria dos profissionais que lidam com o sistema público de saúde enfrentam, considera-se que deveriam ser fomentadas as atividades educativas nos centros de saúde por meio de: palestras, “grupos de gestantes”, e treinamento de agentes de saúde para serem parceiros tanto na orientação das mulheres quanto no estímulo ao cumprimento dos bons hábitos de vida recomendados.

A maioria dos estudos em relação a soroconversão pelo *T. gondii* durante a gestação associa, independentemente, o consumo de carne mal cozida e contato com solo por meio da jardinagem ou o consumo de vegetais não lavados à infecção primária. Enquanto os fatores de risco estão bem estabelecidos, está menos claro se a gestante está sendo orientada adequadamente.⁽¹⁵⁾ Foi realizado um inquérito nos Estados Unidos, em 1999, para determinar o conhecimento e as práticas em relação à toxoplasmose e desenvolver materiais de educação para os profissionais baseados nas suas necessidades. Cerca de 100% dos respondedores aconselharam as gestantes em relação ao manuseio adequado das caixas de gato, enquanto somente 83% e 77% aconselharam, respectivamente, em relação ao consumo de alimentos não cozidos e manuseio de alimentos crus.⁽¹³²⁾ Posteriormente, foi publicado outro estudo nos Estados Unidos que, de forma

semelhante ao anterior, mostrou que as fontes de infecção mais citadas entre os médicos foram as relacionadas aos gatos (58% dos respondedores citaram a troca de caixas de dejetos de gatos e somente 28% à ingestão de carne mal cozida).⁽¹³¹⁾

Em relação a esse aspecto, após análise do tipo de informação oferecida às gestantes durante o pré-natal, observou-se que os achados foram semelhantes aos encontrados em estudos prévios, pois a maioria (95,5%) das mulheres suscetíveis relatou ter sido orientada a evitar contato com gatos, enquanto que uma menor proporção relatou ter sido orientada a evitar o consumo de carnes cruas ou mal cozidas e a lavar com cuidado as hortaliças (respectivamente 70% e 53%). Importante destacar que somente 41 (25%) destas, relataram ter sido orientadas quanto aos três fatores de risco pesquisados e considerados mais importantes para aquisição da toxoplasmose, como o contato com gatos, a ingestão ou manipulação de carne crua durante a gestação e o consumo de hortaliças cruas.

Ao final do estudo foi observado que 58% das puérperas apresentaram sorologia compatível com contato prévio com o *T. gondii*, em concordância com a maioria dos estudos em gestantes desenvolvidos em várias regiões do Brasil, que têm mostrado prevalências variando entre 56% em Campinas⁽⁴³⁾, 60% em Porto Alegre⁽⁴⁹⁾, 65% em Belo Horizonte⁽⁴⁷⁾ e 69% na cidade de São Paulo⁽⁴⁵⁾.

Como a incidência da toxoplasmose aguda na gestante é baixa^(28, 31), o presente estudo não foi capaz de avaliar o desempenho do programa em relação à detecção de soroconversão, realização da propedêutica fetal e tratamento materno quando indicados. No entanto, entre as mulheres suscetíveis, uma apresentou quadro sorológico compatível com soroconversão durante a gestação

e este único caso foi capaz de ilustrar as falhas possíveis de ocorrer e comprometer o sucesso do programa de prevenção em todos os níveis: prevenção, diagnóstico e tratamento. A mãe não se recordou de ter recebido qualquer tipo de orientação durante a gestação quanto aos cuidados necessários para evitar a contaminação pelo *T. gondii*, a soroconversão ocorreu provavelmente entre 17 e 31 semanas de idade gestacional, não foi submetida à propeidêutica fetal, recebeu espiramicina a partir de 34 semanas de idade gestacional (durante um mês) e seu filho nasceu infectado. Não se sabe em que momento, entre as duas sorologias para toxoplasmose realizadas, a infecção aguda materna se situou. Se se considerar que a soroconversão tenha ocorrido pouco após o primeiro exame, provavelmente o início da terapia foi muito tardio. Se faz necessário também comentar que o esquema terapêutico utilizado pode ser considerado inadequado para idade gestacional em que foi iniciado, pois a literatura recente tem recomendado o uso da sulfadiazina combinada com a pirimetamina se a soroconversão materna ocorrer no final do segundo trimestre ou no terceiro trimestre, devido ao alto risco de transmissão ao feto.^(1, 21) Deve-se também chamar a atenção para o fato de que do ponto de vista dos hábitos de vida, a mulher ingeriu e manipulou carne crua durante a gestação, ingeriu hortaliças cruas em casa e relatou atividades ligadas ao solo. Estudo prévio mostrou que entre 23 mães de neonatos com diagnóstico de toxoplasmose congênita que responderam ao questionário, 21 (91%) tiveram comportamentos considerados como incorretos (ingestão de carne crua ou mal cozida, e contato íntimo com fezes de gatos).⁽¹¹⁴⁾

No grupo de crianças nascidas de mulheres com suspeita de infecção aguda durante a gestação, excluindo a mãe com soroconversão, não houve diagnóstico de infecção congênita, embora três tenham recebido tratamento antiparasitário por um período que variou de um mês e meio a sete meses. Ao se analisar os dados do pré-natal das mães, observou-se que, se a primeira sorologia e

o teste de avidéz tivessem sido realizados mais precocemente na gestação, essas crianças poderiam ter sido poupadas da propedêutica e tratamento desnecessários. Esses dados reforçam o conceito de que o pré-natal se constitui na oportunidade ideal para garantir maior qualidade de saúde às crianças, poupando inclusive recursos considerando que menos crianças serão encaminhadas para consulta especializada e submetidas a exames e tratamento. Adicionalmente, deve ser ressaltado que um diagnóstico falso positivo de infecção aguda impõe uma carga psicológica a essas mães, que irão permanecer ansiosas durante e após a gestação, até que a infecção congênita possa ser definitivamente excluída.⁽¹¹⁰⁾

Os resultados apresentados mostram que, na população estudada, não houve adesão adequada ao protocolo vigente em Belo Horizonte para triagem pré-natal da toxoplasmose congênita. Embora a cobertura do primeiro rastreamento tenha sido ampla, a realização do mesmo aconteceu tardiamente na gestação e uma proporção expressiva de mulheres suscetíveis identificadas relatou não ter recebido qualquer tipo de orientação profilática e não repetiu a sorologia conforme o protocolo sugere, revelando que de acordo com os principais objetivos da triagem pré-natal, o programa não atingiu sua finalidade. Adicionalmente, a grande proporção de mulheres não suscetíveis que não se recordou de ter recebido qualquer tipo de orientação quanto aos hábitos de vida de maior risco para toxoplasmose, aponta uma falha grave, pois sugere que a profilaxia está sendo oferecida tardiamente, na dependência dos resultados sorológicos, e não no primeiro contato da gestante com o posto de saúde como seria mais adequado.

A alta prevalência da toxoplasmose, confirmada no estudo, mostra a importância da prevenção da infecção congênita. Para que um programa de triagem pré-natal possa atingir seus objetivos, é essencial que sejam assegurados às gestantes identificadas com suspeita de infecção aguda, os

recursos tecnológicos e terapêuticos para que a transmissão materno-fetal ou as seqüelas da doença possam ser minimizadas. Embora o programa de triagem em Belo Horizonte tenha se mostrado ainda fragmentado no que diz respeito aos testes confirmatórios da infecção aguda materna, propedêutica fetal e tratamento quando indicados, deve-se assinalar que a idéia da triagem pré-natal é boa, mas precisa ser reorganizada para que os recursos oferecidos possam ser otimizados e revertidos em benefícios reais para a população. A figura (6.1) apresenta uma proposta de reconstrução do programa de triagem que se acredita factível de ser realizada dentro da nossa realidade.

Programas implementados para melhoria da assistência à saúde necessitam ser continuamente avaliados para permitir correções e aprimoramento da sua eficiência. O estudo traz informações para enriquecer as discussões sobre o protocolo de triagem pré-natal para toxoplasmose em Belo Horizonte, e pode contribuir para uma possível reconstrução do protocolo dentro dos princípios que regem o serviço de Atenção Integral à Saúde da Mulher da SMSA-BH (universalidade e integralidade), e determinam as ações educativas como imprescindíveis à assistência pré-natal.

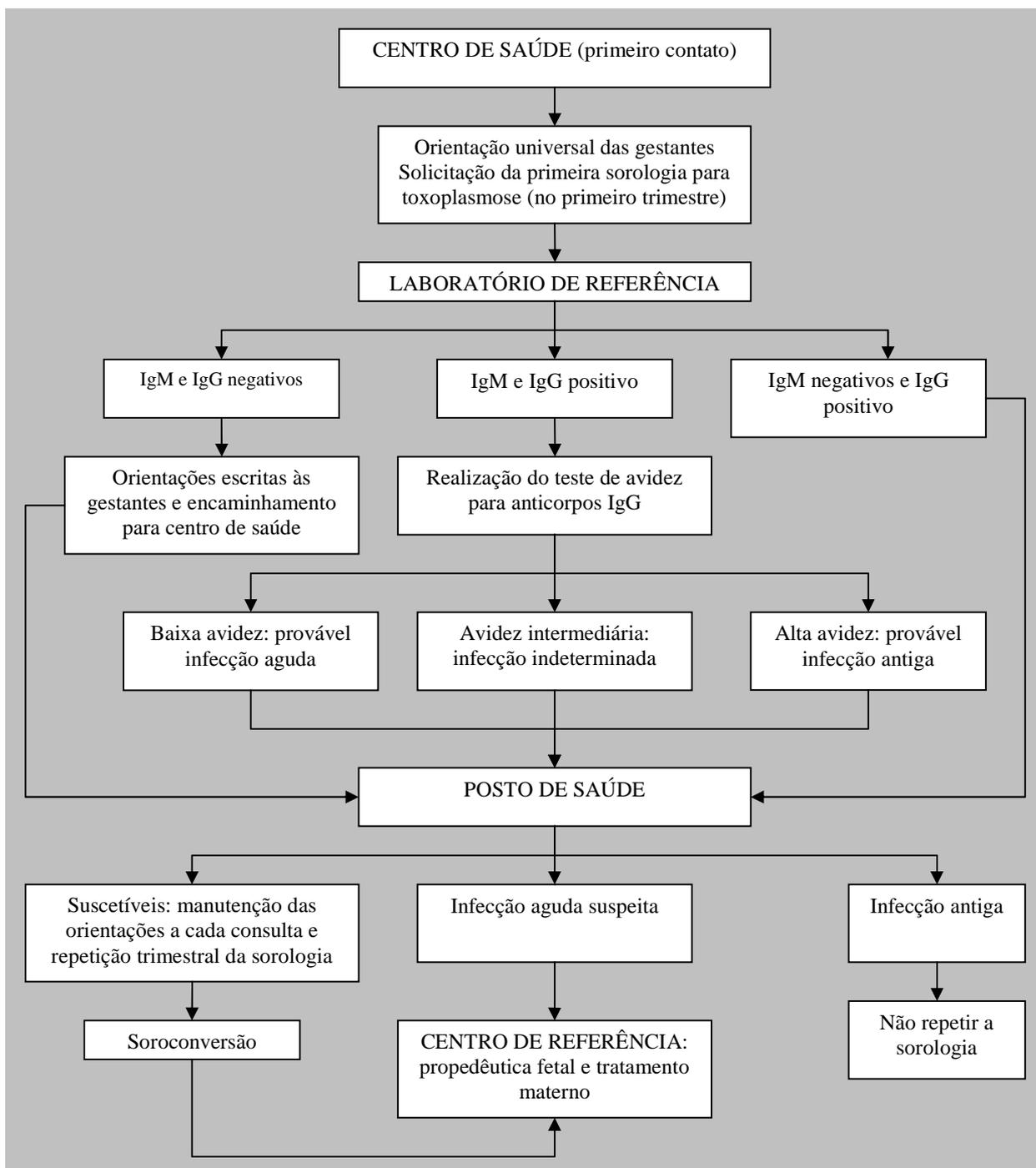


Figura 6.1 – Proposta de reorganização do protocolo de triagem pré-natal para prevenção da toxoplasmose congênita

7. CONCLUSÕES

- Houve amplo acesso das mulheres ao pré-natal, o número de consultas (média de sete) foi considerado satisfatório, porém a primeira consulta foi tardia para maioria delas (média de 16 semanas de gestação).
- A cobertura da triagem pré-natal para toxoplasmose para a primeira sorologia foi muito boa, pois 97% das mulheres foram submetidas a pelo menos um exame. Apesar de tardia, a média da idade gestacional da realização da primeira sorologia coincidiu com a da primeira consulta do pré-natal, sugerindo que a captação precoce da gestante pode melhorar a performance da triagem.
- Cerca de 44% das mulheres suscetíveis identificadas não foram submetidas à repetição da sorologia, mostrando que na amostra estudada não houve adesão adequada ao protocolo de triagem pré-natal para toxoplasmose congênita vigente em Belo Horizonte.
- Somente 25% das gestantes identificadas como suscetíveis por meio do rastreamento sorológico relataram ter sido orientadas quanto aos três fatores de risco considerados importantes para prevenção da toxoplasmose e cerca de 42% relatou não ter recebido qualquer tipo de orientação. O início precoce do pré-natal e o número maior de consultas foram associados com o recebimento de orientações profiláticas. Apenas 11% das gestantes suscetíveis relataram ter recebido orientações em todas as consultas.

- Excluindo as sorologias compatíveis com infecção aguda ou indeterminada, ao final do estudo observou-se uma prevalência para toxoplasmose de 57,8% (IC 95% 52,8 – 62,7).

- Entre as 163 mulheres suscetíveis entrevistadas, houve um caso de soroconversão e a criança nasceu infectada. A mãe relatou não ter recebido qualquer tipo de orientação profilática e relatou ter praticado durante a gestação hábitos considerados de risco para aquisição da infecção.

- Nove crianças nascidas de mães com sorologia duvidosa durante a gestação foram seguidas e três receberam tratamento. Não foi diagnosticada infecção congênita neste grupo.

- Os dados demonstram que a prevalência da toxoplasmose no nosso meio é alta e que o programa de triagem pré-natal para toxoplasmose precisa ser aperfeiçoado tanto no que diz respeito à triagem quanto as orientações profiláticas oferecidas as gestantes.

8. SUMMARY

Introduction: Health education and prenatal serologic screening are strategies for prevention of congenital toxoplasmosis. These strategies aim at detecting and treating acute infection during pregnancy and avoiding its risk factors. The current prenatal protocol in Belo Horizonte recommends the screening for toxoplasmosis during the first visit, which should occur as soon as possible. Susceptible women should be re-tested at 24-28 weeks of gestation age. The objective of this study is to evaluate the application of this protocol and the information offered by the physicians to the identified susceptible pregnant women.

Methodology: Cross-sectional study of 420 women in two public maternity hospitals of Belo Horizonte between August 2004 and May 2005. The statistical package EpiInfo2001- version 6.04 - was used for sample size calculation and to create the database.

Results: Ninety-eight percent of women received prenatal care and 97% underwent the initial serologic screening, at an average of 16 weeks gestational age. The initial testing identified 163 (41%) women as susceptible to toxoplasmosis: 44% of them did not undergo repeat serologic testing during their pregnancy and 42% of them did not remember to receive any information about the risk factors for toxoplasmosis infection. Early prenatal care (mean of 14 weeks gestational age at first visit) and a high number of visits (mean of 8) were associated with repeated serologic testing and orientation regarding its implications. Orientation about risk factors included: to avoid contact with cats (95%), to not handle or eat raw meat (70%) and to carefully wash vegetables before consumption (53%). Only forty women (24%) received information about all three risk factors. At the end of the study we demonstrated a prevalence of 57.8% (95%CI 52.8-62.7) for toxoplasmosis. **Conclusions:** There was no adequate adherence to the toxoplasmosis prenatal

screening protocol in Belo Horizonte, neither for serologic screening nor for risk factor orientations to the susceptible women.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, editors. Infectious disease of the fetus and newborn infant. 6^a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 947-1091.
2. Cox FE. History of human parasitology. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(4):595-612.
3. Hill D, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbiol Infect* 2002;8(10):634-40.
4. Lopez A, Dietz VJ, Wilson M, Navin TR, Jones JL. Preventing congenital toxoplasmosis. *MMWR Recomm Rep* 2000;49(RR-2):59-68.
5. Gilbert RE. Toxoplasmosis. In: Newell ML, McAuley J, editors. Congenital and perinatal infections. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. p. 305-20.
6. Reiter-Owona I, Petersen E, Joynson D, Aspöck H, Darde ML, Disko R, et al. The past and present role of the Sabin-Feldman dye test in the serodiagnosis of toxoplasmosis. *Bull World Health Organ* 1999;77(11):929-35.
7. 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.
8. Nee PF, Joiner KA. Toxoplasmosis. *Current Treatment Options in Infectious Diseases* 2000;2:249-258.
9. Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. *Clin Microbiol Rev* 1998;11(2):267-99.
10. Holliman RE. Congenital toxoplasmosis: prevention, screening and treatment. *J Hosp Infect* 1995;30 Suppl:179-90.

11. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *BMJ* 2000;321(7254):142-7.
12. Boyer KM, Holfels E, Roizen N, Swisher C, Mack D, Remington J, et al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(2):564-71.
13. Camargo MC, Antunes CMF, Chiari CA. Epidemiologia da infecção por *Toxoplasma gondii* no município de Ribeirão das Neves, MG. Importância dos animais domésticos como fonte de infecção do *T. Gondii* para o homem. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1995;28(3):211-4.
14. Kapperud G, Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Eskild A, Eng J. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy. Results of a prospective case-control study in Norway. *Am J Epidemiol* 1996;144(4):405-12.
15. Kravetz JD, Federman DG. Toxoplasmosis in pregnancy. *Am J Med* 2005;118(3):212-6.
16. Baril L, Ancelle T, Goulet V, Thulliez P, Tirard-Fleury V, Carme B. Risk factors for *Toxoplasma* infection in pregnancy: a case-control study in France. *Scand J Infect Dis* 1999;31(3):305-9.
17. Bahia-Oliveira LM, Jones JL, Azevedo-Silva J, Alves CC, Orefice F, Addiss DG. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2003;9(1):55-62.
18. Avelino MM, Campos D, Jr., Parada JB, Castro AM. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in women of childbearing age. *Braz J Infect Dis* 2004;8(2):164-74.
19. Spalding SM, Amendoeira MR, Klein CH, Ribeiro LC. Serological screening and toxoplasmosis exposure factors among pregnant women in South of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38(2):173-7.

20. Avelino MM, Campos D, Jr., do Carmo Barbosa de Parada J, de Castro AM. Pregnancy as a risk factor for acute toxoplasmosis seroconversion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108(1):19-24.
21. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004;363(9425):1965-76.
22. Paul M, Petersen E, Pawlowski ZS, Szczapa J. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in the Poznan region of Poland by analysis of *Toxoplasma gondii*-specific IgM antibodies eluted from filter paper blood spots. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(1):30-6.
23. Miron D, Raz R, Luder A. Congenital toxoplasmosis in Israel: to screen or not to screen. *Isr Med Assoc J* 2002;4(2):119-22.
24. Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M. *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 1999-2000. *Emerg Infect Dis* 2003;9(11):1371-4.
25. Camargo MCV. Epidemiologia da infecção por *Toxoplasma gondii* no município de Ribeirão das Neves, MG. [Dissertação]. Belo Horizonte: UFMG; 1987.
26. Guerra MRL. Aspectos epidemiológicos da toxoplasmose humana em Belo Horizonte, MG. [Dissertação]. Belo Horizonte: UFMG; 1985.
27. Coelho RA, Kobayashi M, Carvalho LB, Jr. Prevalence of IgG antibodies specific to *Toxoplasma gondii* among blood donors in Recife, Northeast Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2003;45(4):229-31.
28. Peckham C, Whittle M, Gilbert R, MacLean A, Cliffe S, Elliman D, et al. Antenatal and newborn screening for toxoplasmosis. Service guidance: National Screening Committee, UK; 2001. [updated 2005 May 01; cited 2006 Jan 13]. Available from: <http://libraries.nelh.nhs.uk/screening/>.
29. Thiébaud R, Gilbert RE, Gras L, Chêne G. Timing and type of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1;

2006. Oxford: Update Software. [cited 2006 March 11]. Available from: <
<http://cochrane.bireme.br/>>.
30. Reiche EM, Morimoto HK, Farias GN, Hisatsugu KR, Geller L, Gomes AC, et al. [Prevalence of American trypanosomiasis, syphilis, toxoplasmosis, rubella, hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus infection, assayed through serological tests among pregnant patients, from 1996 to 1998, at the Regional University Hospital Norte do Parana]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000;33(6):519-27.
31. Figueiró-Filho EA, Lopes AHA, Senefonte FRA, Souza Júnior VG, Botelho CA, Figueiredo M, et al. Toxoplasmose aguda: estudo da frequência, taxa de transmissão vertical e relação entre os testes diagnósticos materno-fetais em gestantes em estado da região Centro-Oeste do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005;27(5):442-9.
32. Mozzatto L, Procianoy RS. Incidence of congenital toxoplasmosis in southern Brazil: a prospective study. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2003;45(3):147-51.
33. Stray-Pedersen B. A prospective study of acquired toxoplasmosis among 8,043 pregnant women in the Oslo area. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136(3):399-406.
34. Koskiniemi M, Lappalainen M, Koskela P, Hedman K, Ammala P, Hiilesmaa V, et al. The program for antenatal screening of toxoplasmosis in Finland: a prospective cohort study. *Scand J Infect Dis Suppl* 1992;84:70-4.
35. Roos T, Martius J, Gross U, Schrod L. Systematic serologic screening for toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;81(2):243-50.
36. Foulon W, Naessens A, Derde MP. Evaluation of the possibilities for preventing congenital toxoplasmosis. *Am J Perinatol* 1994;11(1):57-62.

37. Ancelle T, Goulet V, Tirard-Fleury V, Baril L, Mazaubrun C, Thulliez P, et al. La Toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995. Resultats d'une enquête nationale perinatale. *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire* 1996;51:227-9.
38. Szenasi Z, Ozsvar Z, Nagy E, Jeszenszky M, Szabo J, Gellen J, et al. Prevention of congenital toxoplasmosis in Szeged, Hungary. *Int J Epidemiol* 1997;26(2):428-35.
39. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Kapperud G, Whitelaw A, Eskild A, et al. Incidence of *Toxoplasma gondii* infection in 35,940 pregnant women in Norway and pregnancy outcome for infected women. *J Clin Microbiol* 1998;36(10):2900-6.
40. Wong A, Tan KH, Tee CS, Yeo GS. Seroprevalence of cytomegalovirus, toxoplasma and parvovirus in pregnancy. *Singapore Med J* 2000;41(4):151-5.
41. Morris A, Croxson M. Serological evidence of *Toxoplasma gondii* infection among pregnant women in Auckland. *N Z Med J* 2004;117(1189):U770.
42. Evengard B, Petersson K, Engman ML, Wiklund S, Ivarsson SA, Tear-Fahnehjelm K, et al. Low incidence of toxoplasma infection during pregnancy and in newborns in Sweden. *Epidemiol Infect* 2001;127(1):121-7.
43. Stella JH. Rastreamento pré-natal para toxoplasmose na rede básica de saúde em Campinas - prevalência dos diferentes perfis sorológicos e comparação da rotina vigente com uma nova proposta [Dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2004.
44. Vaz AJ, Guerra EM, Ferrato LC, Toledo LA, Neto RS. Sorologia positiva para sífilis, toxoplasmose e doença de Chagas em gestantes de primeira consulta em centros de saúde de área metropolitana, Brasil. *Rev. Saude Publ* 1990;24(5):373-9.
45. Guimaraes AC, Kawarabayashi M, Borges MM, Tolezano JE, Andrade Junior HF. Regional variation in toxoplasmosis seronegativity in the Sao Paulo metropolitan region. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1993;35(6):479-83.

46. Rey LC, Ramalho IL. Seroprevalence of toxoplasmosis in fortaleza, Ceara, brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1999;41(3):171-4.
47. Pereira AK, Cabral ACV, Leite RBS, José VG. Estudo de Prevalência de Toxoplasmose, Rubéola e Sífilis em gestantes do Hospital das Clínicas - UFMG. *Femina*. 2001;29(04):233-237.
48. Spalding SM, Amendoeira MR, Ribeiro LC, Silveira C, Garcia AP, Camillo-Coura L. Estudo prospectivo de gestantes e seus bebês com risco de transmissão de toxoplasmose congênita em município do Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003;36(4):483-91.
49. Varella IS, Wagner MB, Darella AC, Nunes LM, Muller RW. [Seroprevalence of toxoplasmosis in pregnant women]. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79(1):69-74.
50. Olbrich Neto J, Meira DA. Seroprevalence of HTLV-I/II, HIV, syphilis and toxoplasmosis among pregnant women seen at Botucatu - Sao Paulo - Brazil: risk factors for HTLV-I/II infection. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004;37(1):28-32.
51. Leão PRD, Meirelles-Filho J, Medeiros SF. Toxoplasmose: Soroprevalência em Puérperas Atendidas pelo Sistema Único de Saúde. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2004;26(8):627-32.
52. Foulon W. Congenital toxoplasmosis: is screening desirable? *Scand J Infect Dis Suppl* 1992;84:11-7.
53. Lebech M, Andersen O, Christensen NC, Hertel J, Nielsen HE, Peitersen B, et al. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group. *Lancet* 1999;353(9167):1834-7.
54. Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC, Maguire JH, Lynfield R, Stechenberg B, et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. The New England Regional Toxoplasma Working Group. *N Engl J Med* 1994;330(26):1858-63.

55. Neto EC, Anele E, Rubim R, Brites A, Schulte J, Becker D, et al. High prevalence of congenital toxoplasmosis in Brazil estimated in a 3-year prospective neonatal screening study. *Int J Epidemiol* 2000;29(5):941-7.
56. Neto EC, Rubin R, Schulte J, Giugliani R. Newborn screening for congenital infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 2004;10(6):1068-73.
57. Segundo GRS, Silva DAO, Mineo JR, Ferreira MS. A comparative study of congenital toxoplasmosis between public and private hospitals from Uberlândia, MG, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2004;99(1):13-17.
58. Carvalheiro CG, Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, De Souza CB, Maciel LM. Incidence of congenital toxoplasmosis estimated by neonatal screening: relevance of diagnostic confirmation in asymptomatic newborn infants. *Epidemiol Infect* 2005;133(3):485-91.
59. Amaral E. Um programa de triagem populacional para toxoplasmose? *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005;27(8):439-441.
60. Andrade GM, Carvalho AL, Carvalho IR, Nogueira MGS, Oréface F. Toxoplasmose congênita - Orientação prática sobre prevenção e tratamento. *Rev Med Minas Gerais* 2004;14(1 Supl. 3):85-91.
61. Gilbert R, Gras L. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG* 2003;110(2):112-20.
62. Wilson M, Remington JS, Clavet C, Varney G, Press C, Ware D. Evaluation of six commercial kits for detection of human immunoglobulin M antibodies to *Toxoplasma gondii*. The FDA Toxoplasmosis Ad Hoc Working Group. *J Clin Microbiol* 1997;35(12):3112-5.
63. Gras L, Gilbert RE, Wallon M, Peyron F, Cortina-Borja M. Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma gondii* during pregnancy: implications for clinical practice and cross-sectional incidence studies. *Epidemiol Infect* 2004;132(3):541-8.

64. Jenum PA, Stray-Pedersen B. Development of specific immunoglobulins G, M, and A following primary *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women. *J Clin Microbiol* 1998;36(10):2907-13.
65. Liesenfeld O, Montoya JG, Tathineni NJ, Davis M, Brown BW, Jr., Cobb KL, et al. Confirmatory serologic testing for acute toxoplasmosis and rate of induced abortions among women reported to have positive *Toxoplasma* immunoglobulin M antibody titers. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(2):140-5.
66. Villena I, Aubert D, Brodard V, Quereux C, Leroux B, Dupouy D, et al. Detection of specific immunoglobulin E during maternal, fetal, and congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 1999;37(11):3487-90.
67. Palo Alto Medical Foundation [homepage on the Internet]. California: Palo Alto Medical Foundation Research Institute; [updated 2006 March 1; cited 2006 March 11]. Available from: <http://www.pamf.org/serology/>.
68. Roberts A, Hedman K, Luyasu V, Zufferey J, Bessieres MH, Blatz RM, et al. Multicenter evaluation of strategies for serodiagnosis of primary infection with *Toxoplasma gondii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20(7):467-74.
69. Lappalainen M, Hedman K. Serodiagnosis of toxoplasmosis. The impact of measurement of IgG avidity. *Ann Ist Super Sanita* 2004;40(1):81-8.
70. Beghetto E, Buffolano W, Spadoni A, Del Pezzo M, Di Cristina M, Minenkova O, et al. Use of an immunoglobulin G avidity assay based on recombinant antigens for diagnosis of primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *J Clin Microbiol* 2003;41(12):5414-8.
71. Ferrandiz J, Mercier C, Wallon M, Picot S, Cesbron-Delauw MF, Peyron F. Limited value of assays using detection of immunoglobulin G antibodies to the two recombinant dense granule

- antigens, GRA1 and GRA6 Nt of *Toxoplasma gondii*, for distinguishing between acute and chronic infections in pregnant women. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11(6):1016-21.
72. Kaul R, Chen P, Binder SR. Detection of immunoglobulin M antibodies specific for *Toxoplasma gondii* with increased selectivity for recently acquired infections. *J Clin Microbiol* 2004;42(12):5705-9.
73. 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.
74. Silveira C, Ferreira R, Muccioli C, Nussenblatt R, Belfort R, Jr. Toxoplasmosis transmitted to a newborn from the mother infected 20 years earlier. *Am J Ophthalmol* 2003;136(2):370-1.
75. Gavinet MF, Robert F, Firtion G, Delouvrier E, Hennequin C, Maurin JR, et al. Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy. *J Clin Microbiol* 1997;35(5):1276-7.
76. Foulon W, Naessens A, Ho-Yen D. Prevention of congenital toxoplasmosis. *J Perinat Med* 2000;28(5):337-45.
77. 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.
78. 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.

79. Mombro M, Perathoner C, Leone A, Buttafuoco V, Zotti C, Lievre MA, et al. Congenital toxoplasmosis: assessment of risk to newborns in confirmed and uncertain maternal infection. *Eur J Pediatr* 2003;162(10):703-6.
80. Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med* 1974;290(20):1110-6.
81. McAuley J, Boyer KM, Patel D, Mets M, Swisher C, Roizen N, et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clin Infect Dis* 1994;18(1):38-72.
82. 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.
83. Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatrics* 1980;66(5):767-74.
84. Freeman K, Salt A, Prusa A, Malm G, Ferret N, Buffolano W, et al. Association between congenital toxoplasmosis and parent-reported developmental outcomes, concerns, and impairments, in 3 year old children. *BMC Pediatr* 2005;5:23.
85. Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, Thulliez P, Aufrant C, Valenti D, et al. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1988;318(5):271-5.
86. Foulon W, Naessens A, Mahler T, de Waele M, de Catte L, de Meuter F. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 1990;76(5 Pt 1):769-72.
87. Pratlong F, Boulot P, Villena I, Issert E, Tamby I, Cazenave J, et al. Antenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of the biological parameters in a cohort of 286 patients. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(6):552-7.

88. Remington JS, Thulliez P, Montoya JG. Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2004;42(3):941-5.
89. Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med* 1994;331(11):695-9.
90. Romand S, Wallon M, Franck J, Thulliez P, Peyron F, Dumon H. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 2001;97(2):296-300.
91. Castro FC, Castro MJBV, Cabral ACV, Brasileiro Filho G, Vitor RWA, Lana AMA, et al. Comparação dos métodos para diagnóstico da toxoplasmose congênita. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2001;23(5):277-82.
92. 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.
93. Naessens A, Jenum PA, Pollak A, Decoster A, Lappalainen M, Villena I, et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis in the neonatal period: A multicenter evaluation. *J Pediatr* 1999;135(6):714-9.
94. Bessieres MH, Berrebi A, Rolland M, Bloom MC, Roques C, Cassaing S, et al. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in a cohort of 165 women infected during pregnancy and influence of in utero treatment on the results of neonatal tests. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;94(1):37-45.
95. Pinon JM, Chemla C, Villena I, Foudrinier F, Aubert D, Puygauthier-Toubas D, et al. Early neonatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: value of comparative enzyme-linked

immunofiltration assay immunological profiles and anti-Toxoplasma gondii immunoglobulin M (IgM) or IgA immunocapture and implications for postnatal therapeutic strategies. *J Clin Microbiol* 1996;34(3):579-83.

96. Wallon M, Dunn D, Slimani D, Girault V, Gay-Andrieu F, Peyron F. Diagnosis of congenital toxoplasmosis at birth: what is the value of testing for IgM and IgA? *Eur J Pediatr* 1999;158(8):645-9.

97. Schoondermark-Van de Ven E, Melchers W, Camps W, Eskes T, Meuwissen J, Galama J. Effectiveness of spiramycin for treatment of congenital *Toxoplasma gondii* infection in rhesus monkeys. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38(9):1930-6.

98. Schoondermark-van de Ven E, Galama J, Vree T, Camps W, Baars I, Eskes T, et al. Study of treatment of congenital *Toxoplasma gondii* infection in rhesus monkeys with pyrimethamine and sulfadiazine. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(1):137-44.

99. Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *Bmj* 1999;318(7197):1511-4.

100. Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1; 2006. Oxford: Update Software. [cited 2006 March 11]. Available from: < <http://cochrane.bireme.br/> >.

101. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM, et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(2 Pt 1):410-5.

102. Gilbert RE, Gras L, Wallon M, Peyron F, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *Int J Epidemiol* 2001;30(6):1303-8.

103. Thulliez P. Commentary: Efficacy of prenatal treatment for toxoplasmosis: a possibility that cannot be ruled out. *Int J Epidemiol* 2001;30(6):1315-6.
104. Gras L, Gilbert RE, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on the risk of intracranial and ocular lesions in children with congenital toxoplasmosis. *Int J Epidemiol* 2001;30(6):1309-13.
105. Gilbert R, Dunn D, Wallon M, Hayde M, Prusa A, Lebech M, et al. Ecological comparison of the risks of mother-to-child transmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal treatment protocol. *Epidemiol Infect* 2001;127(1):113-20.
106. Eskild A, Magnus P. Commentary: Little evidence of effective prenatal treatment against congenital toxoplasmosis--the implications for testing in pregnancy. *Int J Epidemiol* 2001;30(6):1314-5.
107. Gilbert RE, Peckham CS. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? *J Med Screen* 2002;9(3):135-41.
108. Peyron F, Wallon M, Bernardoux C. Long-term follow-up of patients with congenital ocular toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1996;334(15):993-4.
109. Bader TJ, Macones GA, Asch DA. Prenatal screening for toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 1997;90(3):457-64.
110. Conyn-van Spaendonck MA, van Knapen F. Choices in preventive strategies: experience with the prevention of congenital toxoplasmosis in The Netherlands. *Scand J Infect Dis Suppl* 1992;84:51-8.
111. Stray-Pedersen B, Jenum P. Economic evaluation of preventive programmes against congenital toxoplasmosis. *Scand J Infect Dis Suppl* 1992;84:86-96.
112. Greco P, Vimercati A, Angelici MC, Carbonara S, Doria G, Nappi L, et al. Toxoplasmosis in pregnancy is still an open subject. *J Perinat Med* 2003;31(1):36-40.

113. Jeannel D, Costagliola D, Niel G, Hubert B, Danis M. What is known about the prevention of congenital toxoplasmosis? *Lancet* 1990;336(8711):359-61.
114. Pawlowski ZS, Gromadecka-Sutkiewicz M, Skommer J, Paul M, Rokossowski H, Suchocka E, et al. Impact of health education on knowledge and prevention behavior for congenital toxoplasmosis: the experience in Poznan, Poland. *Health Educ Res* 2001;16(4):493-502.
115. Carter AO, Gelmon SB, Wells GA, Toepell AP. The effectiveness of a prenatal education programme for the prevention of congenital toxoplasmosis. *Epidemiol Infect* 1989;103(3):539-45.
116. Breugelmans M, Naessens A, Foulon W. Prevention of toxoplasmosis during pregnancy--an epidemiologic survey over 22 consecutive years. *J Perinat Med* 2004;32(3):211-4.
117. Jones JL, Ogunmodede F, Scheftel J, Kirkland E, Lopez A, Schulkin J, et al. Toxoplasmosis-related knowledge and practices among pregnant women in the United States. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003;11(3):139-45.
118. Lappalainen M, Sintonen H, Koskiniemi M, Hedman K, Hiilesmaa V, Ammala P, et al. Cost-benefit analysis of screening for toxoplasmosis during pregnancy. *Scand J Infect Dis* 1995;27(3):265-72.
119. Eskild A, Fallas Dahl G, Melby KK, Nesheim BI. Testing for toxoplasmosis in pregnancy: a study of the routines in primary antenatal care. *J Med Screen* 2003;10(4):172-5.
120. Ricci M, Pentimalli H, Thaller R, Rava L, Di Ciommo V. Screening and prevention of congenital toxoplasmosis: an effectiveness study in a population with a high infection rate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;14(6):398-403.
121. Aspöck H, Pollak A. Prevention of prenatal toxoplasmosis by serological screening of pregnant women in Austria. *Scand J Infect Dis Suppl* 1992;84:32-7.

122. Henri T, Jacques S, Rene L. Twenty-two years screening for toxoplasmosis in pregnancy: Liege-Belgium. *Scand J Infect Dis Suppl* 1992;84:84-5.
123. Thulliez P. Screening programme for congenital toxoplasmosis in France. *Scand J Infect Dis Suppl* 1992;84:43-5.
124. Buffolano W. Failure to implement a preventive strategy against congenital toxoplasmosis in Italy. *Arch Pediatr* 2003;10 Suppl 1:21-2.
125. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde. Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 158p.
126. Secretaria Municipal Saúde. Programa de Atenção Integral à Saúde da Mulher: Protocolos & Rotinas. Belo Horizonte: 1999. 28p.
127. Porto YF. Publicação eletrônica [mensagem pessoal]. Mensagem recebida por aguiarre@terra.com.br [2006 jan 20].
128. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde. Gestação de alto risco: manual técnico. 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2000. 164 p. [acesso 13 Jan. 2006]. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/saude/>>.
129. Gordis L. *Epidemiology*. 2ª ed. Philadelphia: W.B Saunders Company; 2004.
130. Montoya JG, Liesenfeld O, Kinney S, Press C, Remington JS. VIDAS test for avidity of Toxoplasma-specific immunoglobulin G for confirmatory testing of pregnant women. *J Clin Microbiol* 2002;40(7):2504-8.
131. Kravetz JD, Federman DG. Prevention of toxoplasmosis in pregnancy: knowledge of risk factors. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005;13(3):161-5.
132. Jones JL, Dietz VJ, Power M, Lopez A, Wilson M, Navin TR, et al. Survey of obstetrician-gynecologists in the United States about toxoplasmosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001;9(1):23-31.

10. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÃO

- International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. Updated February 2006. [cited 2006 May 12]. Available from: <<http://www.ICMJE.org>>.
- Universidade de São Paulo, Sistema Integrado de Bibliotecas, Grupo Di teses. Diretrizes para apresentação de dissertação de tese da USP: documento eletrônico e impresso. São Paulo: SIBi-USP, 2004. 110p. [acesso 12 maio 2006]. Disponível em: <<http://www.icmc.usp.br/~biblio/>>.
- Gusmão S, Silveira RL. Redação do Trabalho Científico na Área Biomédica. Rio de Janeiro: Revinter; 2000.

11. ANEXOS

ANEXO A - Questionário para avaliação da triagem pré-natal para toxoplasmose implantada em Belo Horizonte

Nº do prontuário _____ Nº do leito _____	Codificação
1. Número do questionário: _____	NUMQES
2. Data da entrevista: ___/___/_____	DTENTREV
3. Maternidade: ___ (1) Sofia Feldman ___ (2) Hospital das clínicas	LOCAL
4. Nome da mãe: _____	INICIAIS
Endereço: _____ Telefone: _____	
5. Data de nascimento da mãe : ___/___/_____ ou idade em anos _____	DTNASCMAT
6. Até que série estudou? _____	ESCOLARIDA
7. DUM: ___/___/_____	DUM
8. Fez pré-natal? ___(1) SIM ___(2) NÃO	PRENATAL
Local: _____	
9. Data da primeira consulta: ___/___/_____	DTINIPN
10. Número de consultas de pré-natal: _____	NUMCONSULT
11. Data da última consulta: ___/___/_____	DTFIMPN
12. Fez exame de sangue para toxoplasmose no pré-natal ___(1)SIM___ (2)NÃO	TOXOPN
13. Quantos exames de sangue para toxoplasmose foram realizados no pré-natal? _____	NUMTOXOPN
14. Data do 1º. exame: ___/___/_____	DTTOXOPN1
15. Método 1: _____	METTOXOPN1
16. IgM 1: _____	IgMPN1
17. IgG 1: _____	IgGPN1
18. Data do 2º. exame: ___/___/_____	DTTOXOPN2
19. Método 2: _____	METTOXOPN2
20. IgM 2: _____	IgMPN2
21. IgG 2: _____	IgGPN2
22. Data do 3º. exame: ___/___/_____	DTTOXOPN3
23. Método 3: _____	METTOXOPN3
24. IgM3: _____	IgMPN3
25. IgG 3: _____	IgGPN3
26. Avidez: ___(1) < 30% ___(2) 30-60% ___(3) >60% ___(4) Não fez	AVIDEZ
27. Remédio para toxoplasmose na gravidez ___(1) Espiramicina ___(2) Sulfadiazina ___(4) Pirimetamina ___(8) Ácido fólico ___(16) Não tomou ___(32)Outro _____	REMEDTOXO
28. Data de início: ___/___/_____ Medicamento _____	DTINITTO1
29. Data de início: ___/___/_____ Medicamento _____	DTINITTO2
30. Como obteve o remédio? ___(1) Rede pública ___(2) Conta própria ___(4) Não tomou	OBTEVTTTO

<p>31. Se não tomou remédio, qual o motivo? <input type="checkbox"/> (1) Não encontrou na rede pública <input type="checkbox"/> (2) Demorou a encontrar o remédio <input type="checkbox"/> (3) Diagnóstico tardio da toxoplasmose na gestação <input type="checkbox"/> (4) Não foi prescrito pelo médico <input type="checkbox"/> (5) Outros _____</p>	PQNAOTTO
<p>32. O tempo decorrido entre a prescrição e o início do tratamento foi? <input type="checkbox"/> (1) Até 1 semana <input type="checkbox"/> (2) Entre 1 semana e 1 mês <input type="checkbox"/> (3) Superior a 1 mês <input type="checkbox"/> (4) Não tomou</p>	INTERVATTO
<p>33. Qual foi a duração do tratamento? <input type="checkbox"/> (1) Até 1 mês <input type="checkbox"/> (2) De 1 a 3 meses <input type="checkbox"/> (3) Mais de 3 meses <input type="checkbox"/> (4) Não usou</p>	DURACAOTTO
<p>34. Dose Espiramicina <input type="checkbox"/> (1) Menor que 3g <input type="checkbox"/> (2) 3g <input type="checkbox"/> (3) Não usou</p>	DOSESPIRA
<p>35. Interrupção do tratamento? <input type="checkbox"/> (1) Falta do remédio na rede pública <input type="checkbox"/> (2) Efeitos colaterais <input type="checkbox"/> (4) Não interrompeu <input type="checkbox"/> (8) Não usou <input type="checkbox"/> (16) Outros _____</p>	INTERUPTTO
<p>36. Durante o pré-natal o médico informou como evitar a infecção? <input type="checkbox"/> (1) SIM <input type="checkbox"/> (2) NÃO <input type="checkbox"/> (3) Não lembra</p>	INFORMTOXO
<p>37. O que ele informou? <input type="checkbox"/> (1) Gatos <input type="checkbox"/> (2) Carne <input type="checkbox"/> (4) Folhas <input type="checkbox"/> (8) Nada</p>	QUEINFORM
<p>38. Outros fontes de informação? <input type="checkbox"/> (1) Sim <input type="checkbox"/> (2) Não <input type="checkbox"/> (9) Ignorado _____</p>	OUTRASINF
<p>39. A informação dada pelo médico sobre como evitar a toxoplasmose foi: <input type="checkbox"/> (1) Escrita <input type="checkbox"/> (2) Falada <input type="checkbox"/> (4) Não informou nada</p>	COMOINFORM
<p>40. Quantas vezes a informação foi dada? <input type="checkbox"/> (1) Apenas em uma consulta <input type="checkbox"/> (2) Em 2 ou mais consultas <input type="checkbox"/> (3) Em todas as consultas <input type="checkbox"/> (4) Em nenhuma</p>	REPTINFORM
<p>41. Ingestão de carne crua ou mal cozida <input type="checkbox"/> (1) SIM <input type="checkbox"/> (2) NÃO</p>	INGESTCARN
<p>42. Manipulação de carne crua? <input type="checkbox"/> (1) SIM <input type="checkbox"/> (2) NÃO</p>	MANIPCARN
<p>43. A mãe costuma comer vegetais crus (salada)? <input type="checkbox"/> (1) Sim, em casa <input type="checkbox"/> (2) Sim, fora de casa <input type="checkbox"/> (4) Não</p>	VEGETALCRU
<p>44. Como a mãe costuma comer ovo? <input type="checkbox"/> (1) Cru <input type="checkbox"/> (2) Mole <input type="checkbox"/> (4) Cozido <input type="checkbox"/> (8) Frito <input type="checkbox"/> (16) Não come</p>	INGESTOVO
<p>45. Contato com gatos <input type="checkbox"/> (1)SIM <input type="checkbox"/> (2)NÃO</p>	CONTATGATO
<p>46. Contato com terra, jardim ou areia <input type="checkbox"/> (1)SIM <input type="checkbox"/> (2)NÃO</p>	CONTATSOLO
<p>47. Amniocentese <input type="checkbox"/> (1) Não realizada <input type="checkbox"/> (2) Positiva <input type="checkbox"/> (3) Negativa <input type="checkbox"/> (4) Encaminhada/ não realizada</p>	AMNIOCENT
<p>48. Cordocentese <input type="checkbox"/> (1) Não realizada <input type="checkbox"/> (2) Positiva <input type="checkbox"/> (3) Negativa <input type="checkbox"/> (4) Encaminhada/ não realizada</p>	CORDOCENT

<p>49. Ultrasonografia gestacional ___(1) Normal ___(2) Calcificações intracranianas ___(4) Microcefalia ___(8) Hidrocefalia ___(16) Outras ___(32) Não realizada</p> <p>50. Data de nascimento da criança: ____/____/____</p> <p>51. Parto ___(1) Normal ___(2) Cesariana ___(3) Fórceps</p> <p>52. Apgar 1°. _____ 5°. _____</p> <p>53. Peso de nascimento da criança: _____ g</p> <p>54. Estatura: _____ cm</p> <p>55. PC: _____ cm</p> <p>56. Diagnósticos da IG: ___(1) RNT ___(2) RNPT ___(9) SI</p> <p>57. Diagnóstico do peso para IG ___(1) AIG ___(2)PIG ___(3)GIG ___(9)SI</p> <p>58. Exame clínico do RN ___(1) Normal ___(2) Microftalmia ___(4) Estrabismo ___(8) Microcefalia ___(16) Hepatoesplenomegalia ___(32) Outros _____</p> <p>59. Sorologia do RN ___(1) SIM ___(2) NÃO</p> <p>60. Data do exame: ____/____/____</p> <p>61. Método: _____</p> <p>62. IgM: _____</p> <p>63. IgG: _____</p> <p>64. Hemograma ___(1) Anemia ___(2) Trombocitopenia ___(4) Eosinofilia ___(8) Outras ___(16) Normal ___(32) Não realizado ___(88) NA</p> <p>65. LCR ___(1) Pleocitose mononuclear ___(2) Hiperproteínoorraquia ___(4) Outras ___(8) Normal ___(16) Não realizado ___(88) NA</p> <p>66. Radiografia crânio ___(1) Calcificações intracranianas ___(2) Outras ___(4) Normal ___(8) Não realizado ___(88) NA</p> <p>67. USTF ___(1) Calcificações intracranianas ___(2) Dilatação ventricular ___(4) Outros ___(8) Normal ___(16) Não realizado ___(88) NA _____</p> <p>68. Tomografia encefálica ___(1) Calcificações intracranianas ___(2) Atrofia cerebral ___(4) Dilatação ventricular ___(8) Outras ___(16) Normal ___(32) Não realizado ___(88) NA _____</p> <p>69. Fundoscopia ___(1) Retinocoroidite ___(2) Outros ___(4) Normal ___(8) Não realizado ___(88) NA _____</p> <p>70. Tratamento realizado ___(1) SIM ___(2) NÃO</p> <p>71. Data do início do tratamento: ____/____/____</p> <p>72. Soroconversão materna ___(1) SIM ___(2) NÃO</p>	<p>USGMAT</p> <p>DTNASCRN PARTO APGAR PESO ESTATURA PC IGPED</p> <p>PESOIG</p> <p>EXAMERN</p> <p>TOXORN</p> <p>DTTOXORN METTOXORN IgMRN IgGRN HEMOGRAMA</p> <p>LCR</p> <p>RADCRANIO</p> <p>USTFRN</p> <p>TCCRANIO</p> <p>FUNDOSCOPIA</p> <p>TTORN DTRNTTO SOROCONMAE</p>
--	--

ANEXO B - Ficha para avaliação das crianças com suspeita de toxoplasmose congênita

1. N° QUES: _____ REG SAME: _____ DN: _____ TEL: _____	
2. NOME CRIANÇA: _____ NOME MÃE: _____	
3. LOCAL SEGUIMENTO: _____	
4. EXAME CLÍNICO: ____(1) Normal ____ (2) Microftalmia ____ (4) Estrabismo ____ (8) Microcefalia ____ (16) Hepatoesplenomegalia ____ (32) Outros _____	
DATAS	OBSERVAÇÕES
5. SOROLOGIA PAREADA ____(1) SIM ____ (2) NÃO	
6. DATA SOROLOGIA PAREADA Data do exame: ____/____/____ ____/____/____ ____/____/____ Método: _____ IgM MÃE: _____ IgG MÃE: _____ IgM CRIANÇA: _____ IgG CRIANÇA: _____	
7. OUTRAS SOROLOGIAS: Data do exame: ____/____/____ Método: _____ IgM CRIANÇA2: _____ IgG CRIANÇA2: _____	
8. HEMOGRAMA: ____(1) Normal ____ (2) Anemia ____ (4) Trombocitopenia ____ (8) Eosinofilia ____ (16) NR	
9. LCR ____(1) Normal ____ (2) Pleocitose mononuclear ____ (4) Hiperproteinorraquia ____ (16) NR	
10. RADIOGRAFIA DE CRÂNIO ____(1) Normal ____ (2) Calcificações intracranianas ____ (16) Não realizado	
11. USTF ____(1) Normal ____ (2) Calcificações ____ (4) Dilatação ventricular ____ (16) NR	
12. TOMOGRAFIA ____(1) Normal ____ (2) Calcificações ____ (4) Dilatação ventricular ____ (8) Atrofia cerebral ____ (16) NR	
13. FUNDOSCOPIA ____(1) Normal ____ (2) Retinocoroidite ____ (4) Outros ____ (16) NR	
14. INICIADO TRATAMENTO: ____ (1) SIM ____ (2) NÃO	
15. DATA INICIO TRATAMENTO: ____/____/____	
16. MANTIDO TRATAMENTO: ____ (1) SIM ____ (2) NÃO	
17. TÉRMINO TRATAMENTO: ____/____/____	
17. TOXOPLASMOSE: ____ (1) SIM ____ (2) NÃO	

ANEXO C - Termo de consentimento informado

CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAR EM UM ESTUDO DE PESQUISA CLÍNICA – RESUMO

A toxoplasmose ocorre com frequência em Belo Horizonte e estima-se que muitas crianças nasçam com a infecção, sem sintomas, apresentando manifestações, principalmente oculares, só na vida adulta, o que dificulta o tratamento.

A infecção do adulto é muito comum e, em geral, assintomática, mas quando ocorre na gestação pode infectar a criança, que se não tratada pode apresentar lesão ocular e atraso no desenvolvimento. A toxoplasmose, quando identificada durante a gestação, pode ser tratada diminuindo as complicações nos recém-nascidos.

A Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte implantou recentemente um programa que identifica as mulheres em risco de adquirir a doença e aquelas que a adquiriram durante a gravidez, oferecendo tratamento gratuito. O objetivo desse estudo é avaliar a qualidade da assistência prestada à gestante e seu filho durante o programa de triagem pré-natal para toxoplasmose implantado pela Secretaria Municipal de Saúde em Belo Horizonte.

Estamos, então, convidando você a fazer parte de um estudo em que será avaliado o programa de triagem pré-natal para toxoplasmose implantado pela Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte. Se você concordar em participar, estará autorizando a consulta dos dados do seu prontuário e do seu filho. Sua participação neste estudo é voluntária. O controle e tratamento do seu filho, se ele for suspeito de ter toxoplasmose congênita, serão garantidos pelo sistema de saúde no local de referência mais próximo, independente da sua participação nessa pesquisa. Qualquer publicação dos dados não o identificará.

Sua participação neste estudo contribuirá para melhorar o programa de triagem pré-natal para toxoplasmose implantado pela Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte.

CONSENTIMENTO:

Li e entendi as informações precedentes. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, representante legal desta criança, indicando meu consentimento para participar neste estudo, até que eu decida o contrário.

Assinatura do representante legal do paciente

Data

Assinatura da testemunha

Data

Assinatura da pesquisadora

Data

Iniciais da puérpera _____

ANEXO D – Termos de aprovação do projeto de pesquisa

Parecer PED 171203



**FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA**

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / 4º andar
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100



Parecer do Departamento de Pediatria FM/UFMG—Parecer Nº: 90 / 2003

Projeto: “Avaliação do programa de triagem pré-natal para toxoplasmose implantado pela Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte”

Interessados: Profa. Gláucia Manzan Queiroz de Andrade
Profa. Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar
Dra. Éricka Viana Machado Carellos (mestranda em Pediatria)

Antecedentes:

A infecção por *T. gondii* é altamente prevalente na população adulta brasileira e há evidências de que gestantes tenham risco aumentado para aquisição da infecção. Dificuldades no diagnóstico e no manejo das crianças infectadas contribuem para expressivo número de crianças afetadas pelas consequências de longo prazo da infecção (coriorretinite e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor). A Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte implantou recentemente programa de triagem pré-natal para toxoplasmose. As autoras propõem-se a conduzir estudo de coorte retrospectivo que visa avaliar este programa. Especificamente, serão investigados: 1) a prevalência de soroconversão para toxoplasmose durante o pré-natal em duas maternidades-referência da região metropolitana de Belo Horizonte (HC-UFMG e Sofia Feldman); 2) a qualidade da informação sobre profilaxia da toxoplasmose prestada às gestantes soroconversoras pelos obstetras durante o pré-natal; 3) os critérios utilizados para o diagnóstico da infecção; 4) o tratamento instituído (tempo entre diagnóstico e início do tratamento, tipo de tratamento, duração do tratamento); 5) número de gestantes encaminhadas para avaliação fetal através da amniocentese e 6) a prevalência de infecção congênita entre os recém-nascidos investigando a associação entre tempo decorrido entre o diagnóstico e início do tratamento e as seqüelas associadas. Baseadas nas taxas de prevalência de infecção aguda entre gestantes atendidas no HC-UFMG, as autoras estimam avaliar entre 70 a 80 binômios mãe-filho no período de 6 meses.

Mérito:

1. Quanto à equipe de pesquisadores: Experiência comprovada no tema.
2. Quanto à factibilidade e relevância: Trata-se de projeto que dá continuidade à linha de pesquisa de uma das pesquisadoras proponentes, Profa. Gláucia Manzan Queiroz de Andrade. É assunto relevante e oportuno propondo-se a avaliar a qualidade de uma medida de saúde pública implantada a nível local. O projeto está bem estruturado, com boa fundamentação científica.
3. Eticamente correto. O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) está adequado.

Parecer:

O meu parecer, s.m.j., é pela aprovação pelo Departamento de Pediatria para que prossigam as tramitações junto ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

Belo Horizonte 17 dezembro 2003.

Aprovado em Reunião da Câmara Departamental

EM: 19/12/2003

Sérgio Eduardo Rocha Corrêa
Secretário do Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina/UFMG
INS. 03862-7

Jorge Andrade Pinto
Professor Adjunto-Doutor,
Departamento de Pediatria



PARECER

Projeto: “Avaliação do programa de triagem pré-natal para toxoplasmose implantado pela Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte”

Interessados: Profa. Gláucia Manzan Queiroz de Andrade
 Profa. Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar
 Dra. Éricka Viana Machado Carellos

Histórico:

O presente projeto propõe avaliar o programa de triagem pré-natal para toxoplasmose implantado pela Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte.

Avaliando o seguimento pelos objetivos do protocolo, a qualidade das informações sobre profilaxia da doença, critérios utilizados para o diagnóstico, tratamento instituído – intervalo de tempo entre diagnóstico e início do tratamento, tipo de antibiótico utilizado, tempo de tratamento e fatores limitantes no uso de medicação. Avaliar os recém-nascidos.

O projeto visa identificar gestantes com toxoplasmose aguda e orientação quanto aos cuidados para se evitar infecção, orientação quanto ao tratamento. Visa estudar puerperas em Belo Horizonte e seus recém-nascidos internados nas Maternidades Hospital Sofia Feldman e Hospital das Clínicas. Desenho estudo transversal observacional, no período de 3 meses.

Critérios de inclusão: Puerperas internadas nas Maternidades no período determinado, residentes em Belo Horizonte.

Informações serão colhidas nos prontuários das puerperas internadas e dos seus respectivos recém-nascidos.

Estatisticamente será utilizado o pacote estatístico EpiInfo2002 apresenta consentimento para participar em um estudo de pesquisa clínica.

Mérito:

O presente projeto trata-se de um assunto de relevância para a Secretaria Municipal de Saúde. É uma avaliação de um projeto sobre toxoplasmose implantado pela Secretaria Municipal de Saúde visando avaliar a qualidade das informações sendo relevante em termos de saúde pública.

A metodologia do projeto é adequada, para o que se propõe realizar.

Parecer:

Que o presente projeto deva ser aprovado pela Câmara do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG, sem ressalvas, SMJ.

Belo Horizonte, 27 de abril de 2004.

Prof. João Lucio dos Santos Júnior
 Departamento de Ginecologia e Obstetrícia/UFMG

Parecer aprovado pela Câmara do GOB

em 30/04/2004

Prof. João Gilberto de Castro e Silva
 Chefe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia



Fundação de Assistência Integral à Saúde _ FAIS

Hospital Sofia Feldman

Belo Horizonte, 3 de Maio de 2004

À Senhora

Ericka Viana Machado Carellos

Estimada Sra,

Atendendo à sua solicitação de autorização para implementar sua pesquisa de mestrado, intitulada: ***"Avaliação do programa de triagem pré-natal para toxoplasmose implantado pela Secretaria Municipal de Saúde em Belo Horizonte"*** nesta Instituição, comunico-lhe o aceite de seu pedido.

A pesquisa é uma das atividades previstas no Estatuto da FAIS/HSF, devendo ser implementada e estimulada nesta casa. Considerando a importância da pesquisa proposta, sentimo-nos gratificados em contribuir para sua realização.

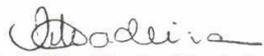
Na oportunidade, solicitamos ao pesquisador que mantenha a LEP/HSF informada sobre o andamento da pesquisa e que, ao final, nos seja enviada cópia do estudo realizado.

Colocamo-nos à sua disposição.

Atenciosamente,


Dr. José Carlos da Silveira

Diretor Clínico HSF


Dr.ª Lélia Maria Madeira

Coordenadora da Linha de Ensino e Pesquisa



Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 187 /04

**Interessada: Profa. Dra. Regina Amélia Lopes Pessoas de Aguiar
Hospital das Clínicas - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 19 de agosto de 2004, após atendidas as solicitações e diligências, o projeto de pesquisa intitulado « **Avaliação do Programa de Triagem Pré-Natal para Toxoplasmose Implantado pela Secretaria Municipal de Saúde em Belo Horizonte** » bem como o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

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

Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG