

VIRGÍLIO GONÇALVES DE SOUZA JÚNIOR

**TOXOPLASMOSE AGUDA: ESTUDO DA TRANSMISSÃO VERTICAL
E FATORES RELACIONADOS À INFECÇÃO FETAL E NEONATAL**

CAMPO GRANDE

2008

VIRGÍLIO GONÇALVES DE SOUZA JÚNIOR

**TOXOPLASMOSE AGUDA: ESTUDO DA TRANSMISSÃO VERTICAL
E FATORES RELACIONADOS À INFEÇÃO FETAL E NEONATAL**

**Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação
em Saúde e Desenvolvimento na região Centro-Oeste da
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como
parte do requisito necessário para a obtenção do Título
de Mestre.**

Orientador: Prof. Dr. Ernesto Antônio Figueiró Filho

CAMPO GRANDE

2008



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E
DESENVOLVIMENTO NA REGIÃO CENTRO-OESTE



BANCA DE AVALIAÇÃO DE MESTRADO

CAMPO GRANDE, 29 DE FEVEREIRO DE 2008.

CANDIDATO: VIRGÍLIO GONÇALVES DE SOUZA JÚNIOR

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Toxoplasmose Aguda: Estudo da Transmissão Vertical e Fatores Relacionados à Infecção Fetal e Neonatal.

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Ernesto Antônio Figueiró Filho, Prof. Adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – Presidente

Prof. Dr. Geraldo Duarte, Prof. Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - Membro

Prof. Dr. Maria Elizabeth Moraes Cavalherios Dorval, Profa. Associada do Departamento de Patologia da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – Membro

Prof. Dr. Ricardo Dutra Aydos, Prof. Adjunto do Departamento de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – Suplente

Epígrafe

Eu aprendi que para se crescer como pessoa é preciso me cercar de gente mais inteligente do que eu.

Confúcio

Dedico este trabalho...

À minha mãe que amo, Rosa Helena, por ter me gerado e preparado para a escola da vida.

Ao meu pai querido Virgílio, que sempre foi a maior estrutura da minha vida.

Aos meus irmãos Odon Luiz, Ângela, Lília e Livia que sempre acreditaram em mim.

Aos meus Cunhados Edson , Arnaldo, Marcelo e Érika, pelo incentivo e torcida.

Ao meu Amigo Professor Ernesto, exemplo íntegro de dedicação que pouco sábios podem ser.

Especialmente a minha esposa, Eliane, e aos meus filhos, Gabriel e Victor, minha família querida e preciosa, que me compreendeu, incentivou e apoiou nesta caminhada.

E a todas as pessoas que contribuíram de forma direta ou indireta para a conclusão deste trabalho e torcem pelo meu sucesso e felicidade.

Agradecimento

À minha irmã enfermeira Lívia Lya, que sempre se fez presente nas horas de necessidade, auxiliando-me, incentivando-me, encorajando-me, de maneira sempre prioritária e prestativa.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES	viii
LISTA DE TABELAS.....	ix
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
RESUMO.....	xiv
ABSTRACT	xv
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	5
2.1. Histórico.....	5
2.2. Ciclo biológico do parasita	5
2.3. Transmissão.....	8
2.3.1. Transmissão vertical.....	8
2.4. Prevalência da toxoplasmose.....	9
2.4.1. Prevalência geral.....	9
2.4.2. Prevalência em gestantes e prevalência congênita.....	10
2.5. Diagnóstico.....	11
2.5.1. Diagnóstico clínico da toxoplasmose	11
2.5.2. Diagnóstico laboratorial da toxoplasmose.....	16
2.6. Tratamento.....	20
2.7. Estratégias de prevenção da toxoplasmose.....	23
3. HIPÓTESES	25
4. OBJETIVOS.....	26
4.1 Objetivo Geral.....	26
4.2 Objetivo Específico.....	26
5. MÉTODOS	28
5.1. Tipo de estudo.....	28
5.2. População estudada.....	28
5.3. Critérios de inclusão.....	28
5.4. Critérios de exclusão.....	29
5.5. Obtenção dos dados.....	29
5.6. Aspectos éticos.....	30
5.7. Análise Estatística	31
6.0. RESULTADOS.....	32
7.0. DISCUSSÃO.....	44
8.0. CONCLUSÕES	52
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
APÊNDICES.....	63
APÊNDICE A – Formulário para avaliação de dados clínicos da gestante e recém-nascido	64
APÊNDICE B- Termo de consentimento livre e esclarecido para gestantes	67
APÊNDICE C - Termo de consentimento livre e esclarecido – criança	70
ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – UFMS	73
ANEXO B – Parecer da Comissão de Pesquisa da Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação	74

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Ciclo de vida do <i>Toxoplasma gondii</i>	6
Figura 2	Estágios evolutivos do <i>Toxoplasma gondii</i> . Escala: barras de A a D = 20 μ m, e de E a G= 10 μ m. A) Taquizoítos. B) Cisto tecidual em fragmento de músculo. C) Cisto separado de tecido cerebral. D) Esquizonte. E) Gameta masculino. F) Oocisto não esporulado. G) Oocisto esporulado.....	7
Gráfico 1	Intervalos médios de idades gestacionais entre o momento de diagnóstico de IgM reagente para Toxoplasmose e o momento de início de tratamento em gestantes atendidas no Ambulatório de Infecções na Gravidez do Hospital Universitário – UFMS, no período de novembro de 2002 a novembro de 2007, Campo Grande – MS.	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Freqüência dos testes de avidéz do anticorpo IgG anti- <i>Toxoplasma gondii</i> em gestantes com IgM reagente atendidas no Ambulatório de Infecções na Gravidez do Hospital Universitário – UFMS, no período de novembro de 2002 a novembro de 2007, Campo Grande – MS.....	31
Tabela 2	Caracterização das gestantes com IgM reagente atendidas no Ambulatório de Infecções na Gravidez do Hospital Universitário – UFMS, no período de novembro de 2002 a novembro de 2002 a novembro de 2007, Campo Grande – MS.....	33
Tabela 3	Intervalo entre o diagnóstico de IgM reagente e o início do tratamento, em semanas, das gestantes atendidas no Ambulatório de Infecções na Gravidez do Hospital Universitário – UFMS, no período de novembro de 2002 a novembro de 2007, Campo Grande – MS.....	34
Tabela 4	Tipo de tratamento proposto para as gestantes atendidas no Ambulatório de Infecções na Gravidez do Hospital Universitário – UFMS, no período de novembro de 2002 a novembro de 2007, Campo Grande – MS.	35
Tabela 5	Alterações observadas nos casos confirmados de infecção fetal/neonatal em gestantes atendidas no Ambulatório de Infecções na Gravidez do Hospital Universitário – UFMS, no período de novembro de 2002 a novembro de 2007, Campo Grande – MS.....	36

Tabela 6	Alterações observadas em casos suspeitos de infecção fetal/neonatal em gestantes atendidas no Ambulatório de Infecções na Gravidez do Hospital Universitário – UFMS, no período de novembro de 2002 a novembro de 2007, Campo Grande – MS.....	37
Tabela 7	Avaliação das características dos casos de infecção fetal/neonatal confirmados em gestantes atendidas no Ambulatório de Infecções na Gravidez do Hospital Universitário – UFMS, no período de novembro de 2002 a novembro de 2007, Campo Grande – MS.....	40
Tabela 8	Associação entre os resultados dos testes de avidéz dos anticorpos IgG positiva para toxoplasmose e a infecção fetal/neonatal em gestantes atendidas no Ambulatório de Infecções na Gravidez do Hospital Universitário – UFMS, no período de novembro de 2002 a novembro de 2007, Campo Grande – MS.....	41
Tabela 9	Presença de infecções fetais/neonatais confirmadas segundo a idade gestacional do diagnóstico em gestantes atendidas no Ambulatório de Infecções na Gravidez do Hospital Universitário – UFMS, no período de novembro de 2002 a novembro de 2007, Campo Grande – MS.....	42
Tabela 10	Associação entre a realização do tratamento materno/materno-fetal e a presença de infecções fetais/neonatais confirmadas em gestantes atendidas no Ambulatório de Infecções na Gravidez do Hospital Universitário – UFMS, no período de novembro de 2002 a novembro de 2007, Campo Grande – MS.	42

Tabela 11	Presença de infecções fetais/neonatais confirmadas segundo a idade gestacional do início do tratamento em gestantes atendidas no Ambulatório de Infecções na Gravidez do Hospital Universitário – UFMS, no período de novembro de 2002 a novembro de 2007, Campo Grande – MS.....	43
-----------	---	----

LISTA DE ABREVIATURAS, NOMENCLATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS.

AC FOL	Ácido Folínico
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
APAE	Associação de Pais e Amigos de Excepcionais
°C	Graus Celsius
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
DNA	<i>DesoxirriboNucleic Acid</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Assay.</i>
ESP	Espiramicina
FAMED	Faculdade de Medicina
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HTLV	<i>Human T-cell lymphotropic virus</i>
IA	Índices de Avidéz
IFI	Imunofluorescência Indireta
IGA	Imunoglobulina A antitoxoplasma
IgE	Imunoglobulina E antitoxoplasma
IgG	Imunoglobulina G antitoxoplasma
IgM	Imunoglobulina M antitoxoplasma
IPED	Instituto de Pesquisa, Ensino e Diagnóstico
ISAGA	<i>Immunosorbent Agglutination Assay</i>
Kg	Kilograma
LACEN	Laboratório Central
LCR	Líquor Céfalo-Raquidiano
mg	Miligrama
MS	Mato Grosso do Sul
n	Número descritivo do tamanho da amostra
PCR	<i>Polimerase Chain Reaction</i>
PPG	Programa de Proteção à Gestante
PR	Paraná

PROPP	Pró-reitoria de Pesquisa e Pós-graduação
RN	Recém-Nascido
SNC	Sistema Nervoso Central
SP	São Paulo
SULF	Sulfadiazina
SUS	Sistema Único De Saúde
<i>T. gondii</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
TSH	Thyroid stimulating hormone
TV	Transmissão Vertical
UFMS	Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
US	Ultra-sonografia
VO	Via Oral

RESUMO

Introdução: A toxoplasmose é uma zoonose cujo agente etiológico é o *Toxoplasma gondii*. Trata-se de uma doença de alta prevalência variando conforme cada região e as gestantes correm riscos de contaminar-se um pouco antes ou durante a gestação. **Objetivos:** Identificar a frequência de gestantes IgM reagente para toxoplasmose e dos resultados do teste de avidéz de IgG para toxoplasmose; avaliar o perfil epidemiológico e o tempo médio entre o diagnóstico e o início do tratamento; verificar a taxa de transmissão vertical da toxoplasmose aguda; avaliar a associação dos resultados dos testes de avidéz e a presença de infecção congênita. Identificar a sensibilidade e a especificidade do teste de avidéz. Avaliar se existe associação entre o momento do diagnóstico e presença de infecção congênita. **Método:** Estudo transversal com 176 gestantes e 165 crianças nascidas, submetidas à triagem pré-natal de novembro de 2002 a novembro de 2007. A avaliação estatística dos dados foi realizada utilizando médias, e a associação entre algumas variáveis foi avaliada pelo teste do X^2 e teste de Fisher bicaudado. **Resultado:** A frequência da soropositividade para IgM contra *Toxoplasmas gondii* foi de 10,8%, e 88,9% das gestantes apresentaram avidéz elevada. O tempo médio entre o diagnóstico e o início do tratamento foi de 8,3 semanas. A taxa de transmissão vertical foi de 4%. Houve associação estatística ($p=0,003$) entre os resultados dos testes de avidéz e a infecção fetal/neonatal. O teste de avidéz da IgG contra o *Toxoplasma gondii* para a predição de infecção fetal/neonatal em gestantes apresentou sensibilidade de 57% e especificidade de 91%. **Conclusão:** A frequência da toxoplasmose aguda materna foi acima do observado no Brasil. O tempo médio entre diagnóstico e início do tratamento foi de 8,3 semanas, muito acima do desejável. Houve associação estatística dos resultados dos testes de avidéz e presença de infecção fetal/neonatal.

PALAVRAS-CHAVE: Toxoplasmose; Toxoplasmose congênita; Complicações infecciosas na gravidez; Infecção; Gravidez.

ABSTRACT

Purpose: to identify the frequency of pregnant IgM reagent for toxoplasmosis and the results of the test of avidity for toxoplasmosis. To assess the epidemiological profile and the average time between diagnosis and initiation of treatment. Check the rate of vertical transmission of acute toxoplasmosis. To evaluate the association of the test results of greed and the presence of congenital infection. Identify the sensitivity, specificity of the test of greed. To evaluate the association at the time of diagnosis and the presence of congenital infection **Methods:** Study cross with 176 women and 165 children born, subjected to pre-natal screening from November 2002 to November 2007. The evaluation of the variables was performed by the medium, and the correlation between some variables was evaluated by testing the X^2 or two-sided Fisher's exact test in contingency tables. **Result:** it was found the frequency of 10.8% for the acute infection *T. gondii* in pregnant women, 88,9% with high avidity. O average time between diagnosis and initiation of treatment was 8.3 weeks. The rate of vertical transmission was 4%. There were statistical association ($p = 0003$) between the test results of avidity and fetal infection fetal / neonatal. The avidity IgG test for the prediction of infection fetal / neonatal in pregnant women showed a specificity of 91% and negative predictive value of 98%. **Conclusions:** the frequency of acute maternal toxoplasmosis was above the observed in Brazil. The average time between diagnosis and initiation of treatment far above the desirable. There were statistical association of the test results of greed and the presence of infection fetal / neonatal.

KEYWORDS: Toxoplasmosis; Congenital toxoplasmosis; infectious complications in pregnancy; Infection; Pregnancy.

1 INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma zoonose cujo agente etiológico é o *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*). Apresenta ciclo de vida complexo, identificando-se dois tipos de hospedeiros: definitivos e intermediários. Os felinos representam os hospedeiros definitivos, tendo o gato como o principal representante. O homem, bem como outros mamíferos e as aves, estão entre os hospedeiros intermediários (SANTANA; ANDRADE; MORON, 2003). A maioria dos indivíduos, comprovadamente infectados, não apresenta sinais e sintomas específicos, porém, alguns apresentam quadro clínico exuberante, com graus variados de gravidade. Esta variação decorre da existência de diferentes cepas de *Toxoplasma gondii* com virulência e resposta imune do hospedeiro extremamente variável (SÁFADI; FAHRAT, 1998; KOMPALIC-CRISTO; BRITTO; FERNANDES, 2005).

A infecção toxoplásmica ocorre em todo o mundo, sendo que de 70 a 100% dos adultos são considerados infectados. No Brasil, a prevalência de anticorpos IgG na população geral varia de 54% na região Centro-Oeste a 75% na região Norte. A infecção em humanos adultos imunocompetentes é assintomática em 80 a 90% dos casos, sendo a doença uma exceção no homem (FRENCKEL, 2002). Quando sintomática, a doença é auto limitada e apresenta-se como quadro febril, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e eventual rash cutâneo. Em pacientes imunocomprometidos podem ocorrer encefalite, coriorretinite, pneumonite e miocardite (SÁFADI; FAHRAT, 1998).

A toxoplasmose trata-se de uma doença de alta prevalência variando conforme cada região e as gestantes correm riscos de contaminar-se um pouco antes ou durante a gestação. O protozoário atravessa a barreira transplacentária indo infectar o embrião ou feto, podendo levar à infecção do concepto com ou sem repercussões clínicas (SÁFADI, 1998).

Quando a infecção por *Toxoplasma gondii* é diagnosticada precocemente pode-se instituir a terapêutica na gestante ou no recém-nascido a fim de minimizar as seqüelas ou até mesmo impedi-las, evitando assim que a criança se torne infectada (BREUGELMANS; NAESSENS; FOULON, 2004).

A toxoplasmose adquirida durante a gestação, por constituir uma das formas de transmissão do parasita, apresenta especial relevância pelos danos causados ao desenvolvimento do feto. Em geral, o risco de adquirir toxoplasmose durante o período gestacional correlaciona-se a três fatores: a prevalência da doença na comunidade, o número

de contatos com uma fonte de infecção e o número de mulheres suscetíveis (não imunizadas por infecção prévia) na comunidade (SANTANA; ANDRADE; MORON, 2003). No Brasil, existem estudos sobre prevalência de gestantes soro positivas para IgG anti-*Toxoplasma gondii* em alguns estados, como Rio de Janeiro, com 77,1% (MEIRELLES FILHO, 1985), Pernambuco, com 69,4% (NÓBREGA et al., 1999) Rio Grande do Sul com 74,5% (SPALDING et al., 2003), Bahia, com 64,9% (NASCIMENTO et al., 2004), Paraná, com 67% (REICHE et al., 2000) e Mato Grosso do Sul com 92% (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005).

Durante a gestação, o risco de transmissão vertical (TV) está praticamente restrito às primoinfecções (SANTANA; ANDRADE; MORON, 2003) observando-se que mulheres que já apresentavam soropositividade antes da gravidez geralmente não infectam seus fetos (KASPER, 2002). O parasita atinge o conceito por via transplacentária causando danos de diferentes graus de gravidade, dependendo da virulência da cepa do parasita, da capacidade da resposta imune da mãe e do período gestacional em que a mulher se encontra. Quando a infecção materna ocorre no primeiro trimestre da gestação, a ocorrência de TV é menor que no terceiro trimestre, contudo, a gravidade da doença no neonato é maior (KASPER, 2002; DINIZ, 2006).

A taxa de transmissão ao feto durante a primoinfecção é de 25, 54 e 65% no primeiro, segundo e terceiro trimestres, respectivamente (FREIJ; SEVER, 1991). Encontraram-se, ainda, relatos de casos de infecção congênita em crianças nascidas de mulheres que se infectaram com *T. gondii* antes da concepção, apresentando imunodeficiência ou sistema imune normal. Apesar de serem relatos isolados, constituem um fator a ser analisado quando são avaliados os resultados dos testes sorológicos (HENNEQUIN et al., 1997). Nas pacientes imunocomprometidas pode haver reativação da infecção crônica, havendo risco de transmissão ao feto em qualquer período gestacional (SANTANA; ANDRADE; MORON, 2003).

O diagnóstico da infecção materna é feito pelo perfil sorológico da doença aguda, que exhibe positividade tanto para anticorpos IgM como para IgG. Como os níveis de anticorpos IgM podem manter-se positivos por até 18 meses após a infecção (SANTANA; ANDRADE; MORON, 2003), outros métodos devem ser utilizados para diferenciação de infecção aguda ou crônica, como o teste de avididade de anticorpos IgG. Baixa avididade (<30%) associa-se estritamente com a possibilidade de a infecção ter ocorrido nas últimas 12 semanas.

Por sua vez a incidência elevada (>60%) associa-se à infecções ocorridas por mais de 12 semanas (SANTANA; ANDRADE; MORON, 2003).

Para o diagnóstico da infecção fetal pelo *T. gondii* podem ser utilizadas técnicas que pesquisam o microorganismo (no líquido amniótico ou no cordão umbilical) e anticorpos contra ele (cordão umbilical). As alterações morfológicas fetais detectadas pela ecografia representam lesões tardias e dano estrutural irreversível. Estas lesões são lideradas pela microcefalia (com ou sem hidrocefalia), macrocefalia (com hidrocefalia), calcificações cerebrais, ascite fetal, alterações de ecotextura hepática e esplênica. As possibilidades diagnósticas desta infecção fetal dependem dos recursos financeiros e tecnológicos disponíveis. O exame amniocentese pode ser realizado a partir da 12^a-14^a semanas de gestação, mas os melhores resultados na recuperação do *T. gondii* ou de fragmentos de seu DNA são obtidos em amostras amnióticas de gestações acima de 16 semanas. No líquido amniótico, o exame mais utilizado é a reação em cadeia da polimerase (PCR), sabendo-se que a inoculação em cobaia é um excelente exame, mas com aspectos técnicos mais complexos que a PCR. Outro exame a ser solicitado é a cordocentese, realizada com mais facilidade técnica após a 16^a semana de gestação, onde, com o sangue fetal, é possível realizar a PCR, o hemograma fetal (sobressai a plaquetopenia), pesquisar anticorpos IgM anti-toxoplasma e inoculação em cobaia (DUARTE, 2004).

A sensibilidade da amniocentese para realização da reação em cadeia da polimerase (PCR) para pesquisa de toxoplasmose no líquido amniótico, atinge 97,4%, bem como da ecografia, é de 20% (SANTANA; ANDRADE; MORON, 2003). Quando comparados, inoculação de sangue e líquido amniótico de um feto infectado o resultado de isolamento de toxoplasma é de 70%. Porém, em 40% dos casos de isolamento de *T. gondii*, ocorreu com sucesso em apenas uma das amostras (RORMAN et al.,2006)

A infecção no recém-nascido (RN) pode ser investigada através da pesquisa de IgM no sangue fetal através de técnica de ensaio imunoenzimático, sendo esta investigação atualmente realizada no âmbito de programas de triagens de desordens metabólicas e infecciosas neonatais propostos pelo Ministério da Saúde: o “Teste do Pezinho” (BRASIL, 2002).

No Estado de Mato Grosso do Sul, onde a economia é predominantemente agropecuária existem muitos fatores de risco que podem justificar a alta prevalência da infecção pelo *T. gondii*. O conhecimento da frequência e distribuição da toxoplasmose em

humanos é necessário para que sejam instituídas medidas preventivas e terapêuticas. Existem três métodos para avaliar as taxas de soroprevalência pelo *T.gondii*: (1) Solicitação do exame em todas as gestantes e mulheres em idade fértil, (2) *Screening* usando amostra de sangue de cordão e, mais recentemente, (3) *Screening* neonatal por teste de triagem neonatal (MALGORZATA et al., 2000).

Desde 1998 é realizado em Mato Grosso do Sul, e de forma pioneira no país, a pesquisa de anticorpo IgM *Toxoplasma*-específico através do Teste do Pezinho. Os casos identificados pelo teste são chamados para realizar a coleta de sangue do recém-nascido e materno, e se confirmado, encaminha-se para tratamento adequado na rede pública de saúde (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005).

Desde novembro de 2002, a Toxoplasmose integra um rol inédito de exames de triagem pré-natal de 12 doenças (Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovirose, infecção por *Chlamydia sp*, HTLV, Sífilis, Doença de Chagas, Hepatite B, Hepatite C, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, Hipotireoidismo e Fenilcetonúria Materna), com cobertura de 100% dos municípios de Mato Grosso do Sul e 92% de todas as grávidas previstas, possibilita a oportunidade de estudo abrangente dessas doenças em gestantes e RN. Os exames são realizados pelo Instituto de Pesquisa, Ensino e Diagnóstico (IPED) da Associação de Pais e Amigos de Excepcionais de Campo Grande (APAE - Campo Grande), em convênio com a Secretaria Estadual de Saúde. O mesmo é um exame prático realizado por processo semelhante ao teste do pezinho, pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (FIGUEIRÓ – FILHO et al., 2005).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTÓRICO

O *Toxoplasma gondii* foi pela primeira vez identificada por Splendore em coelhos de laboratório na cidade de São Paulo, em junho de 1908. Sua descoberta foi apresentada no mês seguinte, em nota preliminar à Sociedade Científica de São Paulo, referindo que os parasitas desenvolviam uma doença semelhante ao calazar humano. Todas as alterações patológicas foram citadas com os corpúsculos parasitários em duas formas: livre e intracelular, porém, o autor não nomeou o parasita (SÁFADI; FAHRAT, 1998).

Em fevereiro de 1909, Nicolle e Manceaux (1909 apud ROBERTS; BOYER; MCLEOD, 1998), do Instituto Pasteur de Túnis, em nota à Academia de Ciências, descreveram o mesmo microorganismo de Splendore e o denominaram *Toxoplasma*, pela sua forma arqueada; e *gondii*, por ser o nome do roedor onde eles identificaram primeiramente o parasita, *Ctenodactylus gondi*. O *Toxoplasma gondii*, desde essa época tem sido encontrado em várias espécies de animais: homem, macacos, marsupiais, roedores, cães, gatos e algumas aves; cada descobridor classificou-o em uma espécie diferente sempre correlacionando com o hospedeiro.

O primeiro caso da doença descrito em humanos foi da forma congênita, em 1923 por Janku, em Praga. O autor identificou cistos parasitários na retina de uma criança de 11 meses de idade que se apresentava com hidrocefalia congênita e microftalmia, com coloboma na região da mácula. Em 1937, Wolf e Cowen, foram os primeiros a descreverem um caso fatal de toxoplasmose congênita humana com suas lesões anátomo-patológicas características (COX, 2002). Neste mesmo ano, Sabin e Olitski, fazendo uma pesquisa de imunidade cruzada, observaram que os animais e o homem tinham o mesmo parasita e manteve a denominação de Nicolle e Manceaux (1909 apud ROBERTS; BOYER; MCLEOD, 1998).

2.2-CICLO BIOLÓGICO DO PARASITA

O *Toxoplasma gondii* é um membro do filo *Apicomplexa*, ordem *Coccidia*, parasitas intracelulares obrigatórios. Outros membros deste filo incluem patógenos humanos como o *Plasmodium* (malária) e o *Cryptosporidium*. O genoma do *T.gondii* consiste de 14

cromossomos e atualmente esta sendo investigado e sequenciado, sendo identificadas três linhagens com potenciais diferentes de virulência (RORMAN et al., 2006).

O *Toxoplasma gondii* apresenta três estágios principais de desenvolvimento: forma proliferativa, anteriormente denominada taquizoíto; bradizoíto (multiplicação lenta ou de repouso nos cistos do parasita); e o oocisto, responsável pela produção de esporozoítos que é eliminado pelas fezes dos gatos, altamente infectantes (SOLI, 1991; DUBEY, 1998) (Figura 1 e 2).

A forma proliferativa não sobrevive ao congelamento, descongelamento, dessecação e exposição às secreções gástricas. Exige *habitat* intracelular para sobreviver e multiplicar (ANDRADE; TONELLI; ORÉFICE, 2000).

O cisto quando ingerido tem a sua parede rompida pela pepsina e tripsina e libera então centenas de bradizoítos, os quais podem permanecer viáveis por duas horas em ácido clorídrico e por seis horas em tripsina. Os bradizoítos podem invadir a mucosa do trato digestivo e disseminarem-se, pela via sanguínea, por todo o organismo (REMINGTON; DESMONTS, 1995).

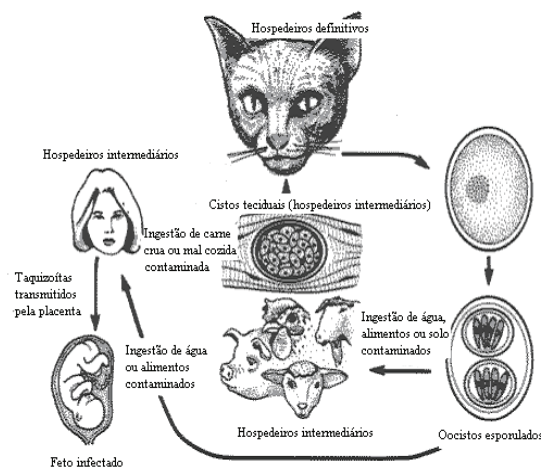


FIGURA 1: Ciclo de vida do *Toxoplasma gondii*. Fonte: adaptado de Dubey, 1998

Os oocistos podem permanecer viáveis por um ano ou mais em solo seco e facilmente resistem às barreiras do ácido gástrico após ingestão. Podem ser destruídos pela amônia em três horas e no calor (aproximadamente 100°C) e em cinco minutos. Podem ser encontrados mais de 10 milhões de oocistos por dia nas fezes de felídeos (REMINGTON; DESMONTS, 1995).

Os cistos têm predileção pela retina, cérebro, coração, músculo esquelético e permanecem viáveis por toda a vida do hospedeiro, podendo ser reativado se o hospedeiro apresentar imunodepressão. Congelamento a menos 20°C, calor acima de 66°C, dessecação e irradiação destroem os bradizoítos encistados (ROBERTS; BOYER; MCLEOD, 1998).

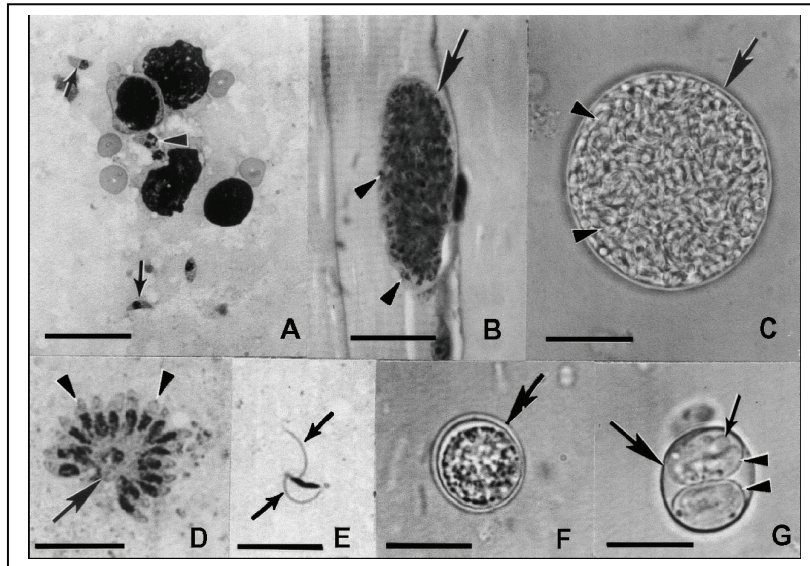


FIGURA 2: Estágios evolutivos do *Toxoplasma gondii*. Escala: barras de A a D = 20 μm , e de E a G=10 μm . A) Taquizoítos. B) Cisto tecidual em fragmento de músculo. C) Cisto separado de tecido cerebral. D) Esquizonte. E) Gameta masculino. F) Oocisto não esporulado. G) Oocisto esporulado. Fonte: Adaptado de Dubey, 1998.

A infecção na toxoplasmose aguda, normalmente, se dá via digestiva (mucosas faríngea e intestinal). Há multiplicação do parasita no ponto de inoculação. Exige alto teor de oxigênio para seu metabolismo, determinando necrose localizada nos lugares por ele habitados. Atinge os vasos sanguíneos e linfáticos, determinando invasão, parasitemia e forma aguda da infecção. Há parasitas disseminados por todos os órgãos. As defesas do organismo são ativadas com a formação de anticorpos e, principalmente, de uma imunidade celular específica (DUBEY, 1998; SÁFADI; FAHRAT, 1998;) (Figura 2). Desta forma, alguns parasitas não conseguem se multiplicar, alguns morrem e alguns agrupam, formando cistos (fase crônica).

Dependendo das defesas do hospedeiro, poderá haver manutenção do processo, com multiplicação do parasito, levando à morte celular. Já existem relatos na literatura de reativação com infecção do feto em paciente imune (FORTUNOV, 2008).

2.3-TRANSMISSÃO

Os hospedeiros definitivos são os felídeos em geral e não somente o gato doméstico; e os intermediários são mamíferos e aves. A infecção pelo *Toxoplasma gondii* pode ocorrer de forma congênita ou adquirida. A transmissão para o homem se dá pelas seguintes vias: ingestão de alimentos contaminados por oocistos esporulados, eliminados nas fezes do gato ou veiculados por moscas, baratas, ingestão dos cistos em carne crua ou mal cozida, principalmente de carneiro e porco. Pode ser também por via transplacentária, quando a infecção aguda materna ocorre durante a gravidez, transplante de órgãos, transfusão de sangue ou acidentes de laboratório (FRENCKEL; DUBEY; MILLER, 1970).

Em estudo realizado no sul do Brasil com 2.126 gestantes que apresentaram anticorpos específicos contra *T. gondii* demonstrou-se que o contato com o solo foi o principal fator associado à infecção, que ocorreu em 82,5%. Em 78,8% houve contato com animais, 78% ingeriram enchidos caseiros (salsicha), 68,6% consumiam leite cru e 23,9% ingerem carne mal cozida (SPALDING et al., 2005).

No mesmo estudo, nas zonas urbanas 9,1% relataram contato com o solo, 5,1% contato com gato, 4,3% ingeriram carne mal cozida, 3,2% ingeriram enchidos caseiros (salsicha) e 2,6 roedores presentes em suas casas. Nas zonas rurais 6,8% tiveram contato com solo, 3,6% ingeriram carne mal cozida, 2,4% tem contato com roedores, 1,6% ingeriram enchidos caseiros e 1,3% tiveram contato com gatos.

2.3.1-Transmissão vertical

Durante a gestação, o risco de transmissão vertical (TV) está praticamente restrito às primo-infecções sendo observado que as mulheres que já apresentavam soropositividade antes da gravidez geralmente não infectam seus fetos. O parasita atinge o conceito por via transplacentária causando danos de diferentes graus e gravidade dependendo da virulência da cepa do parasita, da capacidade da resposta imune da mãe e do período gestacional em que a mulher se encontra. Quando a infecção materna ocorre no primeiro trimestre da gestação, a ocorrência de TV é menor que no terceiro trimestre, contudo a gravidade da doença no neonato é maior (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005).

A probabilidade da infecção fetal é de somente 1% quando a infecção materna primária ocorre durante o período pré-concepcional. A infecção adquirida durante o primeiro trimestre em mulheres não tratadas contra o *T. gondii* resulta em infecção congênita em 10 à 25% dos casos. Para infecções ocorrendo durante o segundo e o terceiro trimestres, a incidência de infecção fetal fica entre 30 e 54% e 60 e 65% respectivamente (GUERINA et al., 1994; RORMAN et al., 2006).

Durante a parasitemia, a transmissão da mãe para o filho tem sido associada com altos níveis de IgG, presença de IgM ou altos níveis de IgM e baixa avidéz de IgG. Respostas sorológicas, no entanto, seguem-se variadas em ritmos individuais. Baixa avidéz, assim como a presença de IgM podem ser detectadas muito tempo após a infecção primária em alguns indivíduos (REIS; TESSARO; D'AZEVEDO, 2006).

2.4-PREVALÊNCIA DA TOXOPLASMOSE

2.4.1-Prevalência Geral

A maior parte das infecções pelo *T. gondii* são assintomáticas, sendo a doença uma exceção no homem. Até 80% dos adultos são infectados (FORTUNOV, 2008). Em nível mundial, segundo Remington e Desmonts (1995) a prevalência na Áustria é de 62%, em El Salvador 93%, nos Estados Unidos varia conforme a região (Arizona 5%, em Nova Orleans 42%, em Pittsburgh 45%, em Portland 26% e Sul da Califórnia 27%), na Finlândia 35%, na Inglaterra 25%, em Paris, na França 87%, no Taiti 77% e em Trinidad 45%.

Em outro estudo, nos Estados Unidos, encontrou-se a prevalência de 15,8% entre 4.234 pessoas testadas, sendo 14,9% entre as 2.221 mulheres investigadas (JONES; HRUSZON-MORAN; WILSON, 2003).

No Brasil, as prevalências são variadas de acordo com as populações e regiões estudadas. Em São Paulo é de 59,9%, (nordeste de SP-69,5% e sudeste-71,1%) (GUIMARÃES et al., 1993) e em outros trabalhos 50 e 74,7% (JAMRA, 1963; CASTILHO, 1976). No Rio de Janeiro a prevalência foi de 78,7% (COUTINHO et al., 1981).

Em Maringá-PR encontrou-se 40% em trabalhadores de matadouros (FALAVIGNA; DIAS; CASAVECCHIA, 1984), e em área do médio Solimões foi encontrado 65,8% (COURA et al., 1993). Em 1982, Ferraroni e Lacaz, pesquisaram a prevalência em 5 populações distintas da Amazônia e encontraram 73,9% em Manaus, 63,8% em Barcelos,

66%, 70,8% e 56,2% nas tribos Mayongong, Mundurucu e Sanoma, respectivamente. Em banco de sangue de São Luiz do Maranhão foi encontrado 31,6% (NASCIMENTO et al., 1983). Em estudo transversal retrospectivo em pacientes de um laboratório na cidade de Santo Ângelo-RS, encontrou-se a prevalência de 45,6% (JONES; HRUSZON-MORAN; WILSON, 2003).

2.4.2 Prevalência em gestantes e prevalência de toxoplasmose congênita

Estudo realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e na Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte demonstrou uma taxa de transmissão vertical de 9,3% (VIDIGAL et al., 2002).

Em Porto Alegre foi realizado um estudo transversal com 1.261 gestantes atendidas na maternidade do Hospital Nossa Senhora da Conceição para medir a prevalência de toxoplasmose nessa população e 59,8% apresentaram resultado positivo para a infecção (VARELLA et al., 2003).

No sul do Brasil foi realizada triagem sorológica em 2126 gestantes. Destas, 1583 (74,5%), apresentaram anticorpos específicos contra *Toxoplasma gondii* (SPALDING et al., 2005).

Em Cuiabá - MT, foi observado soroprevalência de 70,7% em puérperas atendidas pelo SUS com resultado de 70,7% (LEÃO; MEIRELLES – FILHO; MEDEIROS, 2004).

Em 2007, Figueiró-Filho et al., avaliaram a prevalência da toxoplasmose em 32.512 gestantes submetidas à triagem pré-natal no período de novembro de 2002 a outubro de 2003 em Campo Grande – MS, encontraram 137 gestantes (0,4%) com resultado positivo para IgM antitoxoplasma. A exposição prévia ao parasita ocorreu em 91% das gestantes. A faixa etária predominante variou entre 14 e 37 anos. Procedentes do interior do Estado somaram 69,1%. Com 45,4% primigestas, e 48,1% realizaram o exame no segundo trimestre gestacional. Onde 78,2% apresentaram epidemiologia positiva, 61,1% demonstraram avidéz elevada para anticorpo IgG. A amniocentese foi realizada em 32,6% para a realização de PCR, sendo que 4,4% apresentaram resultados positivos, indicando infecção fetal.

Em relação à toxoplasmose congênita os trabalhos mais recentes demonstram uma grande variação da ocorrência da infecção tanto nas sorologias das gestantes quanto dos recém-nascidos (RORMAN et al., 2006).

2.5 DIAGNÓSTICO

O Estado de Mato Grosso do Sul foi o primeiro a implantar um programa padrão de screening pré-natal (SOUZA; BOTELHO; HONER, 2004), o qual teve início em novembro de 2002, com abrangência de todos os municípios e com uma cobertura média atual de cerca de 95,3% das gestantes do estado. O Programa de Proteção à Gestante de Mato Grosso do Sul (PPG-MS) realiza atualmente investigação sorológica de 10 infecções (HIV, Hepatite B, Hepatite C, HTLV, Toxoplasmose, Doença de Chagas, Sífilis, Citomegalovírus, TSH, Chlamydia e Rubéola), Hipotireoidismo (TSH) e a fenilcetonúria materna, através de método empregando papel filtro na coleta (FIGUEIRÓ-FILHO et al, 2007).

A gestante ao iniciar o acompanhamento médico pré-natal recebe solicitação da coleta de gota de sangue digital para o papel filtro do tipo S&S 903, que é enviado do posto de coleta até o Laboratório do Instituto de Pesquisa, Ensino e Diagnóstico (IPED) da APAE de Campo Grande-MS, conveniado à Secretaria Estadual de Saúde, com apoio das Secretarias Municipais de Saúde do Estado de Mato Grosso do Sul. Deste laboratório partem os resultados para os respectivos centros de triagem, solicitando nova coleta se os testes forem indeterminados e/ou positivos. Neste caso, a nova coleta, com amostra de soro, destina-se ao Laboratório Central (LACEN) da Fundação Serviços Estaduais de Saúde para contraprova e realização do teste de avidéz de IgG.

2.5.1 Diagnóstico clínico da toxoplasmose

A maioria dos casos de toxoplasmose é assintomática, porém nos casos em que as manifestações clínicas da toxoplasmose podem ser divididas em toxoplasmose febril aguda, linfadenopatia, toxoplasmose ocular adquirida, doença em paciente sob imunossupressão e toxoplasmose congênita (FRENCKEL, 2002).

A forma febril aguda é rara, porém, ocorre de forma generalizada, às vezes com exantema. O agente se dissemina pelas vias linfática e hemática, comprometendo o fígado, pulmões, coração e gânglios linfáticos. A pneumonia é difusa, assim como a miocardite e a miosite. A hepatite é habitualmente discreta e de curta duração ocorrendo devido à necrose focal hepática, não acarretando seqüelas. O exantema é máculo-papular, marrom-avermelhado e não pruriginoso, envolvendo todo corpo, preservando região palmar e plantar. As encefalites

são difusas, semelhantes às causadas por Arbovírus, podendo haver aumento de proteínas no líquido (FORTIER; AJANA, 1993; RORMAN et al., 2006).

A linfadenite toxoplásmica é a forma sintomática mais freqüente da toxoplasmose adquirida. Pode ser localizada, envolvendo os nódulos linfáticos cervicais posteriores; ou generalizada, acometendo diversas cadeias linfáticas no organismo. Geralmente acompanha um episódio febril, com nódulos aumentados, sensíveis, dolorosos, podendo persistir por uma semana ou um mês. É sempre necessário fazer o diagnóstico diferencial com outras doenças infecciosas ou neoplásicas (FRENCKEL, 2002; ANDRADE et al., 2004; RORMAN et al., 2006).

Em 1982, em uma área rural do Rio de Janeiro ocorreu um surto de toxoplasmose que acometeu 9 pessoas com predomínio da forma ganglionar. As pessoas se contaminaram por meio da ingestão de carne de porco mal-cozida e também pelo contato com o solo e vegetais contaminados (COUTINHO et al., 1982).

Na toxoplasmose ocular, a retinocoroidite é a lesão mais freqüentemente associada à infecção. Em 30 a 60% dos pacientes com esta doença o agente é o *Toxoplasma*. A forma ocular faz parte da toxoplasmose crônica e as lesões oculares ativas não fornecem estímulos antigênicos suficientes para aumentar o número de anticorpos além do encontrado na população-controle. Permanecem com IgM indetectável e IgG com títulos baixos (REMINGTON; DESMONTS, 1995; MELAMED; DORNELLES; ECKERT, 2001). Dois tipos de lesão são conhecidos: retinite com intensa inflamação que desaparece após um a dois meses, provavelmente com a ruptura do cisto e a retinite crônico-ativa que dura meses, provavelmente devida à necrose de células individuais conseqüente à multiplicação da forma proliferativa. No quadro crônico a lesão é evolutiva e sua persistência leva à perda progressiva da visão, algumas vezes chegando à cegueira (REMINGTON; DESMONTS, 1990).

No Rio Grande do Sul, existe uma alta prevalência da toxoplasmose ocular em adultos (SILVEIRA et al., 1988) que trabalham em frigoríficos e/ou ingerem carne de porco mal-cozida.

A toxoplasmose em paciente sob imunossupressão, muitas vezes, ocorre porque os cistos permanecem por um período indefinido e podem recrudescer. O local mais acometido é o cérebro e, menos freqüentemente, a retina, pulmões e miocárdio. Geralmente cursa com encefalite grave e insidiosa (VERONESI, 2002).

Nos pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), a toxoplasmose tem como órgão de agressão primária o sistema nervoso central, com abscessos ricos em parasitas, que se manifestam com alterações de comportamento e presença de sinais neurológicos focais (SÁFADI; FAHRAT, 1998).

As condições mórbidas principais, que levam à imunossupressão são: AIDS, Doença de Hodgkin, drogas devido ao uso prolongado de corticóides, ciclofosfamida e combinação de outros agentes. As gestantes portadoras de HIV, com IgG positivo e CD4 abaixo de 200, devem ser tratadas profilaticamente independente da titulação da IgG (BIEDERMANN et al., 1995; ANDRADE et al., 2004).

A toxoplasmose congênita tem como téttrade clássica a retinocoroidite, hidrocefalia, microcefalia e calcificações intracranianas (DINIZ, 1991a).

Apenas 20 a 30% dos RN com toxoplasmose apresentam manifestações clínicas e estas, quando presentes, assemelham-se a várias outras doenças como: citomegalovirose, doença de Chagas, rubéola, sífilis, infecção pelo herpes simples e dengue (RORMAN et al., 2006; FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2007).

Em 1995, Remington e Desmonts classificaram a toxoplasmose congênita em quatro formas clínicas principais: 1- Doença neonatal; 2- Doença (grave, moderada), observada após o nascimento nos primeiros meses de vida; 3- seqüela ou recidiva (na infância ou adolescência) da infecção não diagnosticada previamente e 4- infecção subclínica.

A transmissão da toxoplasmose ocorre principalmente no terceiro trimestre (FRENCKEL, 2002). A transmissão no primeiro trimestre é baixa, mas com seqüelas importantes por ser o período de formação fetal. Posteriormente vai aumentando o risco de transmissão com comprometimento menor do feto (RORMAN et al., 2006).

As manifestações clínicas oftalmológicas e neurológicas mais comuns são: LCR anormal, retinocoroidite, calcificações intracranianas, microcefalia, microftalmia, hipotermia, convulsões, hipertermia, macrocefalia, catarata (DINIZ, 1991b). As viscerais, como a esplenomegalia, hepatomegalia, também evolui com icterícia, baixo peso, petéquias, anemia, pneumopatia, prematuridade, cardiopatia, acolia fetal, alterações radiológicas de ossos longos, diarréia e vômitos (REMINGTON; DESMONTS, 1995).

O exame ultra-sonográfico que possibilita a compreensão da evolução antenatal quanto a sua fisiopatologia, é fundamental no acompanhamento e na avaliação do prognóstico dos fetos portadores de toxoplasmose. Permite ainda identificar aqueles assintomáticos cujo

prognóstico é favorável, e os fetos que apresentaram alterações ultrassonográficas compatíveis com a toxoplasmose congênita, cujo prognóstico depende fundamentalmente das lesões encontradas e da evolução (COUTO; LEITE et al., 2004).

O estudo realizado com 150 gestantes no ambulatório de Toxoplasmose e Gestação da Santa Casa de Belo Horizonte demonstrou que 58% dos fetos contaminados no primeiro trimestre e 22% dos fetos infectados no segundo trimestre apresentaram alterações ultrassonográficas. Todos os fetos apresentaram dilatação ventricular bilateral, simétrica e de evolução progressiva. Cinco fetos apresentaram calcificação intracraniana, sendo todas associadas à dilatação ventricular com aspecto grosseiro e localização periventricular. Três fetos apresentaram espessamento placentário como evidência de placentite. Um caso apresentou calcificação hepática e dois casos hepatomegalia. Em dois casos foram observados poliidrânio, um caso de crescimento intra-uterino restrito, um caso de esplenomegalia e um caso de derrame pericárdico (COUTO; LEITE, 2004).

As manifestações hematológicas parecem ser devidas à ação do microorganismo ou de seus produtos nos elementos formadores do sangue. O parasita é capaz de causar lesões hepatocelulares, ativar o sistema de coagulação, induzir hiperplasia do Sistema Reticuloendotelial, danificar os vasos sanguíneos e/ou afetar o sistema cardiovascular. Até uma reação alérgica local pela presença do parasita nos capilares endoteliais pode desencadear fenômenos tromboembólicos (REMINGTON; DESMONTS, 1995).

A pneumopatia que está presente no RN com toxoplasmose é do tipo pneumonite intersticial. Manifestações clínicas do ponto de vista cardíaco são relativamente freqüentes como miocardite, endocardite e pericardite, mas as crianças que sobrevivem ao período neonatal normalmente não têm seqüelas cardíacas (GUERINA et al., 1994; RORMAN et al., 2006).

Na toxoplasmose congênita, o parasita acomete mais freqüentemente o olho e o SNC do que qualquer outro órgão. O cérebro está envolvido em todas as crianças jovens que morreram da doença e em cerca de 50% das crianças com a forma subclínica. Apesar da toxoplasmose ter um quadro clínico extremamente variável, desde uma infecção grave e fulminante, aos casos leves, subclínicos, o acometimento cerebral está sempre presente quer numa forma precoce, quer com seqüelas tardias observadas na infância ou adolescência (GUERINA et al., 1994).

O principal fator que explica o maior ou menor grau de acometimento cerebral é o período gestacional em que o feto foi acometido pela sua imaturidade imunológica. Quando é transmitida no primeiro trimestre a doença é totalmente desenvolvida no recém-nascido ou a criança pode nascer morta. Ocorrendo posteriormente, o recém-nascido pode apresentar formas agudas (anemia, icterícia, hepatoesplenomegalia, etc.) ou ser assintomático (FORTUNOV, 2008).

Para este autor, as principais lesões oculares que ocorrem na toxoplasmose congênita são localizadas na retina e na coróide, as quais podem acompanhar-se ou complicarem-se com outras lesões secundárias, tais como iridociclite, catarata, glaucoma, estrabismo, nistagmo e desprendimento da retina.

A retinocoroidite é a lesão ocular clássica mais freqüentemente observada na toxoplasmose congênita e, quando presente, é geralmente bilateral em 60 a 80% dos casos (FRENCKEL, 2002; CARMO et al., 2005b).

As lesões retinianas, quando ativas, formam uma turvação no humor vítreo, como uma massa branco-amarelada. Estas lesões podem curar com ou sem tratamento em torno de quatro semanas a alguns meses deixando cicatrizes de retinocoroidite residual. A microftalmia está presente em cerca de 20% dos pacientes com toxoplasmose, sendo uma das manifestações mais graves (GUERINA et al., 1994; MOZZATO; PROCIANOY, 2003).

Em um estudo realizado em Minas Gerais/Brasil foram estudadas 96 crianças com toxoplasmose congênita sendo destas 77% apresentavam lesões da retina que predominavam de 0 a 4 meses, sendo bilaterais em 68% das vezes e unilaterais em 31%. O polo posterior isoladamente foi a região retiniana mais atingida, abrigando 52% das lesões; 30% atingiram o polo posterior e a região periférica da retina, enquanto a região periférica foi atingida isoladamente em 17%. Observou-se uma nítida associação entre lesões de retinocoroidite e estrabismo (BAHIA; ORÉFICE; ANDRADE, 1992).

Outro estudo americano foi feito em 76 crianças com toxoplasmose congênita e, os autores observaram que muitas crianças apresentavam substancial dano retiniano ao nascimento (80% dos pacientes não tratados e 58% dos casos tratados), conseqüente perda de visão e que as lesões se tornavam quiescentes com 10 a 14 dias após o início do tratamento. Novas lesões surgiram em retinas previamente normais e também contíguas às lesões antigas (METS et al., 1996).

O diagnóstico da toxoplasmose pode ser suspeitado pelo quadro clínico por meio da anamnese obstétrica, dos antecedentes epidemiológicos e do exame físico que deve ser diferenciado das outras infecções congênitas. Com auxílio da radiografia simples de crânio pode-se observar calcificações intracranianas (60% dos RNs), geralmente abundantes, disseminadas acometendo as áreas periventriculares das regiões occipitoparietal e temporal, assim como na cabeça do núcleo caudado. Isto geralmente ocorre pela presença de lesões cerebrais devidas à meningoencefalite necrotizante que se calcificam com rapidez (REMINGTON; DESMONTS, 1995; MELAMED; DORNELLES; ECKERT, 2001).

Na ocasião do diagnóstico o acompanhamento deve ser feito por tomografia computadorizada encefálica e da ultra-sonografia de crânio porque as crianças podem apresentar atrofia cortical e dilatação ventricular (MELAMED; DORNELLES; ECKERT, 2001).

2.5.2 Diagnóstico Laboratorial da Toxoplasmose

O diagnóstico laboratorial é feito por meio de exame hematológico, bioquímico, do líquido cefalorraquidiano, da pesquisa do parasita ou por método sorológico (GUERINA et al., 1994; REMINGTON; DESMONTS, 1995; RORMAN et al., 2006).

No exame hematológico pode-se observar anemia, trombocitopenia, plaquetopenia, linfocitose e eosinofilia importante (15 a 20% do total de leucócitos). Na análise bioquímica encontra-se alteração das bilirrubinas, com um aumento às custas da bilirrubina direta. Valores de proteína total e de albumina, baixos ou no limite inferior da normalidade, podem estar presentes e serem relacionados à alteração hepática e à desnutrição nas crianças com doença grave (REMINGTON; DESMONTS, 1995).

O Líquido Cefalorraquidiano (LCR) geralmente é xantocrômico, com hipoglicorraquia e com valores altos de proteína (devido à necrose na região periventricular), pleiocitose às custas de linfomonorreticulocitárias, às vezes com alta porcentagem de eosinófilos (GUERINA et al., 1994; RORMAN et al., 2006).

Um resultado de PCR negativo por si só não exclui a possibilidade de infecção congênita, é necessário uma avaliação clínica e uma avaliação sorológica. Uma avaliação clínica do recém-nascido durante o primeiro ano de vida é essencial (VIDIGAL et al., 2002).

O diagnóstico de toxoplasmose congênita no pré-natal pelo método do PCR deve ser concomitante com o método da inoculação em camundongos, pelo fato de o primeiro apresentar melhor sensibilidade (66,7%) e baixo valor preditivo positivo (50%) e o segundo ter excelente especificidade (100%), assim como um valor preditivo positivo também de 100% (CASTRO et al., 2001).

A pesquisa do parasita constitui um método de certeza diagnóstica. O isolamento do parasita pode ser feito por inoculação em camundongo ou semeadura em cultivo de células susceptíveis. O material usado para isolamento pode ser material anátomo-patológico, de biópsias, de sangue de recém-nascido ou de sangue do cordão umbilical. O fator limitante desta técnica é a demora para se obter o resultado, geralmente quatro ou mais semanas. A semeadura em cultivo de células susceptíveis é mais rápida, aproximadamente uma semana (CAMARGO, 1996).

O exame anatomopatológico da placenta no diagnóstico após o nascimento, quando não apresenta qualquer alteração histopatológica ajuda a descartar a possibilidade da infecção, porém, achados histopatológicos positivos não são confiáveis para a confirmação da infecção (CASTRO et al., 2001).

O diagnóstico sorológico com frequência é o único procedimento diagnóstico possível e deve ser interpretado com muita cautela. É de grande valor para diagnóstico na mãe e na criança, de realização mais fácil, menor custo e resultado mais rápido, mas é importante diagnosticar diferentes tipos de anticorpos antitoxoplasma. Podem ser detectados anticorpos específicos do tipo IgG, IgM, IgA e IgE (CASTRO et al., 2001; FERREIRA et al., 2007; RORMAN et al., 2006).

Gestantes que apresentarem resultado de IgM reagente para toxoplasmose com idade gestacional inferior a 12 semanas, orienta-se a realização, na mesma amostra, do teste de avidéz de anticorpos IgG (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005; FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2007).

O primeiro teste sorológico descrito para toxoplasmose foi o teste do corante (Sabin Feldman Dye Test), que até hoje é usado em inquéritos epidemiológicos pela sua alta especificidade e sensibilidade, considerado o “*gold standard*”. Este teste exige a manutenção de uma cepa virulenta e perícia na execução (RORMAN et al., 2006).

O teste de imunofluorescência (REMINGTON; DESMONTS, 1995) é feito com antígenos, toxoplasmas íntegros, fixados em lâmina. Pode-se pesquisar IgG, IgM ou IgA, mas é necessário para a pesquisa de IgM, bloquear os fatores reumatóides e anticorpo antifator

nuclear (falso-positivo), ou remover anticorpos da classe IgG do soro (falso-negativo), nos casos de níveis elevados de anticorpos IgG. Os mesmos procedimentos são feitos pelo método ELISA (*Enzyme Linked Immuno Assay*) e ISAGA (*Immunosorbent Agglutination Assay*). O ELISA captura de IgM e ISAGA-IgM (DESMONTS; REMINGTON, 1995) não sofrem estas interferências e ainda mostram maior sensibilidade para identificação das IgM antitoxoplasma.

A identificação do perfil sorológico das mulheres férteis e o acompanhamento das gestantes soronegativas permite um diagnóstico mais seguro dos casos agudos de infecção. Nesses casos a soroconversão é suficiente, dispensando assim a necessidade de exames de alto custo (CARMO et al., 2005a).

A pesquisa de IgA no soro tem sido de grande valor na toxoplasmose aguda, positivando mais precocemente do que a IgM (RORMAN et al., 2006). Possui alta especificidade (97%) e sensibilidade (98%) pelo método ELISA direto, 99% e 100% respectivamente pelo ELISA captura de IgA (TAKAHASHI; ROSSI, 1994).

A pesquisa de DNA do toxoplasma com uso da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), é de rápida execução, normalmente um dia, necessita de um pequeno número de parasitas, pode ser realizada no sangue, líquido amniótico, líquido cefalorraquidiano, humor aquoso e lavado broncoalveolar. O fator limitante da PCR é o alto custo dos reagentes, estando limitada a centros de referência e laboratórios de pesquisa (VIDIGAL et al., 2002).

Outros testes são mais simples e de menor custo como os testes de aglutinação direta e de hemaglutinação passiva. Ambos permitem detectar e identificar anticorpos IgM através da queda de títulos observada após tratamento do soro por 2-mercaptoetanol ou substância equivalente capaz de inativar as IgM (RORMAN et al., 2006).

O teste mais utilizado no diagnóstico da toxoplasmose congênita e mesmo da adquirida, ainda é o sorológico. A maioria dos laboratórios utiliza os métodos de IFI e/ou ELISA. A evidenciação do parasita tem sido feita por meio da histologia, imunoperoxidase, isolamento em animais (restrito a poucos laboratórios, geralmente de pesquisa) e PCR (utilizado por poucos laboratórios).

A sensibilidade e especificidade da detecção de IgM específico anti-*T.gondii* em sangue do cordão ao nascimento foi de 52 e 100%, respectivamente (FRICKER-HIDALGO et al., 1996)

Para identificar-se sorologicamente a toxoplasmose congênita é necessário caracterizar os anticorpos como produzidos pela criança. A persistência de IgG elevada no RN é sinal de infecção porque os anticorpos IgG transmitidos pela mãe vão caindo lentamente a cada mês, até se negativarem. Outra forma é a presença de IgM, que não atravessa a barreira transplacentária, a não ser quando lesada. Com o teste de captura de IgM a porcentagem de positividade é de 80% ou mais (RORMAN et al., 2006).

No início da década de 90 foi desenvolvido o teste de avidéz para IgG, que é um excelente método de diagnóstico de infecção aguda adquirida. Este método avalia a avidéz (afinidade funcional), dos anticorpos IgG contra antígenos do *T.gondii*, separando os anticorpos de baixa afinidade (produzidos numa fase inicial de infecção) dos anticorpos de alta afinidade de ligação (indicativos de infecção antiga). Com este método a infecção primária pode ser identificada usando-se apenas uma amostra sérica. O teste de avidéz para IgG mostrou-se útil também para o diagnóstico de toxoplasmose congênita em lactentes. Através do acompanhamento sorológico, a verificação do aumento da afinidade dos anticorpos da classe IgG, em sucessivas amostras colhidas ao longo dos primeiros meses de vida, ocorria somente nos lactentes com infecção congênita (SÁFADI; FAHRAT, 1998).

Em 2005 e 2007, Figueiró-Filho et al. publicaram uma proposta de protocolo para acompanhamento da toxoplasmose durante a gestação, baseada no pré-natal, nos exames, na prevenção e tratamento materno e fetal. O teste de avidéz de anticorpo IgG antitoxoplasma foi realizado em 126 gestantes para diferenciar os casos agudos dos crônicos com média com 16 semanas de gestação. Houve relação significativa entre o teste de avidéz baixo (< 30%) e infecção fetal, bem como ausência de toxoplasmose fetal quando a avidéz estava elevada (> 60%).

Em 2007, Figueiró-Filho et al. relatam que as evidências científicas indicam o protocolo de conduta ora proposto, porém pesquisas mais aprofundadas sobre toxoplasmose durante o período gestacional são necessárias para um protocolo definitivo de assistência a gestantes expostas ao *T. gondii*.

2.6 TRATAMENTO

O tratamento da toxoplasmose congênita é sempre recomendado porque a instituição precoce da medicação poderia prevenir a invasão contínua e destruição tecidual pela forma proliferativa do parasita, permitindo assim regeneração e cura dos tecidos que ainda não foram irreparavelmente danificados (DINIZ, 1991b).

Os estudos realizados para avaliar a eficácia do tratamento ainda não evidenciaram o benefício do tratamento materno para evitar a transmissão vertical, contudo, a orientação verbal ou por escrito de medidas preventivas às gestantes suscetíveis permitiria identificar e diminuir os casos de infecção congênita e o aparecimento de sequelas futuras (VARELLA et al., 2003).

O parasita em geral nunca é completamente erradicado e a cura depende da cepa envolvida e do tempo de início da medicação. O medicamento age somente nas formas proliferativas, mas não nas formas encistadas, especialmente as encontradas no olho e SNC (RORMAN et al., 2006).

Mesmo as crianças assintomáticas devem ser tratadas para prevenir sérias e irreversíveis lesões oculares e do SNC. Nas crianças suspeitas inicia-se o tratamento ao nascimento, mesmo antes de obterem-se os resultados diagnósticos. Caso seja negativo suspendem-se as medicações (FORTUNOV, 2008).

A toxoplasmose aguda deve ser tratada durante a gestação. O tratamento preconizado nas primeiras 21 semanas de gestação ou até o termo, se o feto não for infectado, é com a espiramicina (1g de 8/8 horas em jejum) ou se a infecção fetal for confirmada após 17 semanas de gestação, ou se for adquirida nas últimas semanas usar pirimetamina (que é uma droga com potencial teratogênico) na dose de 100 mg/dia em duas doses, por dois dias e após, manter 50 mg/dia associada com a sulfadiazina 100mg/kg/dia em duas doses + ácido folínico 10-20 mg ao dia até o parto (BOYER; MCAULEY, 1994; ANDRADE et al., 2004).

Em 2004, Duarte, elaborou um protocolo que é constituído por 4 condutas que serão descritas a seguir:

- a) Conduta na grávida com IgG – TG de triagem positiva: em gestantes hígdas imunologicamente, a IgG-TG positiva no exame sorológico de triagem, significa contato prévio com o TG. Nessa situação, o risco de transmissão vertical é remota e mãe/feto não se beneficiam com nenhuma terapêutica.

- b) Conduta na grávida com IgG-TG de triagem negativa: grávidas com IgG-TG negativa significa susceptibilidade à infecção aguda pelo TG. Esta informação é de extrema importância, visto que possibilita a implementação de medidas profiláticas efetivas no sentido de reduzir a contaminação pelo TG nessa população. Para elas é necessária orientação higieno-dietética evitando a ingestão de carnes ou ovos crus ou mal cozidos e de legumes, frutas e verduras sem cuidadosa lavagem prévia. acrescenta-se a estas orientações não manusear terra (jardinagem) ou carne crua sem a proteção das mãos (luvas), além de evitar o contato com felinos (terminantemente).
- c) Conduta na gestante com IgM-TG positiva ou infecção aguda confirmada:
- Após o diagnóstico da infecção aguda materna pelo TG, independentemente da idade gestacional, iniciar espiramicina (3,0 gramas/dia VO, divididos em três tomadas diárias). Cada comprimido de 500 mg de espiramicina equivale a um comprimido de 1,5 mUI do fármaco.
 - Informar sobre os riscos da infecção para o feto/recém-nascido.
 - Encaminhar a paciente para diagnóstico da infecção fetal.
- d) Conduta após os procedimentos para diagnóstico da infecção fetal pelo TG
- Pacientes com fator Rh negativo devem receber imunoglobulina anti-Rh.
 - Se o feto está acometido, instituir o tratamento fetal associado pirimetamina (25 mg VO, de 12/12 horas) e sulfá (3,0 gramas/dia VO, divididas em duas ou três tomadas/dia). Adicionar ácido fólico (10,0 mg/dia VO) ao tratamento, para evitar os efeitos de depleção do ácido fólico sobre o feto. Nos casos de alergia à sulfá, substituí-la por clindamicina (600mg VO, de 8/8 horas).
 - O tratamento fetal alterna com espiramicina por período de três semanas, até o termo.
 - Controle ecográfico: Se o controle ecográfico é normal, esta gestante deve receber atenção pré-natal compatível com gestação de alto risco, realizando provas de vitalidade fetal a partir da 32ª semana de gestação ou

antes, se necessário. Se o controle ecográfico revela acometimento fetal grave deve-se permitir a discussão da interrupção precoce da gestação com as autoridades competentes.

- Grande impasse é gerado se as pesquisas para identificar a infecção fetal são negativas, questionando-se a validade de repeti-las após quatro semanas. No HC-FMRPUSP não se indica repetição dessa pesquisa.
- Alguns autores defendem o tratamento fetal sempre que o diagnóstico materno de infecção aguda seja confirmado, independente do diagnóstico de infecção fetal. No entanto, esta conduta não encontra consenso na literatura.
- Interromper o esquema de tratamento fetal duas semanas antes do parto, mantendo apenas espiramicina.

O tratamento da toxoplasmose congênita evidente (com sintomatologia) é feito normalmente com sulfadiazina (100mg/kg/dia, V.O, de 12/12 horas) + pirimetamina (1 mg/kg/dia, V.O, 1 vez ao dia), por seis meses consecutivos, que, sinergicamente inibem a biossíntese do ácido folínico, o qual deve ser repostado na dose de 1mg/kg/dia, três vezes por semana e a espiramicina (100mg/kg/dia, V.O, 12/12 horas), por 30 dias alternando de 30 em 30 dias com as medicações anteriores até completar 1 ano de tratamento (GUERINA et al. 1994).

Na França foi realizado um estudo de coorte prospectivo em que o melhor resultado foi obtido com 24 meses de tratamento usando pirimetamina-sulfadiazina combinada com ácido folínico (VILLENA; QUEREUX; PINON, 1998). Outro trabalho sobre o mesmo tema, avaliou a recidiva da doença com o surgimento de lesões oculares e neurológicas tardias em 58% das crianças que interromperam o tratamento após um ano (DJURKOVIC-DJARKOVIC et al., 2000).

Quando houver evidência de inflamação grave do Sistema Nervoso Central ou retinocoroidite ativa pode-se associar prednisona ou metilprednisolona na dose de um a dois mg/kg/dia, V.O, 12/12 horas até a melhora do processo inflamatório (ANDRADE et al, 2004; FORTUNOV, 2008).

Crianças com infecção subclínica congênita devem receber sulfadiazina e pirimetamina por seis semanas, espiramicina nas seis semanas seguintes e a partir daí,

alternam-se um mês de sulfadiazina e pirimetamina com um mês de espiramicina até completar um ano (REMINGTON; DESMONTS, 1995).

A supressão da medula óssea pode ocorrer durante a terapêutica da toxoplasmose, mas, geralmente o uso do ácido folínico ou a suspensão temporária das drogas contornam este problema (ANDRADE et al., 2004).

Utiliza-se a quimioterapia para suprimir a proliferação do toxoplasma até que seja adquirida a imunidade. Utiliza-se ácido folínico para evitar a trombocitopenia, a leucopenia e a anemia causada pelas drogas utilizadas no tratamento (ANDRADE et al., 2004; RORMAN et al., 2006; GUERINA et al., 1994).

O acompanhamento ultra-sonográfico pode avaliar a eficácia do tratamento pré-natal nos fetos que apresentarem alterações ultra-sonográficas compatíveis com infecção sistêmica como hepatomegalia, ascite e poliidrânio (COUTO; LEITE, 2004).

Após doze meses nenhuma terapêutica é recomendada a não ser na mulher gestante com infecção aguda ou no imunossuprimido (ANDRADE et al., 2004).

2.7 ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO DA TOXOPLASMOSE

O maior componente da profilaxia primária é a educação dos pacientes de risco, especialmente gestantes soronegativas ou indivíduos imunodeficientes. O desenvolvimento de uma vacina de toxoplasmose poderá prevenir a doença em humanos, pela imunização da população suscetível, bem como, animais (fontes da infecção), porém a eficiência desses métodos encontra-se sob estudos (RORMAN et al., 2006).

Materiais informativos sobre toxoplasmose foram distribuídos para gestantes na França e reduziram a incidência de infecção congênita em 50% (ROBERTS; BOYER; MCLEOD, 1998).

Para evitar-se a toxoplasmose, segundo Breugelmans, Naessens e Foulon (2004), deve-se:

- a) alimentar o gato somente com alimentos secos, cozidos ou enlatados;
- b) evitar que o gato se alimente fora de casa;
- c) limpar os locais onde o gato defeca e desinfetá-los com água fervente;
- d) durante a gravidez usar luvas plásticas ou pedir a outra pessoa que cuide do gato;
- e) evitar o manuseio da terra e jardinagem ;

- f) usar luvas grossas durante o trabalho com solos contaminados com fezes de gato;
- g) cobrir tanques de areia para crianças quando não estiver em uso;
- h) manter controle sobre gatos de rua, moscas e baratas;
- i) evitar manusear carne crua, se necessário, usar luvas;
- j) não comer carne crua; cozinhar bem a carne, pelo menos a 66°C;
- k) lavar as mãos após manipular carne, gatos, cães, terra; antes das refeições e antes de tocar o rosto.
- l) retirar a casca de vegetais e frutas, ou lavá-los com água e sabão e enxaguá-los bem antes do consumo (BREUGELMANS; NAESSENS; FOULON, 2004).

As gestantes agudamente infectadas devem ser identificadas precocemente para instituição de terapêutica adequada constituindo a profilaxia secundária, com o objetivo de evitar a infecção ou diminuir as suas conseqüências para o feto (ANDRADE et al., 2004).

Cuidados higiênicos e práticas corretas de prevenção são efetivos em mulheres com conhecimento adequado sobre toxoplasmose, o que sugere a inclusão de um pacote de informações preventivas no pré-natal. Atividades educativas precisam ser realizadas pelas modernas técnicas promocionais adicionadas aos tradicionais textos educativos (PAWLOWSKI et al., 2001).

3 HIPÓTESES

H0. Não há associação entre:

- Os resultados dos testes de Avidéz para anticorpos IgG anti- toxoplasma e a presença ou ausência de infecção fetal/neonatal em gestantes com IgM reagente no Ambulatório de Infecções na Gravidez da FAMED-UFMS
- O perfil epidemiológico e obstétrico das gestantes com IgM reagente para toxoplasmose e a presença ou ausência de infecção fetal/natal.
- O momento do diagnóstico de IgM reagente para toxoplasma e a infecção fetal/neonatal entre as gestantes estudadas
- A realização do tratamento materno para toxoplasmose e a presença ou ausência de infecção fetal/neonatal em gestantes com IgM reagente no Ambulatório de Infecções na Gravidez da FAMED-UFMS

H1. Há associação entre:

- Os resultados dos testes de Avidéz para anticorpos IgG anti- toxoplasma e a presença ou ausência de infecção fetal/neonatal em gestantes com IgM reagente no Ambulatório de Infecções na Gravidez da FAMED-UFMS
- O perfil epidemiológico e obstétrico das gestantes com IgM reagente para toxoplasmose e a presença ou ausência de infecção fetal/natal.
- O momento do diagnóstico de IgM reagente para toxoplasma e a infecção fetal/neonatal entre as gestantes estudadas

A realização do tratamento materno para toxoplasmose e a presença ou ausência de infecção fetal/neonatal em gestantes com IgM reagente no Ambulatório de Infecções na Gravidez da FAMED-UFMS

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Estudar a toxoplasmose em gestantes no Ambulatório de Infecções na Gravidez da FAMED-UFMS no período compreendido entre novembro de 2002 a novembro de 2007.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar a frequência de gestantes com IgM reagente para toxoplasmose no Ambulatório de Infecções na Gravidez da FAMED-UFMS;
2. Identificar a frequência dos resultados do teste de Avidéz para anticorpos IgG anti-toxoplasma em gestantes com IgM reagente para toxoplasmose no Ambulatório de Infecções na Gravidez da FAMED-UFMS;
3. Verificar a associação entre variáveis epidemiológicas e obstétricas (Idade, Religião, Etnia, Escolaridade, Estado Civil, Procedência, Paridade e Tipo de Parto) das gestantes com IgM reagente para toxoplasmose e a presença ou ausência de infecção fetal/neonatal no Ambulatório de Infecções na Gravidez da FAMED-UFMS;
4. Avaliar o tempo médio entre o diagnóstico da presença de IgM reagente para toxoplasmose e o início do tratamento das gestantes no Ambulatório de Infecções na Gravidez da FAMED-UFMS;
5. Identificar a frequência dos tipos de tratamentos oferecidos às gestantes com IgM reagente para toxoplasmose no Ambulatório de Infecções na Gravidez da FAMED-UFMS;

6. Verificar a taxa de transmissão vertical da toxoplasmose aguda em gestantes com IgM reagente para toxoplasmose no Ambulatório de Infecções na Gravidez da FAMED-UFMS;
7. Descrever os casos confirmados de infecção fetal/neonatal nascidos das gestantes com IgM reagente para toxoplasmose no Ambulatório de Infecções na Gravidez da FAMED-UFMS;
8. Verificar se há associação entre os resultados dos testes de Avidéz para anticorpos IgG anti-toxoplasma e a presença ou ausência de infecção fetal/neonatal em gestantes com IgM reagente no Ambulatório de Infecções na Gravidez da FAMED-UFMS;
9. Identificar a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo do teste de avidéz de IgG para a predição de infecção fetal/Neonatal por toxoplasma nas gestantes
10. Verificar a associação do momento do diagnóstico de IgM reagente para toxoplasmose e a presença ou ausência de infecção fetal/neonatal entre as gestantes estudadas;
11. Verificar a associação entre a realização do tratamento materno para toxoplasmose e a presença ou ausência de infecção fetal/neonatal em gestantes com IgM reagente no Ambulatório de Infecções na Gravidez da FAMED-UFMS;

5 MÉTODOS

5.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo epidemiológico descritivo, observacional transversal de gestantes submetidas à triagem pré-natal no Programa de Proteção à Gestante de Mato Grosso do Sul (PPG-MS) e referenciadas ao Ambulatório de Infecções na Gravidez do Hospital Universitário para atendimento em nível terciário no período de novembro de 2002 a novembro de 2007, devido ao diagnóstico de toxoplasmose gestacional.

Também foram pesquisadas as características dos filhos das mães infectadas com o *Toxoplasma gondii* durante a gestação, no mesmo período.

5.2 POPULAÇÃO ESTUDADA

Participaram do estudo gestante atendidas no Ambulatório de Infecção na Gravidez da Faculdade de Medicina do Hospital Universitário – UFMS, em Campo Grande – MS, que realizaram o teste do PPG-MS, com exame sorológico positivo para toxoplasmose e crianças nascidas vivas destas gestantes no período de novembro de 2002 a novembro de 2007.

5.3-CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para o desenvolvimento do presente estudo foram critérios de inclusão:

- Gestantes com sorologia positiva para toxoplasmose (presença de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* IgM) diagnosticadas através do PPG-MS;
- Faixa etária livre;
- Atendimento no Ambulatório de Infecções na Gravidez da Faculdade de Medicina do Hospital Universitário para recebimento de atenção terciária no período de novembro de 2002 a novembro de 2007;
- Crianças filhas de mães diagnosticadas como portadoras de toxoplasmose no período de novembro de 2002 a novembro de 2007.

5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Gestantes que não concordaram em participar da pesquisa.

5.5-OBTENÇÃO DOS DADOS

No período de novembro de 2002 a novembro de 2007, 1634 gestantes realizaram o exame do Programa de Proteção à Gestante no Hospital Universitário. A coleta foi realizada por meio de punção de dedo anelar da mão esquerda ou por punção venosa, com colocação de gotas de sangue em papel filtro demarcado. Depois de secas por período mínimo de 4 horas, as amostras foram enviadas para o IPED por transporte deste instituto.

Para o presente estudo foram considerados índices avides < 30% como baixa avides incluindo os índices considerados inconclusivos ou borderline entre 20 e 30%, e acima de 30, alta avides, como sugerido pelos laboratórios fabricantes do teste e utilizado por outros autores (DJURKOVIC - DJARKOVIC et al., 2000).

Os dados das gestantes e das crianças foram coletados utilizando-se formulário semi-estruturado (Apêndice A) para a investigação das condições de pré-natal, parto e nascimento. O formulário foi aplicado por meio da consulta aos prontuários do binômio mãe-filho no serviço de arquivo médico do Hospital Universitário.

Assim, para a investigação da associação entre os testes diagnósticos maternos para definição de infecção aguda pelo toxoplasma foram cruzados (a) os dados provenientes da pesquisa de IgM e IgG anti-*Toxoplasma gondii* (ELISA) com (b) os índices de avides de IgG (ambos valores fornecidos pelo rastreamento materno realizado pelo PPG-MS).

Por outro lado, os dados relativos à infecção neonatal foram obtidos através da análise dos resultados da pesquisa de IgM anti-*Toxoplasma gondii* (ELISA) em papel-filtro e amostra sanguínea neonatal confirmatória, cuja rotina faz parte, desde 1998, do Programa de Triagem Neonatal (“Teste do Pezinho”) em Mato Grosso do Sul. Além disso, o seguimento das crianças é realizado ambulatorialmente e envolve, além da avaliação da presença de sinais e sintomas característicos da patologia, a realização de exame fundoscópico ocular, de exame audiométrico e de exames de imagem crânio-encefálicos (ultrassonografia trans-fontanela, tomografia computadorizada, radiografia de crânio), conforme preconizado por protocolos específicos de investigação da doença no período pós-natal (GUERINA et al., 1994; RORMAN et al., 2006).

Foram considerados infecção fetal pelo *T. gondii* os fetos ou recém-nascidos cujas mães foram submetidas a investigação intra-uterina por punção de líquido amniótico obtiveram resultado positivo por PCR. Foram considerados casos neonatais os recém nascidos que submetidos a triagem neonatal por papel-filtro (“Teste do Pezinho”) obtiveram resultado IgM-ELISA para toxoplasmose reagente no exame confirmatório nesta triagem.

O tratamento materno é indicado nas primeiras 21 semanas de gestação ou até o termo, se o feto não for infectado, e é com a espiramicina. O tratamento materno-fetal é utilizado se a infecção fetal for confirmada após 17 semanas de gestação ou se for adquirida nas últimas semanas usar pirimetamina associada com a sulfadiazina e ácido fólico (BOYER; MCAULEY, 1994).

Por conseguinte, a obtenção dos dados maternos e do recém nato, de acordo com as variáveis estudadas, foi realizada através da análise dos prontuários médico-hospitalares dos mesmos, referentes ao atendimento médico obstétrico e pediátrico, nas ocasiões do acompanhamento materno pré-natal e perinatal e do acompanhamento do recém-nato, e também através de argüição direta das mães (dados eventualmente indisponíveis nos prontuários e/ou resultados de exames complementares que estejam sob porte materno).

5.6-ASPECTOS ÉTICOS

Foram coletados dados clínicos e de exames complementares os quais respeitaram os limites definidos pelo Projeto de Pesquisa e pelo Termo de Consentimento Livre Esclarecido, sendo estes, previamente ao início da pesquisa, submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS (CEP/UFMS) (Anexo A) e da Pró-reitoria de Pesquisa e Pós-graduação (PROPP) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (Anexo B) sendo aprovado.

Ademais, ressalta-se o caráter documental da pesquisa onde a realização da mesma não interferiu nas condutas clínicas e/ou terapêuticas oferecidas aos pacientes (gestantes, recém natos). Além disso, o desenvolvimento do estudo em hipótese alguma implicou na realização de (a) investigações laboratoriais envolvendo manipulação laboratorial de materiais biológicos maternos e/ou fetais (sangue, líquido amniótico, etc) e/ou (b) procedimentos cirúrgicos diagnósticos ou terapêuticos, com objetivo específico de realização do estudo (estudo transversal).

Após uma ampla busca e seleção dos casos atendidos pelo Ambulatório de Infecções na Gravidez no período citado, e que se enquadraram nos critérios de inclusão do estudo, as pacientes que ainda se encontravam em atendimento no Ambulatório de Infecções na Gestação (acompanhamento pré-natal) ou no Ambulatório de Pediatria (acompanhamento do recém nato) foram abordadas e questionadas quanto a sua intenção de permitirem que os seus dados e de seus filhos fossem utilizados para realização do estudo. Outrora, as pacientes que não mais estivessem em acompanhamento nestes ambulatórios (devido à toxoplasmose gestacional) foram contatadas via telefonia para agendamento de nova consulta com fins específicos para o desenvolvimento da pesquisa, quando também foi questionado seu desejo em participar do estudo. Assim, a todas as pacientes foi apresentada uma completa explicação sobre o estudo: seus objetivos como pesquisa, os meios de investigação a serem utilizados, as variáveis a serem coletadas, as implicações legais da participação no estudo, etc. Sobretudo, todas as pacientes que manifestaram intenção de participação do estudo foram submetidas à assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido da gestante (Apêndice B) e da criança (Apêndice C), para autorização da utilização dos dados maternos e das crianças (responsável legal), necessários ao desenvolvimento do estudo.

Como se tratou de uma pesquisa transversal de caráter documental, por tanto de fácil realização e baixo custo, não foram requeridos recursos financeiros para o seu desenvolvimento. Consequentemente, devido à pesquisa ser desenvolvida sem patrocinadores públicos e/ou privados, não foram previstos fundos de indenização.

5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram obtidos por meio de formulário semi-estruturado (Apêndice A), sendo a mensuração das variáveis expressa pelas médias, ao passo que a correlação entre algumas variáveis foi avaliada pelo teste do X^2 em tabelas de contingência de dupla entrada. Quando em tabela 2 x 2 uma variável obteve valor inferior a cinco, foi utilizado o teste exato de Fisher bi-caudado para descrição do valor de p. Foi aceito $p < 0,05$ (95%) como critério para rejeição da hipótese de nulidade. Os testes estatísticos foram processados pelo programa *Prism* versão 4.0.

6 RESULTADOS

Entre novembro de 2002 e novembro de 2007, estudou-se 176 gestantes com IgM reagente triadas a partir do Programa de Proteção à Gestante de Mato Grosso do Sul (PPG-MS) e atendidas no Ambulatório de Infecções na Gravidez do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina FAMED – UFMS.

Neste período, 1634 gestantes realizaram o teste de triagem em papel filtro no Hospital Universitário, sendo que as 176 gestantes com IgM reagente para toxoplasmose corresponderam a 10,8% desta população.

O teste de avides para anticorpos IgG anti – *Toxoplasma gondii* foi realizado em 92% da amostra e encontrou-se avides elevada em 88,9% destas gestantes e avides menor que 30% em 11,1% das grávidas estudadas, conforme dados apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Frequência dos testes de avides do anticorpo IgG anti-*Toxoplasma gondii* em gestantes com IgM reagente atendidas no Ambulatório de Infecções na Gravidez do Hospital Universitário – UFMS, no período de novembro de 2002 a novembro de 2007, Campo Grande – MS.

Avides IgG	n	%
Elevada ($\geq 30\%$)	144	88,9
Baixa ($< 30\%$)	18	11,1
Total	162	100,0

A Tabela 2 demonstra que, para as características das gestantes, houve diferenças nos números obtidos, para cada variável, pela indisponibilidade dos dados nos prontuários e nas buscas junto as paciente. Entre as 174 gestantes com dados sobre idade, 06 eram menores de 14 anos de idade (3,4%), 52 tinham entre 15 e 19 anos (29,9%), 93 tinham entre 20 e 29 anos (53,5%), 23 tinham entre 30 e 40 anos (13,2%). A média de idade foi de 23,1 ($\pm 6,1$) variando de 13 até 40 anos. A religião predominante foi a católica totalizando 65,3% gestantes.

Tabela 2 – Caracterização das gestantes com IgM reagente atendidas no Ambulatório de Infecções na Gravidez do Hospital Universitário – UFMS, no período de novembro de 2002 a novembro de 2007, Campo Grande – MS.

Caracterização	n total*	Infecção Presente		Infecção Ausente		Média	p	
		n	%	n	%			
Idade	≤14 anos	174	0	0	6	3,4	23,1 ±6,1	0,73
	15-19 anos		1	0,6	51	29,3		
	20-29 anos		5	2,9	88	50,6		
	30-40 anos		1	0,6	22	12,6		
Religião	Católica	98	3	3,1	61	62,2	-	0,31
	Evangélica		1	1,0	27	27,6		
	Espírita		0	0	2	2,0		
	Nenhuma		1	1,0	3	3,1		
Etnia	Parda	95	2	2,1	26	27,4	-	0,06
	Branca		2	2,1	57	60,0		
	Negra		2	2,1	6	6,3		
Escolaridade	Analfabeta	106	0	0	3	2,9	-	0,26
	Ens. Fund. Incomp.		1	0,9	36	34,0		
	Ens. Fund. Comp.		0	0	17	16,0		
	Ens. Méd. Incomp.		3	2,9	13	12,2		
	Ens. Méd. Comp.		2	1,9	23	21,6		
	Ens. Sup. Incomp.		0	0	2	1,9		
	Ens. Sup. Comp.		0	0	6	5,7		
Estado Civil	Solteira	103	1	0,9	33	32,0	-	0,47
	Amasiada		1	0,9	13	12,7		
	Casada		3	3,0	52	50,5		
	Separada		0	0	0	0		
Procedência	Capital	171	5	3,0	63	36,9	-	3,05
	Interior		2	1,1	101	59		
Nº de Gestações	Primigesta	157	5	3,2	69	44,0	-	0,47
	Secundigesta		1	0,6	41	26,1		
	Tercigesta		1	0,6	23	14,6		
	Multigesta		0	0	17	10,9		
Tipo de Parto	Normal	100	2	2	50	50	-	0,33
	Cesárea		3	3	41	41		
	Aborto		0	0	4	4		

* Não foi possível resgatar as informações das variáveis pesquisadas de forma homogênea nos prontuários.

A Tabela 2 demonstra ainda, que a predominância étnica foi de gestantes brancas com 62,1%, não havendo informação em 54% dos prontuários analisados. Quanto à escolaridade, 34,9% relataram ter o ensino fundamental incompleto.

Observou-se que houve predomínio de gestantes casadas 53,3%. Quanto à procedência das gestantes 60,2% eram provenientes do interior (Tabela 2).

Avaliando a distribuição das gestantes conforme o número de filhos, houve predomínio de gestantes primigestas, 47,1%. A média de número de gestações foi 1,97 ($\pm 1,19$). Quanto ao tipo de parto, houve predominância do parto vaginal 52 % (Tabela 2).

Não houve associação estatística entre as variáveis epidemiológicas das gestantes e a presença ou ausência de infecção fetal / neonatal pelo *Toxoplasma gondii* (Tabela 2).

Na Tabela 3 está exposta a frequência de gestantes do intervalo de tempo entre o diagnóstico de IgM reagente para a Toxoplasmose e o início de tratamento. Nota-se que em aproximadamente 58% da amostra houve demora superior a seis semanas para instituição do tratamento indicado. Em 46% das gestantes não foi possível determinar esse intervalo por falta de informação da idade gestacional no diagnóstico ou da idade gestacional no início do tratamento.

Tabela 3 – Intervalo entre o diagnóstico de IgM reagente e o início do tratamento, em semanas, das gestantes atendidas no Ambulatório de Infecções na Gravidez do Hospital Universitário – UFMS, no período de novembro de 2002 a novembro de 2007, Campo Grande – MS.

Intervalo entre o diagnóstico de IgM reagente e início do tratamento	n	%
≤ 5 semanas	22	27,2
6-10 semanas	22	27,2
> 10 semanas	25	30,8
Não Fez	12	14,8
Total	81	100,0

A média da idade gestacional no diagnóstico de IgM reagente entre as gestantes estudadas foi $15,6 \pm 7,1$ semanas (Tabela 9).

A média da idade gestacional do início do tratamento nas gestantes com IgM reagente para Toxoplasmose foi de $23,9 \pm 6,9$ semanas (Tabela 11).

Encontrou-se a diferença de 8,3 semanas entre as médias, caracterizando o possível intervalo médio de demora de início do tratamento. O Gráfico 1 demonstra este hiato entre o diagnóstico e o início do tratamento

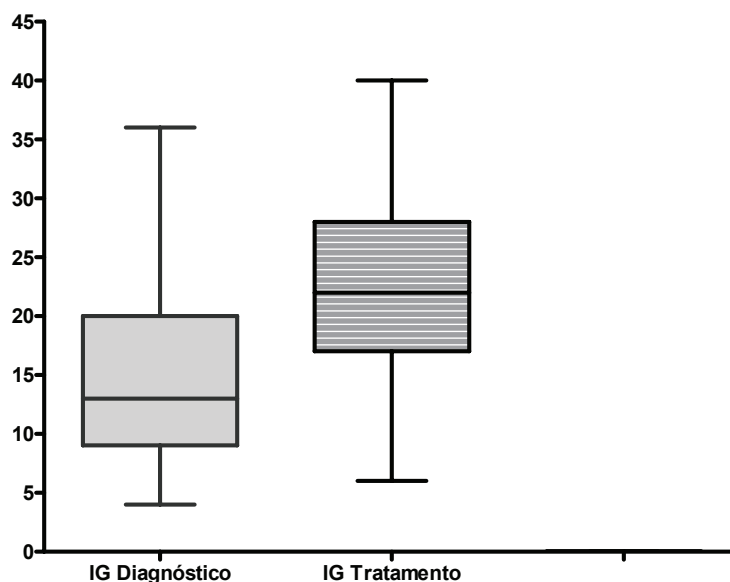


GRÁFICO 1: Intervalos médios de idades gestacionais entre o momento de diagnóstico de IgM reagente para Toxoplasmose e o momento de início de tratamento em gestantes atendidas no Ambulatório de Infecções na Gravidez do Hospital Universitário – UFMS, no período de novembro de 2002 a novembro de 2007, Campo Grande – MS.

Entre as 176 gestantes com resultado IgM reagente para toxoplasmose 84,9% realizaram o tratamento materno que consistiu no uso isolado de espiramicina, 8,1% realizou o tratamento materno fetal que consistiu no uso de sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico, alternando a cada três semanas com espiramicina. Em 2,2% das gestantes não foi possível determinar o tratamento que foi proposto por falta de informação nos prontuários (Tabela 04).

Tabela 4 - Tipo de tratamento proposto para as gestantes atendidas no Ambulatório de Infecções na Gravidez do Hospital Universitário – UFMS, no período de novembro de 2002 a novembro de 2007, Campo Grande – MS.

Tratamento	n	%
Materno (Espiramicina)	146	84,9
Materno-Fetal (Sulfadiazina, Pirimetamina e Ácido Folínico)	14	8,1
Não Fez	12	7,0
Total	172	100,0

A taxa de transmissão vertical para toxoplasmose encontrada foi de 4% (7 casos em 176 gestantes). Na tabela 12 são apresentadas as alterações e o método de diagnóstico utilizado nos 7 casos de infecção fetal/neonatal.

Um destes casos ocorridos no estudo, um foi identificado como natimorto, apresentando trabalho de parto pré-termo com 26 semanas e diagnóstico de hidrocefalia fetal. Apresentou valor de avidéz de IgG de 27% e PCR positivo em liquido amniótico.

Outro caso apresentou IgM reagente com ultra-sonografia de crânio alterada: pequena calcificação cerebral em região temporal direita próximo ao tálamo, com valor de avidéz de 28%. Em um RN houve hidrocefalia severa, com avidéz de IgG de 33,8% e PCR positivo no liquido amniótico. Três casos apresentaram IgM reagente nos recém-nascidos (Tabela 5).

Tabela 5 – Alterações observados nos casos confirmados de infecção fetal/neonatal em gestantes atendidas no Ambulatório de Infecções na Gravidez do Hospital Universitário – UFMS, no período de novembro de 2002 à novembro de 2007, Campo Grande – MS.

Casos de infecção congênita	Alterações Observadas	Avidéz	PCR
1	Natimorto. Teve TPP* com 26 semanas, e diagnóstico de hidrocefalia fetal.	27,0%	Positivo
2	IgM reagente no RN**, com US*** crânio alterado: Pequena calcificação cerebral em região temporal direita próximo ao tálamo.	28,8%	Não Fez
3	Hidrocefalia Severa	33,8%	Positivo
4	IgM reagente no RN, sem alterações.	26,0%	Não Fez
5	IgM reagente no RN, sem alterações.	19,1%	Não Fez
6	IgM reagente no RN, sem alterações.	74,7%	Não Fez
7	IgM reagente no RN, sem alterações.	64,0%	Não Fez

* Trabalho de parto pré-termo

** Recém-nascido

*** Ultra-sonografia

Foi possível identificar 10 casos suspeitos de infecção fetal/neonatal ocorridos no presente estudo. Três evoluíram para aborto. Estes mesmos apresentaram avides maior que 30% e não realizaram PCR. Um apresentou ventriculomegalia esquerda cerebral fetal, com avides maior que 30%, e o resultado do PCR negativo. Outro apresentou calcificação do parênquima cerebral e também apresentou avides maior que 30% e PCR negativo. Dois apresentaram alterações cerebrais, ecogenicidade aumentada do parênquima cerebral e vasodilatação cerebral fetal, ambos apresentavam avides maior que 30% e não realizaram PCR. Um caso foi identificado como natimorto com 8 meses de gestação, apresentou avides maior que 30% e não realizou PCR. Os outros dois casos apresentaram óbito neonatal, com avides maior que 30% e não realizaram PCR (Tabela 6).

Tabela 6 – Alterações observadas em casos suspeitos de infecção fetal/neonatal atendidas no Ambulatório de Infecções na Gravidez do Hospital Universitário – UFMS, no período de novembro de 2002 a novembro de 2007, Campo Grande – MS.

Casos suspeitos de infecção congênita*	Alterações Observadas	Avides	PCR
1	Abortamento com 20 semanas, apresentando feto com malformação.	37,0%	Não fez
2	Abortamento	83,6%	Não Fez
3	Abortamento com 13 semanas	45,5%	Não Fez
4	Hidrocefalia Cerebral Esquerda	32,0%	Negativo
5	Ecogenicidade aumentada do Parênquima Cerebral	56,6%	Não fez
6	Vasodilatação Cerebral Fetal	83,0%	Não fez
7	Natimorto com 8 meses de gestação.	62,0%	Não Fez
8	US Crânio: Calcificação do Parênquima Cerebral	80,0%	Negativo
9	Óbito após 24h de nascido.	76,0%	Não Fez
10	Óbito Neonatal: Parto pré-termo por amniorrexe prematura.	52,0%	Não Fez

* Não se obteve informação sobre a realização da IgM para Toxoplasmose no recém-nascido.

A seguir, a descrição dos 7 casos confirmados (Tabela 7):

Caso 1: a gestante de 20 anos, 2º grau completo, solteira, católica, procedente de Miranda - MS, primigesta. Nos exames laboratoriais apresentou avidéz de 27% e PCR positivo. O diagnóstico e o início do tratamento ocorreram com 22 semanas gestacionais. O tratamento indicado foi Espiramicina, Sulfadiazina e Ácido Fólnico. O parto foi realizado com 26 semanas. O concepto foi natimorto com diagnóstico de hidrocefalia. O exame anatomo-patológico identificou presença de *T. gondii* nas vilosidades placentárias.

Caso 2: a gestante de 24 anos, branca, 2º grau incompleto, amasiada, residente em Campo Grande e primigesta. Nos exames laboratoriais apresentou avidéz de 28,8%, porém, não realizou o PCR. Utilizou o esquema materno-fetal de tratamento para toxoplasmose. O parto foi cesárea com 38 semanas. O recém-nascido não apresentou malformação, porém, IgM e IgG reagentes. Na ultra-sonografia transfontanela apresentou calcificação cerebral em região temporal direita próxima ao tálamo.

Caso 3: gestante de 19 anos, parda, 1º grau incompleto, casada, procedente de Jateí - MS, primigesta. Apresentou 33,8% de avidéz e PCR positivo no líquido amniótico. Iniciou o tratamento tríplice 13 semanas após o diagnóstico. O parto foi cesariana, com 38 semanas de idade gestacional o recém-nascido apresentou hidrocefalia severa (Figura 6.1), IgG positivo, IgM negativo

Caso 4: gestante de 23 anos, parda, 2º completo, casada, evangélica, residente em Campo Grande, secundigesta. Apresentou avidéz de 26%, porém não realizou o PCR. Iniciou o tratamento tríplice 2 semanas após o diagnóstico. O parto foi normal, com 40 semanas. O recém-nascido apresentou IgG e IgM reagentes para toxoplasmose.

Caso 5: gestante de 24 anos, negra, 2º incompleto, casada, residente em Campo Grande, tercigesta. Os exames laboratoriais demonstraram avidéz de 19,1% e não realizou o PCR. Após nove semanas o diagnóstico foi iniciado o tratamento tríplice. O parto foi normal com 37 semanas. Apresentou IgG e IgM reagentes. A ultrassonografia transfontanela, o teste auditivo e a tomografia de crânio não apresentaram alterações.

Caso 6: gestante de 37 anos, branca, católica, residente em Campo Grande, primigesta. Apresentou avidéz de 74,7%, não realizou o PCR, e iniciou o tratamento após 8 semanas do diagnóstico com espiramicina. Realizou parto cesárea com 39 semanas. Apresentou IgG e IgM positivo e todos os exames de seguimento clínico/laboratorial normal.

Caso 7: gestante de 28 anos, negra, 2º incompleto, residente em Campo Grande, primigesta. Apresentou avidez de 64%, não realizou PCR. Iniciou o tratamento com espiramicina após quatro semanas do diagnóstico. Apresentou IgM e IgG positivo e todos os exames de seguimento clínico/laboratorial normal.

TABELA 7 – Avaliação das características dos casos de infecção fetal/neonatal confirmados em gestantes atendidas no Ambulatório de Infecções na Gravidez do Hospital Universitário – UFMS, no período de novembro de 2002 a novembro de 2007, Campo Grande – MS.

Nº do Caso	Iniciais da mãe	Idade	Etnia	Escolaridade	Estado Civil	Religião	Procedência	Gesta	Par	Abortos	Avidez	PCR	IG do Diag.	IG do início do trat.	Tratamento
1	A.S.D.	20	Não Consta	2º Completo	Solteira	Católica	Miranda	1	0	0	27,0%	Pos	22 sem.	22 sem.	Esp./Sulf./Ac. Fol. *
2	E.A.F.	24	Branca	2º Incompleto	Amaseada	Não Consta	Campo Grande	1	0	0	28,8%	Não Fez	36 sem.	Não Consta	Esp./Sulf./Ac. Fol.
3	F.A.B.	19	Parda	1º Incompleto	Casada	Católica	Jatei	1	0	0	33,8%	Pos	12 sem.	25 sem.	Esp./Sulf./Ac. Fol.
4	A.C.P.	23	Parda	2º Completo	Casada	Evangélica	Campo Grande	2	1	0	26,0%	Não Fez	23 sem.	25 sem.	Esp./Sulf./Ac. Fol.
5	A.M.G.	24	Negra	2º Incompleto	Casada	Não Consta	Campo Grande	3	1	1	19,1%	Não Fez	12 sem.	21 sem.	Esp./Sulf./Ac. Fol.
6	E.L.S	37	Branca	Não Consta	Não Consta	Católica	Campo Grande	1	0	0	74,7%	Não Fez	8 sem.	16 sem.	Espiramicina
7	L.S.M	28	Negra	2º Incompleto	Não Consta	Não tem	Campo Grande	1	0	0	64,0%	Não Fez	20 sem.	24 sem.	Espiramicina

Dados do Recém – Nascido

Nº do Caso	Parto	IG do Parto	Apgar 1'	Apgar 5'	Peso	Altura	Malf.	IgG	IgM	Fundo de Olho	US Crânio	Teste Auditivo	TC de Crânio
1	Não Consta	26 sem	Não Consta	Não Consta	Não Consta	Não Consta	Hydrocefalia Fetal	Pos	Pos	Normal	Calcificação cerebral §	Não Consta	Não Consta
2	Cesárea	38 sem.	7	9	3,020	47	Não	Pos	Pos	Normal	Normal	Não Consta	Não Consta
3	Cesárea	38 sem.	Não Consta	Não Consta	2,870	50	Hydrocefalia Severa	Pos	Neg	Não Consta	Não Consta	Não Consta	Não Consta
4	Normal	40 sem.	Não Consta	Não Consta	3,650	51	Não	Pos	Pos	Não Fez	Normal	Normal	Normal
5	Normal	37 sem.	9	10	3,485	Não Consta	Não	Pos	Pos	Não Consta	Não Consta	Não Consta	Não Consta
6	Cesárea	39 sem.	9	10	3,310	48	Não	Pos	Pos	Normal	Normal	Normal	Normal
7	Não Consta	39 sem.	Não Consta	Não Consta	Não Consta	Não Consta	Não	Pos	Pos	Normal	Normal	Normal	Normal

* Espiramicina/Sulfadiazina/Ácido Folicíno.

§ Pequena Calcificação Cerebral em região temporal direita próxima ao tálamo.

A associação entre os testes de avidéz dos anticorpos IgG para toxoplasmose e a infecção fetal/neonatal nos casos confirmados demonstraram que 14 gestantes apresentaram baixa avidéz, porém, sem infecção fetal/neonatal, e 4 casos apresentaram avidéz baixa e infecção presente. Outras 141 gestantes apresentaram avidéz elevada e ausência de infecção e três apresentaram avidéz elevada e infecção presente. Três casos não realizaram o exame em 11 não havia relato. A sensibilidade do teste de avidéz IgG para toxoplasmose em predizer infecção fetal/neonatal foi de 57%, a especificidade foi de 91%, o valor preditivo positivo foi de 22% e o valor preditivo negativo foi de 98%. Houve associação estatística significativa ($p=0,003$) entre avidéz e presença ou ausência de infecção fetal/neonatal pelo *Toxoplasma gondii* na amostra estudada (Tabela 8)

Tabela 8 - Associação entre os resultados dos testes de avidéz dos anticorpos IgG positiva para toxoplasmose e a infecção fetal/neonatal em gestantes atendidas no Ambulatório de Infecções na Gravidez do Hospital Universitário – UFMS, no período de novembro de 2002 a novembro de 2007, Campo Grande – MS.

Avidéz	Infecção fetal/neonatal			
	Presente		Ausente	
	n	%	n	%
Baixa (<30%)	4	2,4	14	8,5
Elevada ($\geq 30\%$)	3	1,8	141	85,5
Não fez	0	0	3	1,8
Total	7	4,2	158	95,8

$p=0,003$ S=57% E=91% VPP=22% VPN=98%

A Tabela 9 demonstra que não houve associação estatística ($p=1,0$) entre a idade gestacional no diagnóstico de IgM reagente e a presença ou ausência de infecção fetal/neonatal na amostra.

Tabela 9 - Presença de infecção fetal/neonatal confirmada segundo a idade gestacional do diagnóstico em gestantes atendidas no Ambulatório de Infecções na Gravidez do Hospital Universitário – UFMS, no período de novembro de 2002 a novembro de 2007, Campo Grande – MS.

Idade Gestacional no diagnóstico de IgM reagente	Infecção fetal/neonatal			
	Presente		Ausente	
	n	%	n	%
≤ 12 semanas	3	2,2	61	43,9
≥ 12 semanas	3	2,2	72	51,8
Total	6	4,4	133	95,7

p=1,0 Média: 15,6 Desvio Padrão: ±7,1 (de 4 à 36 semanas)

A Tabela 10 demonstra que não houve associação estatística (p=1,0) entre o tratamento materno ou materno fetal e a presença ou ausência de infecção fetal/neonatal por toxoplasmose em gestante da amostra.

Tabela 10 - Associação entre a realização do tratamento materno/materno-fetal e a presença de infecções fetais/neonatais confirmadas em gestantes atendidas no Ambulatório de Infecções na Gravidez do Hospital Universitário – UFMS, no período de novembro de 2002 a novembro de 2007, Campo Grande – MS.

Tratamento Materno/Materno Fetal	Infecção fetal/neonatal			
	Presente		Ausente	
	n	%	n	%
Sim	7	4,1	153	88,9
Não	0	0	12	7,0
Total	7	4,1	165	95,9

p=1,0

A Tabela 11 demonstra que não houve associação estatística (p=0,42) entre o início do tratamento da Toxoplasmose nas gestantes e a presença ou ausência de infecção fetal/neonatal nesta amostra.

Tabela 11 - Presença de infecção fetal/neonatal confirmadas segundo a idade gestacional do início do tratamento em gestantes atendidas no Ambulatório de Infecções na Gravidez do Hospital Universitário – UFMS, no período de novembro de 2002 a novembro de 2007, Campo Grande – MS.

Início do Tratamento	Infecção fetal/neonatal			
	Presente		Ausente	
	n	%	n	%
1º trimestre (até 14sem)	0	0	14	15,0
2º trimestre (15-28 sem)	6	6,4	52	56,0
3º trimestre (> 29 sem)	0	0	9	9,7
Não Fez	0	0	12	12,9
Total	6	6,4	87	93,6

p= 0,42 Média: 23,9 Desvio Padrão: ±6,9 (de 6 à 35 semanas)

7 DISCUSSÃO

O Estado de Mato Grosso do Sul apresenta 91% de soroprevalência de toxoplasmose em gestantes, sendo esta a maior taxa descrita na literatura (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005). A triagem universal de sorologias durante o pré-natal pelo método papel-filtro oferecido a todas as gestantes desde novembro de 2002 permitiu grande progresso nas pesquisas da história natural desta doença.

O presente estudo demonstrou frequência de gestantes com IgM reagente para toxoplasmose de 10,7%. Esta frequência é superior a resultados de outros trabalhos com metodologia semelhante em serviços públicos de saúde. Foi encontrada 3,6% de IgM reagente em amostra de gestantes no noroeste do estado do Rio Grande do Sul (SPALDING et al., 2003), e 1,85% em gestantes atendidas no Hospital Universitário Regional Norte do Paraná (REICHE et al., 2000).

Especificamente para a infecção pelo *Toxoplasma gondi*, o método sorológico utilizado pelo PPG-MS é o ensaio imuno-enzimático (ELISA), o qual apresenta sensibilidade de 99,4% e especificidade de 99,8%, para pesquisa de anticorpos IgM e sensibilidade de 99,3% e especificidade de 99,8% para pesquisa de anticorpos IgG contra este parasita. Já a mensuração do índice de avidéz de IgG tem sido vastamente empregada desde sua demonstração por Hedman et al. (apud Lappalainen; Hedman, 2004), como método auxiliar na definição do tempo de infecção. A afinidade funcional de imunoglobulinas G (IgG) específicas geradas após a exposição antigênica primária é inicialmente baixa, contudo durante as semanas e meses subseqüentes apresenta elevação por meio de uma seleção antígeno dirigida dos linfócitos B, e é esta afinidade funcional dos anticorpos IgG a antígenos multivalentes do parasita que irá definir os índices de avidéz de IgG (IA) calculados pelos testes. Tecnicamente, o IA mensurado representa a razão do sinal obtido entre amostras de soro tratadas com reagente desnaturador protéico (uréia) usado para quebrar os complexos antígeno-anticorpo de baixa avidéz, e amostras não tratadas com o reagente. Índices < 0,200, de 0,200 a 0,300 e > 0,300 representam baixa, borderline e alta avidéz, respectivamente. Estudos demonstram que uma alta avidéz de IgG pode ser utilizada para exclusão de infecção adquirida recentemente durante os quatro meses anteriores à coleta da amostra (PELLOUX et al., 1998, MONTOYA et al., 2002; FLORI et al., 2002; REIS; TESSARO; D'AZEVEDO, 2006).

Foi possível observar no presente estudo que 88,9% das gestantes apresentaram avidéz elevada ($\geq 30\%$) apresentando semelhança com outros estudos, na busca de identificação ou exclusão de infecção recente por *Toxoplasma sp* em gestantes IgM reagentes. Em estudo europeu 75% de avidéz elevada foi verificado para o diagnóstico definitivo em associação com outros métodos diagnósticos (MONTROYA et al., 2002). No Brasil em um Hospital Materno Infantil em Porto Alegre foi encontrado 62,75% de gestantes com alta avidéz associado com IgM reagente sem transmissão vertical (REIS; TESSARO; D'AZEVEDO, 2006). A importância da análise do índice de avidéz de IgG para toxoplasmose para a tomada de decisão de tratamento recai no conhecimento das características das situações clínicas das gestantes no momento da confirmação de suas sorologias, conforme descrito em recentes revisões (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2007).

Em estudo nacional envolvendo 50 gestantes, 92% apresentaram avidéz maior que 60%. Porém o teste de avidéz apresentou importância reduzida para o diagnóstico de infecção congênita, pois houve concentração das mães no segundo e terceiro trimestres (SPALDING et al., 2003). Caso tais gestantes estivessem no primeiro trimestre estaríamos diante de infecção progressiva sem necessidade de tratamento e custos associados.

Em outro estudo do grupo de Mato Grosso do Sul 126 gestantes que realizaram o exame de avidéz de IgG para toxoplasmose, 61,1% das gestantes apresentou avidéz elevada, 30,2% apresentou avidéz intermediária e 8,7% avidéz baixa (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005).

A principal utilidade do teste de avidéz dos anticorpos IgG concentra-se em sua utilização durante o primeiro trimestre de gestação, nas gestantes com IgM reagente para toxoplasmose, nas quais valores elevados de avidéz podem indicar que a infecção primária ocorreu antes da gestação, além de doze semanas, existindo risco reduzido para o feto, não havendo, nesses casos, necessidade de tratamento (CAMARGO et al., 1991; ANDRADE et al., 2004; REMINGTON; THULLIEZ; MONTROYA, 2004; FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005; RORMAN et al., 2006; FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2007).

A baixa avidéz no presente estudo foi verificada em 11,1% das gestantes, identificando possíveis casos de infecção aguda, dependendo da semana de diagnóstico, para risco fetal direto quando acima de doze semanas (ROMAND et al., 2001; CASTRO et al., 2001; REIS; TESSARO; D'AZEVEDO et al., 2006; FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2007).

População de 168 gestantes e IgG e IgM reagentes estudada em Porto Alegre apresentou resultados semelhantes ao estudo atual com 76% de alta avidéz para anti-

toxoplasma IgG e 24% de baixa ou inclusiva avidéz. A associação dos exames (avidéz de IgG com IgM reagente) com a análise da idade gestacional mostrou resultados benéficos para determinar o risco de transmissão durante toda a gestação, sendo um modelo de tomadas de decisões de tratamento menos oneroso, evitando tratamentos e investigações desnecessárias em alguns casos (REIS; TESSARO; D'AZEVEDO, 2006).

Tais resultados sugerem que os testes diagnósticos recentes a exemplo do teste ELISA para anticorpos da classe IgM para toxoplasmose são capazes de identificar os níveis séricos destes anticorpos no quadro agudo da infecção, sendo que o teste de avidéz de IgG é útil para diferenciar a temporalidade da infecção detectada (MONTROYA et al, 2002; LAPPALAINEN; HEDMAN, 2004).

No presente estudo a maioria das gestantes com resultado positivo para toxoplasmose (53,4%) tinham entre 20 e 29 anos de idade, apresentando então uma média de 23,1 anos.

Em um estudo com 1025 mulheres que realizaram o exame ELISA, 48,1% apresentou idade pró-criativa média, 21 à 30 anos, com IgM positivo para toxoplasmose (REICHE et al., 2000). Outro estudo em população semelhante demonstraram que a idade média das gestantes com toxoplasmose congênita foi de 19 anos (VIDIGAL et al., 2002). Os estudos de Mato Grosso do Sul apresentaram média de idade prevalente das gestantes 23 anos (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005). Em 2005, Spalding et al. demonstraram que a média de idade das mulheres com anticorpos foi de 26,2 anos, semelhante aos estudos de Varella et al. (2003) que apresentaram a mesma média. Os resultados desta pesquisa mostram semelhança com os encontrados nos estudos acima descritos.

A maioria das gestantes relatou ser católica, branca, ter o ensino médio completo, ser casada e residir no interior. A predominância de gestantes era de primigestas, e realizou parto normal. As variáveis estado civil e o tipo de parto não apresentaram significância estatística, pois a falta de informações no prontuário foi predominante. Não houve associação estatística entre as variáveis do perfil epidemiológico e obstétrico com a presença ou a ausência de infecção fetal/neonatal pelo *Toxoplasma gondii* neste estudo.

Um estudo de população semelhante também avaliou o perfil epidemiológico das gestantes e observou que a maioria era branca, estudou até 4º série, um pouco menos que a população deste estudo, e oposto ao estudo residiam na capital (VARELLA et al., 2003).

Observamos que a maioria das gestantes presentes no estudo, 30,8%, iniciou o tratamento depois de 10 semanas da descoberta do diagnóstico. Este é um sério risco para o feto que está sujeito a adquirir a infecção neste período, como lembrado por Lago (2007) em recente editorial nacional. A precocidade da coleta do exame, bem como sua confirmação, e início rápido de tratamento materno ou materno-fetal determinam o sucesso dos protocolos de atendimento à toxoplasmose nas gestantes (REIS; TESSARO; D'AZEVEDO, 2006; RORMAN et al., 2006; KAWASAKI; CARVALHO; LUCAREVSCHI, 2006).

O tempo médio identificado no atual estudo para realização no teste IgM para toxoplasmose foi de $15,6 \pm 7,1$ semanas de idade gestacional, muito acima do desejável de 8 a 12 semanas gestacionais, sendo muito necessária a coleta logo após o exame confirmatório de gravidez. Isso muitas vezes é realizado até após 20 semanas de gestação ou até mesmo no parto (REIS; TESSARO; D'AZEVEDO, 2006). Protocolos nacionais e internacionais salientam a necessidade de precocidade de realização do exame e agilidade para tomada de decisões (RORMAN, 2006; FORTUNOV, 2008). É frustrante, porém comum, o relato de casos como o de uma gestante que no segundo mês de gravidez realizou o exame pré-natal, e antes de receber o resultado referente à toxoplasmose, abortou o feto (ISABEL; COSTA; SIMÕES, 2007).

Em 2003, SPALDING et al. relataram que 90% das gestantes realizaram o tratamento de forma semelhante ao presente estudo que alcançou 91% das gestantes. Uma revisão sistemática de 26 estudos com 1.438 gestantes tratadas, demonstrou redução de 52% na transmissão materno-fetal, sendo que o tratamento foi iniciado em até três semanas da soroconversão materna (THE SYROCOT in LAGO, 2007).

Observamos que 84,9% das gestantes foram orientadas a utilizarem o tratamento materno constituído por espiramicina, 8,1% foram orientadas a utilizarem o esquema materno-fetal, constituído por sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico. 7% não realizaram o tratamento e 2,3% apresentaram dados insuficientes para a análise.

As medicações estão disponíveis no sistema público, de Campo Grande – MS, o que cumpre etapa dentro do planejamento estratégico de um programa de assistência à toxoplasmose na gestação, como lembrado por Amaral (2005). Em estudo no Paraná evidenciou-se que o sistema público não disponibilizou os medicamentos para 24% de sua população, embora o tempo médio para início de tratamento fosse de 30 dias, portanto, menor que o nosso (CASTILHO-PELLOSO et al., 2005).

A eficiência do tratamento da toxoplasmose materna permanece em estudo, porém, vários autores concordam que o presente tratamento é recomendado para a boa prática médica (RORMAN et al., 2006). Outros autores referem a redução de 40 a 60% da transmissão da infecção congênita com o tratamento efetivo durante a gestação (SPALDING et al., 2003).

A transmissão vertical ocorreu em sete casos no presente trabalho, correspondendo a 4% da população estudada, ou taxa de 0,4 /1000 gestantes. Esta taxa é semelhante ao estudo já realizado em Mato Grosso do Sul que encontrou 3,9% de transmissão vertical (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005), e também a um que relatou a transmissão congênita de 6% em gestantes com IgG e IgM reagentes (SPALDING et al., 2003).

Em Minas Gerais, em um centro de medicina fetal observou-se que de 72 gestantes IgM reagentes, 12 (16%) apresentaram infecção congênita, (CASTRO et al., 2001). Outro estudo no mesmo Estado, em 37 amniocenteses para confirmação de transmissão vertical, 6 (16,2%) foram reagentes, resultados superiores aos aqui relatados (COUTO; LEITE, 2004).

A transmissão vertical ocorre em torno da metade das pacientes não tratadas, podendo variar de 20% a 70% (MORON; CARVALHO; SANTANA, 2003), sendo o tratamento capaz de reduzir os riscos de infecção congênita em 50 %. Dados da literatura indicam que o diagnóstico e tratamento precoce durante a gestação evitam e minimizam as lesões no neonato (SANTANA; ANDRADE; MORON, 2003). Por isso, é fundamental o esclarecimento das gestantes quanto à necessidade do tratamento e sua efetividade.

Foi possível identificar sete casos confirmados de infecção fetal/neonatal ocorridos no presente estudo. Outros 10 casos foram suspeitos e não confirmados como infecção fetal/neonatal. Se fossem contados estes 17 casos, a taxa de transmissão vertical alcançaria 10%.

A seqüela mais comum de toxoplasmose congênita é a coriorretinite, seguida das desordens neurológicas (GUERINA et al., 1994; FORTUNOV, 2008). Em nossa amostra não houve relato de lesões oculares, provavelmente pela dificuldade de execução do exame de fundoscopia em RN e outros exames complementares. Os casos confirmados no presente estudo de transmissão vertical de toxoplasmose caracterizaram-se por desordens neurológicas em 43%. Um caso confirmado nasceu pré-termo (26 semanas de idade gestacional) correspondendo a 14% dos recém-nascidos com infecção congênita.

Em estudo com 72 gestantes, 12 fetos apresentaram toxoplasmose congênita, sendo que, quatro RN foram neomortos por sepse precoce, toxoplasma congênita grave e

prematuridade extrema. Após um ano de idade, duas crianças apresentaram coriorretinite e outras duas apresentaram atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Os outros quatro RN apresentaram, evolução clínica e neurológica normais (COUTO; LEITE, 2004).

Em estudo mineiro, no Centro de Medicina Fetal, houve 37 gestantes, com seis recém-nascidos com confirmação de infecção fetal. Dois apresentaram hidrocefalia e coriorretinite, um com calcificação cerebral, um óbito, dois não apresentaram alterações (CASTRO et al., 2001).

Em outro estudo já citado, foram acompanhadas 45 gestantes com IgM reagente e destas, três crianças apresentaram sorologia reagente após 12 meses de idade. Uma criança apresentou lesões oftalmológicas e calcificações cerebrais diminutas em parênquima encefálico em ambos os hemisférios cerebrais (SPALDING et al., 2003).

No estudo do Mato Grosso do Sul, 137 gestantes e 111 neonatos foram acompanhados. 104 nascidos vivos, três abortamentos, dois natimortos de causa não esclarecida e dois óbitos neonatais. Quatro casos foram identificados como infecção congênita. Um apresentou malformação neurológica grave, hidrocefalia e óbito após os nove meses de gestação. Um caso apresentou calcificações cerebrais peritalâmicas, e outro apresentou hidrocefalia fetal, parto pré-termo e natimorto, sendo as alterações placentárias e do sistema nervoso central compatíveis com toxoplasmose (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005).

Na Santa Casa de Belo Horizonte, Minas Gerais, dentre 86 gestantes com diagnóstico de toxoplasmose, oito apresentaram infecção congênita. Em cinco destes casos, dois apresentaram hidrocefalia, dois dilatação ventricular, duas calcificações hepáticas, um intracerebral e um com restrição no crescimento intra-uterino (VIDIGAL et al., 2002).

Vários estudos revelam freqüências de 33% a 100% de seqüelas congênitas em populações semelhantes ao presente estudo que atingiu três (43%) em sete recém-nascidos. Esta estatística fica mais elevada quando lembramos os casos suspeitos não incluídos e a provável confirmação de outras lesões ainda não detectadas nesta fase. Estudos indicam a necessidade de seguimento destas crianças por longo período (GUERINA et al., 1994; RORMAN et al., 2006).

Houve associação estatística significativa ($p=0,003$) entre infecção ausente e avidéz IgG elevada. Os resultados foram concordantes com os estudos de Mato Grosso do Sul (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005), que já houve relato da significativa relação entre os testes de avidéz baixos e a presença de infecção fetal, bem como ausência de toxoplasmose fetal

quando a avidéz apresenta-se elevada (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005) o de Porto Alegre (REIS; TESSARO; D'AZEVEDO, 2006) e de Araraquara (ISABEL; COSTA; SIMÕES, 2007). As semelhanças dos achados estão no fato que a alta avidéz pode ser usada como excludente de infecção aguda nas primeiras 12 a 16 semanas de gestação. O valor preditivo positivo foi relatado como 100% para alta avidéz nos cinco meses precedentes ao exame (LAPALLAINEN; HEDMAN, 2004; REIS; TESSARO; D'AZEVEDO, 2006).

O teste de avidéz de IgG para toxoplasmose realizado em soro materno como instrumento diagnóstico de infecção fetal/neonatal obteve sensibilidade de 57%, especificidade de 91% , valor preditivo positivo de 22% , valor preditivo negativo de 98%.

A presença de IgM neonatal elevada em quatro recém-nascidos nascidos de mães com avidéz baixa reforça a importância deste teste na análise da rotina de seguimento da toxoplasmose de gestantes. Resultados semelhantes a outros estudos (REIS; TESSARO; D'AZEVEDO, 2006; SPALDING et al., 2003).

A avaliação entre a idade gestacional do diagnóstico e a presença de infecções fetais/neonatais confirmadas, demonstrou que a maioria das gestantes realizou o exame com mais de 12 semanas, porém, três apresentaram infecção e realizaram o exame com menos de 12 semanas. A média da idade gestacional do diagnóstico para toxoplasmose foi de 15,6 ($\pm 7,1$) variando de 4 a 36 semanas.

No estudo sul-mato-grossense, observou-se que o diagnóstico da infecção materna foi realizado com 15,6 semanas de idade gestacional em média, de forma semelhante ao nosso estudo. O diagnóstico no segundo trimestre de gestação foi predominante com 62,3%, seguido do primeiro trimestre com 15% (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005; FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2007).

Em 2004, Couto e Leite, relataram que cinco casos de toxoplasmose congênita ocorreram no primeiro trimestre, 3 gestantes foram contaminadas no segundo trimestre e em 4 casos não foi possível de determinar a idade gestacional na qual ocorreu a infecção.

Não houve associação estatística entre o momento do diagnóstico de IgM reagente para toxoplasmose e a presença ou ausência de infecção fetal/neonatal nesta população estudada.

Também não houve associação estatística entre o momento do início do tratamento e a presença ou ausência de infecção fetal/neonatal entre as gestantes estudadas.

Não basta prevenir o suscetível na pré-concepção. Tem-se que diagnosticar, tanto a presença quanto a ausência da toxoplasmose na gestante. E não basta diagnosticar. Deve-se tratar a toxoplasmose o mais rápido possível. Tanto a mãe, como o feto e o recém-nascido. Tratar e acompanhar, após o primeiro ano, o segundo, e talvez, todos os anos da vida.

O presente trabalho sugere a necessidade do acompanhamento sorológico para toxoplasmose durante a gestação de forma precoce. Seguindo atualizações que otimizem o uso dos recursos públicos. A melhoria da assistência à mulher no pré-natal requer programas educacionais para aumentar o conhecimento da importância da prevenção da transmissão congênita desta doença. A presença de exames rápidos e eficientes no pré-natal de Mato Grosso do Sul, requer treinamento e engajamento, na mesma proporção, de equipes na redução do tempo do início da triagem, dos exames confirmatórios e do tratamento. A interpretação dos exames deve ser individualizada. Os registros em prontuários devem ser os mais completos possíveis, pois neste trabalho, a ausência de um grande percentual de informações não permitiu algumas conclusões com maior precisão. As conclusões estabelecidas requerem ampliação de informações sobre a toxoplasmose com novas pesquisas em nossa região.

8-CONCLUSÕES

Com os resultados encontrados neste estudo, podemos concluir:

- 1) A frequência de gestantes com IgM reagente para toxoplasmose no Ambulatório de Infecções na Gravidez da FAMED-UFMS foi 10,8%;
- 2) A frequência de avidéz elevada ($\geq 30\%$) foi de 88,9% e de avidéz baixa ($< 30\%$) foi de 11,1%;
- 3) Não houve associação estatística significativa entre a variável epidemiológica e obstétrica das gestantes com IgM reagente para toxoplasmose e a presença ou ausência de infecção/neonatal;
- 4) O tempo médio entre o diagnóstico da infecção e o início do tratamento foi de 8,3 semanas (diagnóstico: $15,6 \pm 7,1$ semanas de idade gestacional, e início do tratamento: $23,9 \pm 6,9$ semanas);
- 5) Os tratamentos oferecidos foram: materno em 84,9% e materno-fetal em 8,1%;
- 6) A taxa de transmissão vertical da toxoplasmose aguda em gestantes com IgM reagente foi de 4%;
- 7) Os casos confirmados foram descritos quanto às características clínicas e epidemiológicas materno-fetais;
- 8) Houve associação estatística ($p=0,003$) entre os resultados dos testes de avidéz para anticorpos IgG anti-toxoplasma e a presença ou ausência de infecção fetal/neonatal em gestantes com IgM reagente.
- 9) O teste de avidéz de IgG para a predição de infecção fetal/neonatal em gestantes com IgM reagente apresentou: sensibilidade de 57%, especificidade de 91%, valor preditivo positivo de 22% e valor preditivo negativo de 98%;

- 10) Não houve associação estatística ($p=1,0$) significativa entre o momento do diagnóstico IgM reagente para toxoplasma e a presença ou ausência de infecção fetal/neonatal nas gestantes estudadas;

- 11) Não houve associação estatística significativa entre o momento do início do tratamento materno para toxoplasmose e a presença ou ausência de infecção fetal/neonatal nas gestantes estudadas;

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMARAL, E. Um programa de triagem populacional para toxoplasmose. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 5, n. 27, p. 439-41, 2005.
- ANDRADE, G, M, Q; CARVALHO, A, L; CARVALHO, I, R; NOGUEIRA M, G, S; OREFICE, F. Toxoplasmose Congênita – Orientação Prática sobre Prevenção e Tratamento. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 1, n. 14 Supl3, p. 85 – 91, 2004.
- ANDRADE, G. M. Q.; TONELLI, E.; OREFICE, F. Toxoplasmose. In: TONELLI, E.; FREIRE, L. M. **Doenças Infecciosas na Infância e Adolescência**. 2. ed. Editora Guanabara Koogan, 2000. p. 1297 – 335.
- BAHIA, M. D.; OREFICE, F.; ANDRADE, G. M. G. Análise Clínica das lesões de retinocoroidite em crianças portadoras de Toxoplasmose congênita. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, Rio de Janeiro, v. 5, n. 51, p. 13-19, 1992.
- BIEDERMANN, K.; FLEPP, M.; FIERZ, W.; JOLLER – JEMELKA, H.; KLEIHUES, P. Pregnancy, immunosuppression and reactivation of latent toxoplasmosis. **Journal of Perinatal Medicine**, v. 23, p. 191-203, 1995.
- BOYER, K. M.; MCAULEY, J. B. Congenital toxoplasmosis. **Seminars in Pediatric Infectious Diseases**, v. 5, p. 42-51, 1994.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais de Triagem Neonatal**. 1. ed. Brasília, 2002.
- BREUGELMANS, M.; NAESSENS, A.; FOULON, W. Prevention of toxoplasmosis during pregnancy – an epidemiologic survey over 22 consecutive years. **Journal of Perinatal Medicine**, v. 32, p. 211- 4, 2004.
- CAMARGO, M. E.; SILVA, S. M.; LESER, P. G.; GRANATO, C. H. Avidéz de anticorpos IgG específicos como marcadores de infecção primária recente pelo *Toxoplasma Gondii*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 3, n. 33, mai./jun. 1991.

CAMARGO, M. E. Toxoplasmose. In: FERREIRA, A. W.; ÁVILA, S. L. M. **Diagnóstico Laboratorial das Principais Doenças Infecciosas e Auto – Imunes**. Editora Guanabara Koogan, 1996. p. 165-174.

CARMO, A. C. Z.; BOTTOM, S. R.; FLECK, J.; BECK, S. T. Importância do rastreamento pré-concepcional e pré-natal da infecção por *T.gondii*. Prevalência sorológica em um hospital público. **Revista Brasileira de Análise Clínica**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 37, p. 49-52, 2005a.

CARMO, E. L. C.; ALMEIDA, E. F.; BICHARA, C. N.; PÓVOA, M. M. Pesquisa de anticorpos anti *Toxoplasma gondii* em fluidos intra-oculares (humor vítreo e humor aquoso) de pacientes com toxoplasmose ocular, na Cidade de Belém, PA. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 1, n. 38, p. 77-79, jan./fev. 2005b.

CASTILHO, E. A. An estimation of the incidence of congenital toxoplasmosis in São Paulo city, Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 18, p. 202-205. 1976.

CASTILHO-PELLOSO, M. P.; FALAVIGNA, D. L. M.; ARAÚJO, S. M.; FALAVIGNA-GUILHERME, A. L. Monitoramento de gestantes com toxoplasmose em serviços públicos de saúde. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 6, n. 38, p. 532-533, nov./dez. 2005.

CASTRO, F. C.; CASTRO, M. J. B. V.; CABRAL, A. C. V.; FILHO, G. B. et al. Comparação dos métodos para Diagnóstico da Toxoplasmose Congênita. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**, Rio de Janeiro, v. 5, n. 23, p. 277-282, 2001.

COURA, J. R.; WILLCOX, H. P. F.; ALBUQUERQUE, B. C.; LORENZI, A. G.; BARROSO, D. E.; LALAMA, E. M. E.; GONÇALVES, E. G. R.; GUERRA, J. A. O.; MARIN, M. A.; SÁ NETO, R. P. Aspectos epidemiológicos, sociais e sanitários em áreas do médio Solimões: I - estudo das localidades de São Francisco do Laranjal, Aranaí e São Lázaro do Surubim, município de Coari, Amazonas. **Anais da Academia Nacional de Medicina**, Rio de Janeiro, v. 153, p. 122-126, 1993.

COUTINHO, S. G.; MORGADO, A.; WAGNER, M.; LOBO, R.; SUTMOLLER, F. Outbreak of human toxoplasmosis in a rural área. A three year serologic follow-up study. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 77, p.29-36, 1982.

COUTINHO, S. G.; SOUZA, W. J. S.; CAMILLO-COURA, L.; MARZOCHI, M. C. A.; AMENDOEIRA, M. R. R. Levantamento dos resultados das reações de imunofluorescência indireta para Toxoplasmose em 6.079 pacientes de ambulatório ou gestantes no Rio de Janeiro realizadas durante os anos de 1971 a 1977. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 23, p. 48-56, 1981.

COUTO, J. C.; LEITE, J. M. Sinais Ultra-sonográficos em fetos portadores de toxoplasmose congênita. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 5, p. 377-382, 2004.

COX, F. E. History of human parasitology. **Clinical Microbiology Reviews**. n. 15, v. 4, p. 595-612, out. 2002.

DESMONTS, G.; REMINGTON, J. S. Direct agglutination test for diagnosis of Toxoplasma infection: method for increasing sensitivity and specificity. **Journal of Clinical Microbiology**, v.11, p. 562, 1980.

DINIZ, E. M. A. O diagnóstico da toxoplasmose na gestante e no recém-nascido. **Pediatria São Paulo**, v. 28, n. 4, p. 222-5, 2006.

DINIZ, E. M. A. Toxoplasmose congênita. In: DINIZ, E. M. A.; VAZ, F. A. C. **Infecções congênitas e perinatais**. São Paulo: Editora Atheneu, 1991a. p. 31 – 67.

DINIZ, E. M. A. Toxoplasmose congênita. In: RUGOLO, L. M. S. **Manual de Neonatologia da SPSP**. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 1991b, p 254 – 260.

DJURKOVIC – DJARKOVIC, O.; ROMAND, S.; NOBRÈ, R.; COUVREUR, J.; THULIEZ, P. Serologic rebounds after one-year-long treatment for congenital toxoplasmosis. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, United States, v. 19, n. 1, p. 81-83, 2000.

DUARTE, G. Diagnóstico e Conduta nas Infecções Ginecológicas e Obstétricas. In: DUARTE, G. **Toxoplasmose e Gravidez**. Ribeirão Preto: Editora Funpec, 2004, p. 179-86.

DUBEY, J. P.; LINDSAY, D. S.; SPEER, C. A. Structures of Toxoplasma gondii tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 12, p. 267-99, 1998.

FALAVIGNA, A. L.; DIAS, M. L. G. G.; CASAVECCHIA, M. T. G. Prevalência de anticorpos antitoxoplásmicos em trabalhadores de matadouros do município de Maringá (PR). **Revista UNIMAR**, Maringá, v. 6, p. 175-179, 1984.

FERRARONI, J. J.; LACAZ, C. S. Prevalência de anticorpos contra agentes causadores da hepatite, malária, sífilis e toxoplasmose em cinco populações humanas distintas da Amazônia Brasileira. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 24, p.155-161, 1982.

FERREIRA, M.; BICHERI, M. C. M.; NUNES, M. B.; FERREIRA, C. C. M. Diagnóstico laboratorial da infecção por *Toxoplasma gondii* na gestação. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, p. 37-38, 2007.

FIGUEIRÓ-FILHO, E. A.; LOPES, A. H. A.; SENEFFONTE, F. R. A.; SOUZA, JÚNIOR V. G.; BOTELHO, C. A.; FIGUEIREDO, M. S. 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. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 5, p. 442-9, 2005.

FIGUEIRÓ-FILHO, E. A.; LOPES, A. H. A.; SENEFFONTE, F. R. A.; SOUZA, JÚNIOR V. G. et al. Frequência das infecções pelo HIV-1, rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes simples, hepatite B, hepatite C, doença de Chagas e HTLV I/II em gestantes, do Estado de Mato Grosso do Sul. **Revista Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 40, n. 2, p. 181-187, mar./abr. 2007.

FLORI, P. J.; HAFID, H.; RABERIN, H.; PATURAL, M. N.; VARLET, R. Relevance of the new test Access Toxo IgM (II) in the serological interpretation of toxoplasmosis in pregnancy. **Annales de Biologie Clinique**, Paris, v. 60, p. 65-72, 2002.

FORTIER, B.; AJANA, F. Toxoplasme et toxoplasmosis. In: **Encyclopedia Médecine Chiropractic Pediatrics**. Paris-France: Editions Techniques, 1993, p. 4330-4340.

FORTUNOV, R. M. Congenital toxoplasmosis. In: Cloherty, J. P.; Eichenwald, E. C.; Stark, A. R. **Manual of Neonatal Care**. 6. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008, p. 317-322.

FREIJ, B. J.; SEVER, J. L. Toxoplasmosis. **Pediatrics in Review**, Elk Grove Village IL, v. 12, p.227-236, 1991.

FRENCKEL, J. K. Toxoplasmose. In: VERONESI, R. **Tratado de Infectologia**, 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 1310-25.

FRENCKEL, J. K.; DUBEY, J. P.; MILLER, N. L. Toxoplasma gondii in cats: fecal stages identified as coccidian oocysts. **Science**, Pensilvânia, v. 167, p. 893-896, 1970.

FRICKER-HIDALGO, H.; PELLOUX, H.; RACIENT, C.; BOST, M.; GAULIER-FLEURET, A.; AMBROSIE-THOMAS, P. Congenital toxoplasmosis: specific igm in fetal blood, cord blood and in the newborn. **Annales de Biologie Clinique**, Paris, v. 54, p. 165-168, 1996.

GUERINA N. G.; SHU. H. W.; MEISSNER, H. C.;MAGUIRE, J. H.; LYNFIELD R.; STECHENBERG, B. et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital Toxoplasma gondii infection. The New England Regional Toxoplasma Working Group. **New England Journal of Medicine**, v. 330, n. 26, p. 1858-63, 1994.

GUIMARÃES, A. C.; KAWARABAYASHI, M.; TOLEZANO, J. E.; ANDRADE, J.H.F. Regional variation in toxoplasmosis seronegativity in the São Paulo metropolitan region. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 35, p. 479-483, 1993.

HENNEQUIN, C.; DUREAU, P.; N'GUYEN, N.; THULLIEZ, P.; GAGELIN, B.; DUFIER, J. L. Congenital toxoplasmosis acquired from an immune woman. **Pediatrics Infections Diseases Journal**, v. 16, p.75-77, 1997.

ISABEL, T. F; COSTA, P. I; SIMÕES, M. J. Toxoplasmose em gestantes de Araraquara/SP: análise da utilização do teste de avidéz de IgG anit-Toxoplasma na rotina do pré-natal. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 17, n. 2, p. 57-62, abr./jun. 2007.

JAMRA, L. M. F. **Contribuição para a epidemiologia da toxoplasmose**. Inquérito em 100 famílias de uma área da cidade de São Paulo. São Paulo, SP: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1964. Originalmente apresentada como tese de Doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1963.

JONES, J. L.; HRUSZON-MORAN, D.; WILSON, M. Toxoplasma gondii infection in the United States, 1999-2000. **Emerging Infectious Diseases**, v. 9, n. 11, p. 1371-4, 2003.

KASPER, L. H. Infecção por Toxoplasma. In: HARRISON. **Medicina Interna**, 15. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2002, p. 1294-8.

KAWASAKI, M. L.; CARVALHO, P. N.; LUCAREVSCHI, B. R. Atenção à toxoplasmose durante a gestação em população carente do interior do Estado de São Paulo. **Pediatria**, São Paulo, v. 28, n. 4, p. 242-50, 2006.

KOMPALIC-CRISTO, A.; BRITTO, C.; FERNANDES, O. Diagnóstico molecular da toxoplasmose: revisão. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 41, n. 4, p. 229-35, ago. 2005.

LAGO, E. G. Teste de avididade de IgG anti-Toxoplasma gondii e programa de controle da toxoplasmose congênita. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 17, n. 2, p. 54-56, abr./ jun. 2007.

LAPPALAINEN, M.; HEDMAN, K. Serodiagnosis of toxoplasmosis. The impact of measurement of IgG avidity. **Annali dell'Istituto Superiore di Sanità**, Roma, v. 40, n. 1, p. 81-88, 2004.

LEÃO, P. R. D.; MEIRELLES – FILHO, J.; MEDEIROS, S. F. Toxoplasmose: Soroprevalência em Puérperas Atendidas pelo Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 8, 2004.

MALGORZATA, P.; ESKILD, P.; ZBIGNIEW, S. P.; JERZY, S. 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. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, United States, v. 19, p. 30-36, 2000.

MEIRELLES, F. J. Toxoplasmose e gravidez: inquérito sorológico em gestantes e seus recém-nascidos na Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro. **Jornal Brasileiro de Ginecologia**, Rio de Janeiro, v. 95, p. 393-401, 1985;

MELAMED, J.; DORNELLES, F.; ECKERT, G. U. Alterações tomográficas cerebrais em crianças com lesões oculares por toxoplasmose congênita. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 6, n. 77, p. 475-80, 2001.

METS, M. B.; HOLFELS, E.; BOYER, K. M.; et al. Manifestações oculares da Toxoplasmose congênita. **American Journal of Ophthalmology**, v. 9, p. 32-33, 1996.

MONTOYA J. G.; LIESENFELD O.; KINNEY S.; PRESS C.; REMINGTON J. S. VIDAS test for avidity of *Toxoplasma gondii*-specific immunoglobulin G for confirmatory testing of pregnant women. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 40, p. 2504-2508, 2002.

MORON, A. F.; CARVALHO, F. H. C.; SANTANA, R. M. Toxoplasmose. In: SCHOR, N. **Guia de Obstetrícia**, 1. ed. São Paulo: Manole, 2003. p. 485-9.

NASCIMENTO, I.; CARVALHO, S.; CARDOZO, N.; et al. Estudo da prevalência de anticorpos anti-Toxoplasma gondii em mulheres grávidas no Estado da Bahia. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**. Disponível em: <http://www.ics.ufba.br/bioint_arq/toxoplasma.doc>. Acesso em 04 abr. 2004.

NASCIMENTO, M. D. S. B.; BEZERRA, J. M.; RIBEIRO, M. L. J.; OLIVEIRA, O. S.; MENDONÇA, J. R. Toxoplasmose na ilha de São Luís no Estado do Maranhão, Brasil. **Revista de Patologia Tropical**, Goiania, v. 12, p.287-293, 1983.

NÓBREGA, M. C.; MAGALHÃES, V.; ALBUQUERQUE, Y.; MAGALHÃES, C.; ARCOVERDE, C; CASTRO, C. Toxoplasmose em gestantes e em seus recém-nascidos, atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. **Revista Brasileira de Medicina** (Caderno Ginecologia e Obstetrícia), São Paulo, n. 56, p. 23-9, 1999.

PAWLOWSKI, Z. S.; GROMADECKA-SUTKIEWICZ, M.; SKOMMER, J. et al. Impact of health education on knowledge and prevention behavior for congenital toxoplasmosis: the experience in Poznan, Poland. **Health Education Research**, n. 4, v. 16, p. 493-502, 2001.

PELLOUX, H.; BRUN, G. E.; VERNET, S. G.; et al. Determination of anti-Toxoplasma gondii immunoglobulin G avidity: adaptation to the Vidas system (bioMérieux). **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, n. 32, p.69-73, 1998.

REED, M. D.; BLUMER, J. L Pharmacologic, Treatment of the Fetus. In: FANAROFF, A. A.; MARTIN R. J. Neonatal-Perinatal Medicine. **Diseases of the Fetus and infant 1**. Mosby Year Book. p. 157-185, 1997.

REICHE, E. M.; MORIMOTO, H. K.; FARIAS G. N. 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 Paraná. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 33, p. 519-27, 2000.

REIS, M. M.; TESSARO, M. M.; D'AZEVEDO, P. A. Toxoplasma-IgM AND IgG-avidity in single from areas with a high infection rate can determine the risk of mother-to-child transmission. **Revista do Instituto Medicina Tropical**, São Paulo, v. 48, n. 2, p. 93-98, mar./apr. 2006.

REMYINGTON, J. S.; THULLIEZ, P.; MONTOYA, J. G. Recent Developments for Diagnosis of Toxoplasmosis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 42, p. 941-945, 2004.

REMYINGTON, J. S.; DESMONTS, G. Toxoplasmosis. In: REMINGTON, J. S.; KLEIN, J. O. **Infectious diseases of the fetus and newborn infant**. 4. ed. Philadelphia: W.B.; Saunders, 1995, p. 89-195.

ROBERTS, F.; BOYER, K.; MCLEOD, R. Toxoplasmosis. In: KATZ, S.; GERSHON, A.; HOTEZ P. **Krugman's infectious diseases of children**. St. Louis, Missouri: Mosby Year Book, 1998, p. 539-550.

ROMAND, S.; WALLON, M.; FRANCK, J.; THULLIEZ, P.; PEYRON, F.; DUMON, H. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. **Obstetrics and Gynecology**, Hagerstown, v. 97, p. 296-300, 2001.

RORMAN, E.; ZAMIR, C. S.; RILKIS, I.; BEM-DAVID, H. Congenital toxoplasmosis – prenatal aspects of *Toxoplasma gondii* infection. **Reproductive Toxicology** 21, p. 458-472, 2006.

SÁFADI, M. A. P.; FARHAT, C. K. Toxoplasmose. In: FARHAT, C. K.; CARVALHO, E. S.; CARVALHO, L. H.; SUCCI, R. C. **Infectologia Pediátrica**. São Paulo: Editora Atheneu, 1998. p. 612-619.

SÁFADI, M. A. P. Toxoplasmose. In: PERRONE, H. C.; GUTIERREZ, M. T. **Pediatria-Diagnóstico e terapêutica**. São Paulo: Robe Editorial, 1998. p. 176-181.

SANTANA, R. M.; ANDRADE, F. M.; MORON, A. F. Infecções torch e gravidez. In: PRADO, F. C. **Atualização terapêutica**. 21. ed. São Paulo: Artes Médicas; 2003. p. 1111-2.

SILVEIRA, C.; BELFORT, R. J.; BURNIER, M. J.; NUSSENBLATT, R. Acquired toxoplasmic infection as the cause of toxoplasmic retinochoroiditis in families. **American Journal of Ophthalmology**, New York, v. 106, p. 362-364, 1988.

SOLI, A. S. V. Toxoplasmose: condutas práticas. **A folha médica**, v. 103, p.155-160. 1991.

SOUZA, N. C.; BOTELHO, C. A. O.; HOMER, M. R. Retrospective study of a pioneer antenatal screening program with 8,477 pregnant women in Brazil. **Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology**, Montréal, v. 31, n. 3, p. 217-20, 2004.

SPALDING, S. M.; AMENDOEIRA, M. R.; RIBEIRO, L. C.; et al. Estudo prospectivo de gestantes e seus bebês com risco de transmissão de toxoplasmose congênita em município do Rio Grande do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 36, p. 483-91, 2003.

SPALDING, S. M.; AMENDOEIRA, M. R.; KLEIN, C. H.; RIBEIRO, L. C. Serological screening and toxoplasmosis exposure factors among pregnant women in South of Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira Medicina Tropical**, Uberaba, v.38, n. 2, p. 173-177, mar./abr. 2005.

TAKAHASHI, E. E.; ROSSI, C. L. Use of three immunological techniques for the detection of toxoplasma sp IgA antibodies in acute toxoplasmosis. **Journal of Clinical Pathology**, v. 47, p. 1101-1104, 1994.

VARELLA, I. S.; WAGNER, M. B.; DARELA, A. C.; NUNES, L. M.; MULLER, R. W. Prevalência de soropositividade para toxoplasmose em gestantes. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 1, p. 69-74, 2003.

VERONESI, R. **Tratado de Infectologia**. 2ª Ed. São Paulo: Editora Atheneu, p. 204-217. 2002.

VIDIGAL, P. V. T.; SANTOS, D. V. V.; CASTRO, F. C.; COUTO, J. C. F.; VITOR, R. W. A.; FILHO, G. B. Prenatal toxoplasmosis diagnosis from amniotic fluid by PCR. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 35, n. 1, p. 1-6, jan./fev. 2002.

VILLENA, I.; QUEREUX, C.; PINON, J. M. Congenital toxoplasmosis: value of prenatal treatment with pyrimethamine-sulfadoxine combination. **Prenatal Diagnosis**, v. 18, n 7, p. 754 – 756, 1998.

WOLF, A.; COWEN, D.; PAIGE, H.B. 1939. Human toxoplasmosis: occurrence in infants as an encephalomyelitis. Verification by transmission to animals. **Science**, v. 89, p. 226-227.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Formulário para Avaliação de Dados Clínicos da Gestante e do Recém-Nascido

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

DEPARTAMENTO DE GINECO-OBSTETRÍCIA

FACULDADE DE MEDICINA – FAMED

Toxoplasmose Congênita – Ficha de Investigação Clínica Dados da Gestação

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Idade: _____ Data de

Nasc.: _____

Etnia () Amarela () Branco () Negro () Pardo Escolaridade: () A () 1º I () 1º C () 2º I () 2º C () 3º I () 3º C

Estado Civil: () solteira () amasiada () casada () separada

Religião: () católica () espírita () evangélica: _____

Profissão atual: _____ Naturalidade: _____

UF: _____

Procedência: _____ UF: _____

ANAMNESE:

Gesta: _____ Para: _____ Aborto: _____ Vacinou Rubéola gestante () S () N

Nascidos Vivos: _____ > 4.000g _____ < 2.500g _____ DUM:

_____ USG (1ª ou mais precoce): _____ sem em __/__/__. Data do início do Pré-

Natal: __/__/__ com: _____ sem gestação

Nº de consultas pré-natal: _____ Nº de US realizados: _____

Patologia Obstétrica associada? S() N () Qual (is)?

Patologia Clínica associada? S() N () Qual (is)?

Patologia Fetal associada? S() N () Qual (is)?

DOENÇA MATERNA ASSOCIADA

Marcar 1 patologia por protocolo

() Sífilis () Toxoplasmose () Rubéola () HBV () HCV () CMV () HTLV () Doença de Chagas () Herpes () HIV () PKU

IG do diagnóstico da Infecção: _____ semanas. Data da coleta do resultado positivo: ___/___/___

Intervalo entre o diagnóstico da infecção e consulta no serviço de referência (em dias):

Não veio ao serviço de referência (). Motivo:

Epidemiologia Positiva para a infecção diagnosticada? () S N () Citar pelo menos três (Contatos, hábitos, moradia, procedência, transfusões, uso de drogas, etc.)

PARTO E RN:

Tipo: () PN () PC () PF Sexo do RN: () M () F Data Nascimento: ___/___/___

Local: Hospital: _____ Cidade: _____ MS

Apgar: 1º minuto= _____ 5º minuto= _____

Nascido: () à termo () pré-termo () pós-termo Peso ao nascer: _____ g. Comprimento: _____ cm. Malformação? S () N () Se não nasceu: PDP, segundo USG = ___/___/___; segundo DUM= ___/___/___

ACOMPANHAMENTO RN:

Sorologia RN ao nascimento (data, resultado e patologia): ___/___/___ Patologia: () Sífilis () Toxoplasmose () Rubéola () HBV () HCV () CMV () HTLV () Doença de Chagas () Herpes () HIV () PKU Resultado: IgG () IgM () PCR ()

Rn está em acompanhamento com DIP infantil? S () N (). Se sim, cidade: _____

Serviço: _____

Usando ou usou medicação? S () N () Qual? _____

Últimas 3 sorologias RN após Nascimento: ___/___/___ IgG () IgM () PCR ()
___/___/___ IgG () IgM () PCR () ___/___/___ IgG () IgM () PCR ()

Fez outros exames complementares na investigação da infecção? S () N () Qual (is)?

Apresentou malformações? Quais?

TRATAMENTO MATERNO PRÉ-NATAL

Não

Sim. Se sim, marcar de acordo com a patologia investigada:

TOXOPLASMOSE

Início do Tratamento: ____/____/____

IgM: ____ IgG: ____ PCR LA Pos () Neg ()

valor da avidéz da IgG= ____%

IgM + e PCR - = espiramicina 3g/dia ou 9 mUI/dia. (2 comp.8/8h)

IgM + e PCR + = espiramicina por 3 semanas, alternando com 3 semanas de Sulfadiazina 3g/d, píremetamina 50 mg/d e ácido fólico 10 mg/d

Tempo total de tratamento regular (em semanas): _____

Uso regular medicação? S () N () Se não, motivo: _____

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA GESTANTES

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - GESTANTES

Você está sendo convidada a participar em uma pesquisa. Você precisa decidir se quer participar ou não. Por favor, não se apresse em tomar a decisão. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável pelo estudo qualquer dúvida que você tiver. Este estudo está sendo conduzido pelo Pós-graduando Virgílio Gonçalves de Souza Júnior (Médico Pediatra).

Porque o estudo está sendo feito?

A finalidade deste estudo é estabelecer a frequência de toxoplasmose aguda em gestantes e a frequência de transmissão desta doença da mãe para o filho e sua evolução clínica na criança. Um outro propósito é estudar a relação entre os testes materno-fetais utilizados para este diagnóstico.

Quem participará deste estudo? Quais são os meus requisitos?

Poderão participar deste estudo, gestantes atendidas pelo Programa de Proteção à Gestante de Mato Grosso do Sul (PPG – MS), em que foi constatada toxoplasmose aguda através de exames laboratoriais e que estão sendo atendidas no Ambulatório de Infecções na Gestação do Departamento de Gineco-obstetrícia da Faculdade de Medicina (FAMED) da UFMS e seus filhos com diagnóstico de Toxoplasmose atendidos no Ambulatório de Pediatria do Complexo de Atendimento Multidisciplinar de Saúde (CAMS – APAE) ou em outros ambulatórios especializados da rede pública.

Quem não pode ou não deve participar deste estudo?

Gestantes menores de idade e crianças sem a autorização de pais ou responsáveis e pessoas que não atendam a critérios técnicos estipulados pelo pesquisador.

O que serei solicitado a fazer?

Você será requisitada para a coleta de material biológico como sangue e líquido amniótico através de amniocentese (esclarecimento em anexo). Você e o feto serão avaliados quanto à presença ou não de toxoplasmose aguda.

O que se sabe sobre este assunto?

A toxoplasmose é uma doença infecciosa, transmitida pelo contato direto com animais (cães e gatos) contaminados pelo microorganismo *Toxoplasma gondii*.

Caso a gestante se contamine em um período próximo ao início ou durante a gravidez, o feto correrá o risco de sofrer malformações e até mesmo morte e aborto. Com o diagnóstico realizado, o mais cedo possível poderá ser iniciado o tratamento para a mãe e o feto, reduzindo as chances de transmissão do *Toxoplasma gondii* e diminuindo as complicações para o futuro bebê. A criança com diagnósticos de Toxoplasmose deve receber o tratamento logo após a confirmação até 1 ano de duração.

Quanto tempo estarei no estudo?

Durante todo o período da gestação e após o nascimento do bebê até ele completar 1 ano de idade.

Quantas outras pessoas estarão participando deste estudo?

Todas as gestantes e crianças com toxoplasmose aguda que consentirem com o estudo.

Que prejuízos (ou eventos adversos) podem acontecer comigo se eu participar deste estudo?

Você poderá sentir dor no local da picada da agulha (conforme é esclarecido no termo de consentimento pós – informado de Amniocentese), no caso de ser submetida a tal procedimento.

Que benefício eu posso esperar?

Você receberá tratamento médico-hospitalar completo para a toxoplasmose materna, e no caso do seu bebê estar contaminado, você também receberá o tratamento durante toda a gravidez de forma a diminuir a chance de complicações no período após o nascimento.

Você fará gratuitamente todos os exames necessários para o diagnóstico de toxoplasmose durante a gravidez.

Você terá assistência ao parto, garantida de forma gratuita, na maternidade do Hospital Universitário da UFMS.

Você também terá o atendimento pediátrico garantido para o futuro bebê, no ambulatório de Pediatria da UFMS.

Quem poderá ver os meus registros / respostas e saber que eu estou participando do estudo?

Se você concordar em participar do estudo, seu nome e identidade serão mantidos em segredo. A menos que requerido por lei, somente o pesquisador (seu médico ou outro profissional) a equipe do estudo, Comitê de Ética independente e inspetores de agências

regulamentadoras do governo (quando necessário) terão acesso a suas informações para verificar as informações do estudo.

Eu serei informada do surgimento de informações significativas sobre o assunto da pesquisa?

Sim, você será informada periodicamente de qualquer nova informação que possa modificar a sua vontade em continuar participando do estudo. Você terá atendida regularmente no pré-natal do Ambulatório de Infecções na Gestação da UFMS, sendo sempre a sua próxima consulta agendada no final da última consulta realizada, até o final da gestação.

Quem devo chamar se tiver qualquer dúvida ou algum problema?

Para perguntas ou problemas referentes ao estudo ligue para o Departamento de Gineco-obstetrícia do Hospital Universitário (fone: 3345-3207) e fale com o Professor Doutor Ernesto Figueiró-Filho ou ao pós-graduando Virgílio Gonçalves de Souza Júnior (fone: 9202-4660 / 3321-7444). Para perguntas sobre seus direitos como participante no estudo, chame o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFMS, no telefone 3387-3093 - Ramal 2299.

Eu posso recusar a participar ou pedir para sair do estudo?

Sua participação no estudo é voluntária. Você pode escolher não fazer parte do estudo, ou pode desistir a qualquer momento. Você não perderá qualquer benefício ao qual você tem direito. Se você desistir do estudo, você pode receber o tratamento padrão para a sua condição. Você não será proibida de participar de novos estudos. Você poderá ser solicitada a sair do estudo se não cumprir os procedimentos previstos ou atender as exigências estipuladas. Você receberá uma via assinada deste termo de consentimento.

Declaro que li e entendi este formulário de consentimento e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas e que sou voluntária a tomar parte neste estudo.

Assinatura da Voluntária

Data: ____/____/____

Endereço: _____

Telefone: _____

Assinatura do pesquisador

Data ____/____/____

APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - CRIANÇA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - CRIANÇA

Seu filho está sendo convidado a participar em uma pesquisa. Você precisa decidir se quer participar ou não. Por favor, não se apresse em tomar a decisão. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável pelo estudo qualquer dúvida que você tiver. Este estudo está sendo conduzido pelo pós-graduando Virgílio Gonçalves de Souza Júnior (Médico Pediatra).

Porque o estudo está sendo feito?

A finalidade deste estudo é estabelecer a frequência de toxoplasmose aguda em gestantes e a frequência de transmissão desta doença da mãe para o filho e sua evolução clínica na criança. Um outro propósito é estudar a relação entre os testes materno-fetais utilizados para este diagnóstico.

Quem participará deste estudo? Quais são os meus requisitos?

Poderão participar deste estudo, gestantes atendidas pelo Programa de Proteção à Gestante de Mato Grosso do Sul (PPG – MS), em que foi constatada toxoplasmose aguda através de exames laboratoriais e que estão sendo atendidas no Ambulatório de Infecções na Gestação do Departamento de Gineco-obstetrícia da Faculdade de Medicina (FAMED) da UFMS e seus filhos com diagnóstico de Toxoplasmose atendidos no Ambulatório de Pediatria do Complexo de Atendimento Multidisciplinar de Saúde (CAMS – APAE) ou em outros ambulatórios especializados da rede pública.

Quem não pode ou não deve participar deste estudo?

Gestantes menores de idade sem a autorização de pais ou responsáveis e pessoas que não atendam a critérios técnicos estipulados pelo pesquisador.

O que serei solicitado a fazer?

Você será requisitado para a coleta de material biológico como sangue e líquido amniótico através de amniocentese (esclarecimento em anexo). Você e o feto serão avaliados quanto a presença ou não de toxoplasmose aguda.

O que se sabe sobre este assunto?

A toxoplasmose é uma doença infecciosa, transmitida pelo contato direto com animais (cães e gatos) contaminados pelo microorganismo *Toxoplasma gondii*.

Caso a gestante se contamine em um período próximo ao início ou durante a gravidez, o feto correrá o risco de sofrer malformações e até mesmo morte e aborto. Com o diagnóstico

realizado, o mais cedo possível poderá ser iniciado o tratamento para a mãe e o feto, reduzindo as chances de transmissão do *Toxoplasma gondii* e diminuindo as complicações para o futuro bebê. A criança com diagnósticos de Toxoplasmose deve receber o tratamento logo após a confirmação até 1 ano de duração.

Quanto tempo estarei no estudo?

Durante todo o período da gestação e após o nascimento do bebê até ele completar 1 ano de idade.

Quantas outras pessoas estarão participando deste estudo?

Todas as gestantes e crianças com toxoplasmose aguda que consentirem com o estudo.

Que prejuízos (ou eventos adversos) podem acontecer com meu filho se ele participar deste estudo?

Ele poderá sentir dor no local da picada da agulha a exames de sangue.

Que benefício eu posso esperar para meu filho?

Seu filho receberá tratamento médico-hospitalar completo para a toxoplasmose. Ele fará gratuitamente todos os exames sorológicos necessários para o diagnóstico de toxoplasmose.

Seu filho também terá o atendimento pediátrico garantido no ambulatório de Pediatria do CAMS.

Quem poderá ver os registros de meu filho e saber que ele está participando do estudo?

Se você concordar em participar do estudo, seu nome e identidade serão mantidos em segredo. A menos que requerido por lei, somente o pesquisador (seu médico ou outro profissional) a equipe do estudo, Comitê de Ética independente e inspetores de agências regulamentadoras do governo (quando necessário) terão acesso a suas informações para verificar as informações do estudo.

Eu serei informada do surgimento de informações significativas sobre o assunto da pesquisa?

Sim, você será informada periodicamente de qualquer nova informação que possa modificar a sua vontade em continuar participando do estudo.

Quem devo chamar se tiver qualquer dúvida ou algum problema?

Para perguntas ou problemas referentes ao estudo ligue para o Departamento de Gineco-obstetrícia do Hospital Universitário (fone: 3345-3207) e fale com o Professor Doutor Ernesto Figueiró-Filho ou ao pós-graduando Virgílio Gonçalves de Souza Júnior (fone: 9202-4660 /

3321-7444). Para perguntas sobre seus direitos como participante no estudo, chame o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFMS, no telefone 3387-3093 - Ramal 2299.

Eu posso recusar a participar ou pedir para sair do estudo?

A participação de seu filho no estudo é voluntária. Você pode escolher não fazer parte do estudo, ou pode desistir a qualquer momento. Seu filho não perderá qualquer benefício ao qual você tem direito. Se você desistir do estudo, seu filho pode receber o tratamento padrão para a sua condição. Você não será proibida de participar de novos estudos. Você poderá ser solicitada a sair do estudo se não cumprir os procedimentos previstos ou atender as exigências estipuladas. Você receberá uma via assinada deste termo de consentimento.

Declaro que li e entendi este formulário de consentimento e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas e que autorizo meu filho a tomar parte neste estudo.

Assinatura dos Pais

Data: ____/____/____

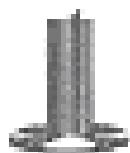
Endereço: _____

Telefone: _____

Assinatura do pesquisador

Data ____/____/____

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa - UFMS



Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Comitê de Ética em Pesquisa /CEP/UFMS



Carta de Aprovação

A minha assinatura neste documento, atesta que o protocolo nº 843 do Pesquisador Ernesto Antônio Figueiredo Filho intitulado "Frequência das infecções pelo HTV-1, Rubéola, Sífilis, Toxoplasmose, Citomegalovírus, Herpes simples, Hepatite B, Hepatite C, Doença de Chagas e HTLV 1/II em gestantes do Estado de Mato Grosso do Sul e suas associações à carga viral materna", e o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram revistos por este comitê e aprovados em reunião Extraordinária no dia 20 de novembro de 2006, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.

Prof. Cláudio Aparecido Martins

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS

Campo Grande, 21 de novembro de 2006.

ANEXO B – Parecer da Comissão de Pesquisa da Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COORDENADORIA DE PESQUISA

PARECER DA COMISSÃO DE PESQUISA

Número: 566/07

Data 26/09/2007

De: Chefe da Coordenadoria de Pesquisa - CPq/PROPP

De: Presidente da Comissão de Pesquisa - CP/PROPP

Para: Prof ERNESTO A. FIGUEIRÓ FILHO

Depto DGO/FAMED

Orientador:

Projeto n°: 2006/0042

Período de execução: Início:

Término:

Título do Projeto:

TOXOPLASMOSE AGUDA: ESTUDO DA FREQUÊNCIA, TAXA DE TRANSMISSÃO VERTICAL E RELAÇÃO ENTRE OS TESTES DIAGNÓSTICOS MATERNO-FETAIS EM GESTANTES.

SUBMETER PROJETO AO COMITÊ DE ÉTICA Humanos Animais CTBIO

APROVADO PRORROGADO INTERROMPIDO CANCELADO CONCLUÍDO

REFORMULAR DESFAVORÁVEL CADASTRADO

Observação:

Em função da apresentação do Relatório Final, a Comissão de Pesquisa considera o presente projeto concluído.


Prof. Dr.ª Célia Maria da Silva Oliveira
Pró-Reitora de Pesquisa e Pós-Graduação


Prof. Dr.ª Marize Tepezinha L. P. Peres
Chefe da Coordenadoria de Pesquisa/PROPP