

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**OCORRÊNCIA DE TRANSMISSÃO VERTICAL DE
TOXOPLASMOSE CONFORME A REALIZAÇÃO DE
TRATAMENTO MATERNO E CARACTERÍSTICAS
SOROLÓGICAS DA GESTANTE**

JULIANA DE OLIVEIRA

Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker

Porto Alegre, agosto de 2013.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**OCORRÊNCIA DE TRANSMISSÃO VERTICAL DE
TOXOPLASMOSE CONFORME A REALIZAÇÃO DE
TRATAMENTO MATERNO E CARACTERÍSTICAS
SOROLÓGICAS DA GESTANTE**

JULIANA DE OLIVEIRA

Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil,

2013

CIP - Catalogação na Publicação

DE OLIVEIRA, JULIANA
OCORRÊNCIA DE TRANSMISSÃO VERTICAL DE
TOXOPLASMOSE CONFORME A REALIZAÇÃO DE TRATAMENTO
MATERNO E CARACTERÍSTICAS SOROLÓGICAS DA GESTANTE /
JULIANA DE OLIVEIRA. -- 2013.
95 f.

Orientador: RICARDO DE SOUZA KUCHENBECKER.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-
RS, 2013.

1. TOXOPLASMOSE NA GESTAÇÃO. 2. TOXOPLASMOSE
CONGÊNITA. 3. RASTREAMENTO PRÉ-NATAL. I. DE SOUZA
KUCHENBECKER, RICARDO, orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Mário Bernardes Wagner, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. José Geraldo Lopes Ramos, Programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dra. Eleonor Gastal Lago, Faculdade de Medicina
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu pai, Odoni Lóris Pereira de Oliveira, brilhante pesquisador das ciências agrônômicas, que através de seu exemplo de 40 anos dedicados à pesquisa me inspirou a seguir o caminho das novas descobertas.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Ricardo Kuchenbecker, minha admiração pela versatilidade como professor, médico e pesquisador e por sua habilidade e competência em orientar, ensinar e coordenar projetos, com visão de futuro.

À Dra. Ivana Varela por disponibilizar seus dados, seu grande conhecimento, seu tempo, sua paciência e amizade.

Aos membros da banca examinadora, Dra. Eleonor Gastal Lago, Dr. José Geraldo Lopes Ramos e Dr. Mário Bernardes Wagner, pela presteza com que aceitaram compor esta banca e por suas importantes contribuições ao trabalho.

À Mara Liane Rieck Silveira, coordenadora do setor de imunologia do laboratório de análises clínicas do Hospital Nossa Senhora da Conceição.

A todos os funcionários do Núcleo de Epidemiologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC), em especial à Sra. Ângela por seu trabalho na localização dos pacientes faltantes e na marcação do retorno destes ao ambulatório e à Sra. Cândida pelo apoio na solicitação dos prontuários.

À Sra. Marilse, do SAME do HNSC pela localização dos prontuários.

Ao Fabiano, meu marido, pela paciência e apoio incondicionais.

Aos meus pais e irmãos, em especial à Cláudia pela ajuda na revisão do banco de dados.

SUMÁRIO

Abreviaturas e siglas - 7

Resumo - 9

Abstract - 11

APRESENTAÇÃO - 13

INTRODUÇÃO - 14

REVISÃO DA LITERATURA - 16

O organismo e seu ciclo de vida - 16

Transmissão ao homem - 17

Toxoplasmose clínica - 20

Riscos de transmissão materno-fetal - 25

Métodos diagnósticos na gestante e no feto - 28

Definição de caso de toxoplasmose aguda na gestação e toxoplasmose congênita - 35

Tratamento da toxoplasmose na gestação - 38

Tratamento pós-natal da toxoplasmose congênita - 40

Rastreamento da toxoplasmose na gestação - 44

Toxoplasmose em gestantes e congênita no Brasil - 46

OBJETIVOS - 53

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS - 56

ARTIGO - 64

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS - 94

ANEXOS - 96

ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS: Síndrome da imunodeficiência humana adquirida

Ampl.: amplitude

CLIA: Chemiluminescence immunoassay

DP: Desvio padrão

DS: duplo sanduíche

ELFA: Enzyme linked fluorescent assay

ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay

ERNCT: European Research Network on Congenital Toxoplasmosis

EUA: Estados Unidos da América

GHC: Grupo Hospitalar Conceição

HIV: Vírus da imunodeficiência humana

HNSC: Hospital Nossa Senhora da Conceição

IC: Intervalo de confiança

IFA: Imunofluorescência indireta

IgA: imunoglobulina A

IgE: imunoglobulina E

IgG: imunoglobulina G

IgM: imunoglobulina M

ISAGA: Immunosorbent agglutination assay

MEIA: Microparticle enzyme immunoassay

NCCCTS: National Collaborative Chicago-based Congenital Toxoplasmosis Study

OR: odds ratio

PCR: Polymerase chain reaction

QI: Quociente de inteligência

RN: recém-nascido

RR: risco relativo

SYROCOT: Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis study group

T. gondii: Toxoplasma gondii

TTV: taxa de transmissão vertical

UI/mL: Unidades internacionais por mililitro

α : erro alfa

β : erro beta

μ : Média

°C: graus Celsius

RESUMO

A toxoplasmose congênita é causa de importante morbidade nos pacientes acometidos, sendo transmitida pela mãe agudamente infectada durante a gestação ao seu feto. A transmissão vertical é mais frequente quanto mais tardiamente durante a gestação a mãe houver sido contaminada. De maneira inversa, a gravidade da doença para o concepto infectado é pior quando a infecção materna ocorre no início da gestação.

A efetividade do tratamento da gestante é controversa, assim como a do rastreamento universal da infecção durante o pré-natal. Não há evidências inequívocas de que o tratamento da gestante previna a infecção fetal e por este motivo, recomendam-se cuidadosos estudos em regiões onde o rastreamento pré-natal ainda não seja aplicado.

A detecção de IgM para toxoplasmose por método de captura e o teste de avidéz de IgG tem importante papel, respectivamente, no aumento da especificidade diagnóstica e na determinação do momento em que ocorre a infecção materna quando não é possível detectar a soroconversão.

Algumas cidades brasileiras sistematizaram o rastreamento pré-natal da toxoplasmose, como é o caso de Porto Alegre. Entretanto, há carência de dados sobre a efetividade deste rastreamento, considerando as peculiaridades do protocolo aplicado, da prevalência local da doença e pela ausência de monitoramento como agravo de notificação compulsória.

O presente trabalho apresenta os resultados de uma coorte resultante de dez anos de rastreamento para toxoplasmose aguda na gestação. Verificou-se que entre as gestantes com suspeita de toxoplasmose aguda na gestação atendidas nas maternidades de dois grandes hospitais públicos de Porto Alegre, 90,4% foram rastreadas para

toxoplasmose na gestação. O momento em que as gestantes chegaram ao pré-natal de alto risco foi medido através do momento em que realizaram IgM captura no serviço de referência, o que ocorreu em 57,1% dos casos, no terceiro trimestre. Entre as gestantes rastreadas no pré-natal, 60,1% realizaram tratamento. A taxa de transmissão vertical global de toxoplasmose foi de 17,1% (IC 95%=12-23%). Gestantes não tratadas apresentaram quase três vezes o risco de transmissão da infecção ao feto em relação às gestantes tratadas (RR = 2,82; IC95%=1,38–5,79; $P = 0,005$). A duração do tratamento foi significativamente maior entre as mães que tiveram bebês não infectados ($P=0,009$). Nenhum caso de transmissão vertical foi observado entre as mães que tinham alta avidéz de IgG, independente da idade gestacional no momento do exame.

Este trabalho fornece dados locais sobre taxas de transmissão vertical entre gestantes tratadas e não tratadas para futuras avaliações de custo-efetividade. Além disso, os dados sugerem que o tratamento materno tem efeito protetor para o feto.

ABSTRACT

Congenital toxoplasmosis is an important cause of morbidity to the affected patients, being transmitted by the acutely infected mother to her fetus. Mother-to-child transmission is more frequent the later during the course of pregnancy the mother has been infected. Inversely, the disease is worse in severity to the infected child when maternal infection occurs early in pregnancy.

The effectiveness of maternal treatment is controversial, as is the effectiveness of universal prenatal screening for toxoplasmosis. Countries with high prevalence of the disease carry out prenatal screening. However, because there are no unequivocal evidences that the treatment of the pregnant women prevents fetal infection, in countries where screening or treatment is not routine, these technologies should not be introduced outside the context of a carefully controlled trial.

Detection of specific IgM antibodies by capture methodology and the avidity test for IgG have an important role, respectively, on increasing diagnosis specificity and on determining the moment of maternal infection when it is not possible to detect maternal seroconversion, since avidity test is performed until 16 weeks of pregnancy.

Some Brazilian cities have systematized prenatal screening for toxoplasmosis, as it happens in Porto Alegre. However, there is lack of information on the effectiveness of this screening, considering the peculiarities of the applied protocol, the local prevalence of the disease and the absence of compulsory notification of the infection.

This paper presents the findings of a cohort, which resulted from ten years of screening for acute toxoplasmosis in pregnancy. Among pregnant women with suspected acute toxoplasmosis attended in the maternity facilities of two large public hospitals in Porto Alegre, 90,4% had been tested for this infection during prenatal

assistance. The arrival timing of the patients to the reference service was measured by the moment they had IgM-capture performed in this service, what happened in 57,1% of cases in the third trimester of pregnancy. Among the pregnant women that were screened during prenatal assistance, 60,1% were treated for toxoplasmosis during pregnancy. The global mother-to-child transmission rate was 17,1%. Untreated mothers presented nearly three times the risk of mother-to-child transmission when compared to treated mothers (RR = 2,82; CI 95%=1,38–5,79; $P = 0,005$). The length of maternal treatment was significantly higher among mothers who gave birth to uninfected children ($P=0,009$). No mother-to-child transmission was reported among mothers with high IgG avidity, regardless of gestational age at performing the test.

This paper provides local data on mother-to-child transmission rates among treated and untreated pregnant women, which are helpful for further cost-effectiveness evaluations. Furthermore, data suggest a protective effect of maternal treatment to the fetus.

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Ocorrência de transmissão vertical de toxoplasmose conforme a realização de tratamento materno e a idade gestacional na detecção da infecção materna”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 02 de outubro de 2013. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio estão apresentados nos anexos.

INTRODUÇÃO

Toxoplasmose é a doença clínica ou patológica causada pelo *Toxoplasma gondii*, enquanto infecção pelo *T. gondii* é definida como uma infecção primária que usualmente é assintomática ou, ainda, como a identificação da persistência do parasita nos tecidos (Remington *et al.* 2011). O *T. gondii* é considerado um dos parasitas mais bem sucedidos do mundo, pois sua distribuição é universal, estando presente nos polos gelados e nos desertos quentes, em centros urbanos, zonas rurais e em ilhas isoladas. Estima-se que um terço da população mundial humana esteja infectada por este parasita (Gilot-Fromont *et al.* 2012).

A infecção adquirida traz poucas consequências para indivíduos imunocompetentes e, em geral, apresenta-se de forma assintomática ou oligossintomática. A resolução costuma ocorrer em algumas semanas ou meses, raramente persistindo por anos (Ho-Yen 1993, Montoya & Liesenfeld. 2004).

O termo toxoplasmose congênita, segundo Remington, refere-se aos casos em que há sinais da doença relacionados à infecção congênita, enquanto que a infecção subclínica é denominada por esse autor de infecção congênita por *T. gondii* (Remington *et al.* 2011). Estas ocorrem por transmissão do parasita da gestante para o feto através da placenta (Montoya & Liesenfeld 2004), o que ocorre apenas – com raras exceções – se a mãe for infectada pela primeira vez durante a gestação (Desmonts & Couvreur 1974a) e representa um sério problema, devido à gravidade das potenciais manifestações clínicas no concepto infectado, podendo levar a abortamento, morte fetal ou incapacidade permanente. A transmissão do *T. gondii* da mãe para o feto é mais frequente quanto mais próximo ao parto a mãe houver adquirido a infecção. Inversamente, o quadro clínico no feto infectado é mais grave quanto mais

precocemente na gestação a mãe tiver sido infectada (Dunn *et al.* 1999). Entretanto, na prática clínica, a determinação do momento da contaminação materna é um desafio, assim como o diagnóstico da infecção congênita, já que em muitos casos o recém-nascido não apresenta sinais clínicos da doença (Remington *et al.* 2011).

A melhor forma de diagnóstico e tratamento da toxoplasmose congênita é assunto de investigação e controvérsia em todo o mundo. Também não existe consenso sobre o rastreamento das gestantes para toxoplasmose e as políticas de saúde pública diferem muito de acordo com cada país ou região.

O presente trabalho propõe-se a fornecer dados de transmissão vertical de toxoplasmose congênita dentro do contexto do protocolo local de rastreamento e tratamento das gestantes para essa infecção, com o objetivo de contribuir para a tomada de futuras decisões clínicas.

REVISÃO DA LITERATURA

O organismo e seu ciclo de vida

O *Toxoplasma gondii* é um parasita pertencente ao reino protista, filo Apicomplexa. Esse parasita é um coccídeo, intracelular obrigatório, que infecta naturalmente o homem, os animais selvagens e domésticos, inclusive pássaros. Os hospedeiros definitivos são os felídeos, pois só neles ocorre o ciclo sexuado do parasita (Fialho *et al.* 2009). Fora do intestino dos felinos, o parasita existe em três formas: oocisto, que forma esporozoítos infectantes; taquizoíto, que é uma forma proliferativa e cisto tecidual, que contém os cistozoítos ou bradizoítos (Remington *et al.* 2011, Gilot-Fromont *et al.* 2012).

Os felinos tornam-se infectados através da ingestão de oocistos do solo ou cistos teciduais presentes nos tecidos de suas presas, sejam roedores ou outras espécies (Fialho *et al.* 2009). No intestino delgado do hospedeiro definitivo, organismos viáveis são liberados, invadindo as células epiteliais, onde se desenvolve um ciclo assexuado, seguido de ciclo sexuado que resulta na formação de novos oocistos. Milhões de oocistos são eliminados pelos felinos através das fezes, retornando ao ambiente. Os oocistos não esporulados tornam-se esporulados após 1 a 21 dias da excreção (contendo os esporozoítos, forma infecciosa) (Remington *et al.* 2011, Gilot-Fromont *et al.* 2012).

Os taquizoítos são a forma encontrada na fase aguda da infecção, durante a qual são capazes de invadir todos os tipos de células de mamíferos. Necessitam do meio intracelular para sobreviverem e multiplicarem-se. Esta é a forma empregada nos testes sorológicos (p. ex. Sabin-Feldman *dye test*, imunofluorescência e testes de aglutinação). Através de endodigênese, formam-se as rosetas e, finalmente, os cistos. A formação dos cistos marca o início da fase crônica da infecção (Remington *et al.* 2011).

Os cistos teciduais são formados a partir das células do indivíduo infectado, são demonstráveis já nas primeiras semanas após a infecção e permanecem abrigando organismos viáveis por toda a vida do hospedeiro. Representam a infecção latente e a sua visualização em exame histológico não significa, necessariamente, infecção recente (Remington *et al.* 2011).

Transmissão ao homem

As formas de aquisição da infecção por *T. gondii* pelo homem pode ser, sumariamente, representada no seguinte quadro:

Quadro 1: Formas de transmissão do *Toxoplasma gondii* aos seres humanos

<p>Ingestão</p> <p><i>Dos oocistos</i></p> <ul style="list-style-type: none">No soloNa águaEm produtos da agricultura (frutas, legumes, verduras) <p><i>Dos cistos teciduais</i></p> <ul style="list-style-type: none">Produtos de origem animal (carne, frutos do mar)
<p>Outros meios (taquizoítos)</p> <ul style="list-style-type: none">Transmissão transplacentáriaTransfusão de sangue, órgãos e tecidosManipulação de espécimes biológicos em laboratório

A contaminação do homem pela ingestão do oocisto - forma presente apenas no intestino dos gatos e eliminada por estes animais – depende de exposição a ambiente

contaminado. Os oocistos são viáveis por anos em ambiente favorável (solo úmido e quente) e podem ser disseminados por movimentações do solo, de águas e pela microfauna. São inativados por temperaturas acima de 45 – 55° C, congelamento, ressecamento, ou tratamento com formalina, amônia ou tintura de iodo (Remington *et al.* 2011).

No Brasil, altas taxas de soroprevalência foram relatadas em crianças pequenas, que brincam na terra (Hill & Dubey 2002). Em Campos dos Goytacazes, estado do Rio de Janeiro, uma série de casos de toxoplasmose adquirida foi relacionada ao consumo de água não tratada, contaminada por oocistos (Bahia-Oliveira *et al.* 2003) e uma epidemia em Victoria, no Canadá, também foi associada a presença de oocistos eliminados por felinos selvagens na água dos reservatórios (Hill & Dubey 2002). Através do achado de que oocistos permanecem viáveis por até 8 semanas em framboesas e que também podem aderir aos mirtilos, demonstrou-se que vegetais mal higienizados são também responsáveis pela contaminação por esta forma do parasita (Remington *et al.* 2011).

A outra rota de transmissão do *T. gondii* através da ingestão do parasita é aquela em que ocorre a transmissão de formas assexuadas entre hospedeiros intermediários, membros da uma cadeia alimentar (Gilot-Fromont *et al.* 2012). Nesta rota, o predador torna-se infectado através do consumo da carne e vísceras de sua presa.

Seres humanos podem adquirir a infecção por *T. gondii* pela ingestão dos cistos teciduais, presentes na carne de animais com a forma crônica da infecção. Estudos em diversas localidades do mundo relatam isolamento de *T. gondii* do músculo de ovinos, bovinos e suínos (Remington *et al.* 2011). Outros estudos relatam casos isolados e pequenos surtos epidêmicos de toxoplasmose, relacionados a ingestão de carne crua ou pouco cozida (Kean *et al.* 1969, Choi *et al.* 1997).

Também existe relato de isolamento do parasita de músculo de galinhas (Jacobs & Melton 1966), entretanto, é improvável que a carne destes animais tenha importância significativa na transmissão da infecção ao homem, visto que a carne de galinha é geralmente bem cozida.

O leite *in natura* pode ser um veículo de transmissão do *T. gondii*. O organismo foi isolado do leite de diversas espécies infectadas experimental ou naturalmente, tais como cabras, ovelhas e vacas. Entretanto, o processo de pasteurização elimina todas as formas do parasita (Remington *et al.* 2011).

Moluscos marinhos e ostras também podem ser hospedeiros intermediários do *T. gondii* e representam fonte de contaminação para o homem, visto que são, frequentemente, consumidos crus (Remington *et al.* 2011, Gilot-Fromont *et al.* 2012).

Enquanto em algumas populações a principal fonte de contaminação para o ser humano são as carnes mal cozidas ou cruas (Gilot-Fromont *et al.* 2012, Cook *et al.* 2000, Etheredge & Frenkel 1995) em outras localizações geográficas a exposição ao ambiente contaminado por oocistos é a principal responsável pelas infecções por *T. gondii* (Remington *et al.* 2011), permanecendo aberta a discussão sobre a relativa importância de cada forma de contaminação para o homem. De qualquer forma, a ingestão do *T. gondii* é a principal fonte de infecção do ser humano por este parasita.

Outras formas de contaminação, menos frequentes, merecem considerações, como transfusão de sangue e órgãos e manipulação de material biológico, principalmente por haver sido demonstrado infecção aguda de gestantes por esses meios, estando contra-indicado a gestantes suscetíveis à infecção o trabalho com *T. gondii* em laboratório (Remington *et al.* 2011).

Toxoplasmose clínica

A toxoplasmose pode ser congênita ou adquirida durante a vida extrauterina.

Frenkel e Friedlander, em 1952, descreveram três estágios de infecção pelo *T. gondii*, contemplando a presença das diferentes formas do parasita durante o seu ciclo extra-intestinal, desde que o hospedeiro seja imunocompetente (Remington *et al.* 2011). A fase inicial, em que os parasitas estão na forma de taquizoítos, é a fase de parasitemia e infecção sistêmica. A segunda fase, descrita como subaguda, é na realidade, uma hipótese para explicar a patogênese das lesões observadas na toxoplasmose congênita. A última fase ocorre a partir do momento em que o hospedeiro desenvolveu uma resposta imune, com redução da parasitemia e dos taquizoítos nos tecidos, ocorrendo a presença de cistos teciduais, caracterizando a infecção latente ou crônica (Remington *et al.* 2011).

Em adultos (incluindo gestantes) e crianças imunocompetentes a infecção por *T. gondii* é, na maioria dos casos, assintomática. Em aproximadamente 10% dos casos, causa sintomatologia inespecífica e auto-limitada e não necessita de tratamento. A manifestação clínica mais frequente é linfadenopatia cervical ou occipital, não supurativa, geralmente discreta e de duração de aproximadamente 4-6 semanas. Uma forma da doença caracterizada por linfadenopatia crônica tem sido descrita, na qual pode haver flutuação do linfonodo aumentado durante meses. Muito infreqüentemente pode haver miocardite, polimiosite, pneumonite, hepatite ou encefalite. Em gestantes, a infecção é geralmente assintomática (Montoya & Liesenfeld 2004).

Quatro situações apresentam especial importância clínica no espectro da doença, os quais constituem problemas relevantes de saúde pública: toxoplasmose ocular, toxoplasmose em pacientes imunodeprimidos, toxoplasmose em gestantes e toxoplasmose congênita.

Toxoplasmose ocular

A toxoplasmose ocular pode ser encontrada na forma congênita ou adquirida da doença, como resultado da infecção aguda ou de reativação de infecção crônica (Montoya & Liesenfeld 2004). Desde o final da década de 1950 a retinocoroidite por toxoplasmose é reconhecida como a infecção mais comum de retina e como uma das principais causas de uveíte posterior, podendo levar à cegueira (Holland 2003).

Toxoplasmose em pacientes imunodeprimidos

Ao contrário do curso relativamente benigno visto em pacientes imunocompetentes, nos pacientes imunocomprometidos, incluindo indivíduos com aids, a toxoplasmose costuma ser devastadora. Nesses indivíduos, a doença surge como reativação da infecção crônica e o sítio mais frequentemente afetado é o sistema nervoso central. A encefalite toxoplásmica apresenta manifestações diversas, incluindo alterações do nível de consciência, convulsões, déficits motores focais (dos quais os mais comuns são hemiparesia e alterações da fala), distúrbios determinados pelo comprometimento de nervos cranianos, anormalidades sensoriais, sinais cerebelares, distúrbios do movimento e alterações psiquiátricas. Sintomas constitucionais, como febre e mal estar possuem ocorrência variada. Também pode haver retinocoroidite, pneumonite e falência multissistêmica, mimetizando choque séptico (Montoya & Liesenfeld 2004).

Toxoplasmose na gestação

A infecção aguda na gestante é geralmente referida como assintomática. Segundo Remington, o reconhecimento de que a infecção na gestante costuma ser assintomática é baseado em estudos retrospectivos com mulheres que tiveram bebês

infectados congenitamente. Como os sintomas são leves e inespecíficos, não costumam ser relatados pelas mães em tais estudos (Remington *et al.* 2011). Estudo que avaliou, retrospectivamente, gestantes com soroconversão confirmada para toxoplasmose relatou sintomas clínicos em 5% das mães (Dunn *et al.* 1999).

Os sintomas mais frequentemente associados à infecção aguda por *T. gondii* em gestantes são adenomegalias – principalmente dos linfonodos das cadeias cervical, suboccipital, supraclavicular, axilar e inguinal – e fadiga. Também são relatados aumento do fígado e do baço, cefaleia, dor de garganta e mialgia, assim como linfocitose, demonstrada no hemograma, configurando quadro clínico e laboratorial indistinguível daquele da mononucleose infecciosa (Remington *et al.* 2011). A retinocoroidite ocorre na fase aguda da doença e muitos casos foram relatados em gestantes (Melamed *et al.* 1997, Remington *et al.* 2011).

A importância do reconhecimento da infecção nas gestantes deve-se ao risco de transmissão ao feto, que ocorre quase exclusivamente na primo-infecção materna (Desmonts & Couvreur 1974a, Berrebi & Kobuch 1994) e traz graves consequências para o concepto (Wilson *et al.* 1980, Dunn *et al.* 1999, Remington *et al.* 2011).

A taxa de transmissão materno-fetal e o desenvolvimento de sinais clínicos na criança são fortemente associados ao período da gestação em que ocorreu a infecção materna. A taxa de transmissão materno-fetal é maior quanto mais avançada a idade gestacional no momento da contaminação materna. Este aspecto será abordado no item *Riscos de transmissão materno-fetal*. De forma inversa, a apresentação clínica é mais grave quanto mais precoce houver sido a soroconversão materna. (Desmonts & Couvreur 1974a, Dunn *et al.* 1999, Bessières *et al.* 2009, Garcia-Méric *et al.* 2010). Estudo que acompanhou 153 nascidos-vivos de mães com toxoplasmose aguda na gestação encontrou forte correlação entre a idade gestacional no momento da infecção

materna e o desenvolvimento de sinais clínicos de toxoplasmose na criança. Quando a infecção materna foi detectada em até 13 semanas de gestação, verificou-se risco de 61% de haver sintomatologia clássica de toxoplasmose congênita na criança (IC 95% = 34-85%). Quando a infecção materna ocorreu no segundo trimestre de gestação, até a 26ª semana, o risco de sintomatologia na criança foi de 25% (IC 95% = 18-33%) e quando a contaminação materna ocorreu no terceiro trimestre, até 36 semanas de idade gestacional, o risco foi de 9% de crianças com sintomas (IC 95% = 4-17%). Os autores argumentam que esses riscos podem estar subestimados, pois nem todas as crianças completaram o seguimento pelo tempo proposto (Dunn *et al.* 1999).

Toxoplasmose congênita

O diagnóstico clínico de toxoplasmose congênita é usualmente considerado em recém-nascidos com a tríade clássica de hidrocefalia (ou microcefalia), retinocoroidite e calcificações intracranianas. Entretanto, desde que a doença congênita foi descrita pela primeira vez, em 1939, uma variedade maior de manifestações clínicas vem sendo observada e descrita. O espectro clínico pode variar desde um recém-nascido aparentemente normal até um quadro de eritroblastose, hidropisia fetal - além da tríade clássica e outras manifestações (Remington *et al.*, 2011).

Remington classificou a doença congênita em 4 formas: 1) doença neonatal, 2) doença nos primeiros meses de vida, 3) ocorrência de sequelas e 4) infecção subclínica. Quando a doença é clinicamente manifesta no período neonatal, em geral é grave e sinais neurológicos estão sempre presentes. Sinais neurológicos como convulsões, abaulamento da fontanela, nistagmo e aumento anormal do perímetro cefálico são os maiores indicadores do diagnóstico, embora nem sempre representem dano cerebral irreversível devido à necrose cerebral ou obstrução permanente do aqueduto de Sylvius.

O quadro neurológico pode estar relacionado à encefalite aguda e os sintomas podem desaparecer com tratamento antiparasitário. Entre os sinais e sintomas sistêmicos relacionados à doença estão: prematuridade, instabilidade da regulação do controle térmico, vômitos, diarreia, ascite, síndrome nefrótica, hepatite, miocardite, dificuldade respiratória por pneumonite intersticial ou por lesão do centro cerebral de controle respiratório e surdez (Remington *et al*, 2011).

A maioria das crianças com toxoplasmose congênita são assintomáticas ao nascimento, com sinais clínicos manifestando-se semanas, meses ou anos mais tarde. Muitos destes casos não consistem de início tardio da doença e sim de demora no diagnóstico da mesma por apresentação clínica inicialmente leve. Entretanto, também é possível a identificação de surgimento tardio de anormalidades relacionadas a toxoplasmose em crianças comprovadamente normais ao nascimento, caracterizando infecção inicialmente subclínica (Remington *et al*, 2011). Estudos prospectivos realizados com crianças nascidas de mães sabidamente infectadas durante a gestação permitiram - através do exame clínico direcionado do recém-nascido - a identificação de casos em que as manifestações clínicas eram leves e teriam passado despercebidas no exame clínico de rotina. Em um estudo em que foram acompanhados os filhos de mães com diagnóstico confirmado de toxoplasmose aguda na gestação através de rastreamento pré-natal, foram identificados 210 casos de toxoplasmose congênita comprovada. Em 71 casos (34%) foi identificada doença leve ao exame clínico direcionado inicial, com presença de lesões de retinocoroidite periférica cicatricial ou de calcificações intracranianas isoladas, em bebês assintomáticos e sem outras anormalidades ao exame clínico. Houve 116 casos (55%) considerados inicialmente como infecção subclínica pelo médico responsável pelo referenciamento; entretanto, em 39 (33%) destes foi identificado um ou mais sinais de toxoplasmose congênita no

serviço de referência. O sinal clínico mais frequentemente encontrado nestes pacientes foi alteração do exame do líquido. Sendo assim, entre 187 bebês assintomáticos ao nascimento, 110 (59%) foram identificados com sinais da doença apenas após exames específicos e 77 (41%) consistiam de infecção verdadeiramente subclínica. (Couvreur *et al.* 1984). O prognóstico da infecção inicialmente subclínica ainda não está bem estabelecido (Remington *et al.* 2011).

As sequelas da toxoplasmose congênita são relacionadas ao dano causado na retina e no SNC pelo *T. gondii*. A principal sequela é a deficiência visual pela retinocoroidite, que pode manifestar-se clinicamente somente na idade escolar ou na adolescência. Convulsões e outros sinais neurológicos também podem manifestar-se apenas mais tarde na infância e na adolescência e acabam por revelar a presença de calcificações cerebrais ou obstrução tardia do aqueduto de Sylvius. As principais sequelas neurológicas da toxoplasmose congênita relatadas em estudo que acompanhou 105 pacientes infectados por quatro anos ou mais foram: retardo mental, convulsões, espasticidade, paralisias, déficit visual severo, hidrocefalia, microcefalia e surdez (Remington *et al.* 2011).

Risco de transmissão materno-fetal

A transmissão materno-fetal ocorre na fase aguda da primo-infecção materna (Desmonts & Couvreur 1974a) - sendo que o parasita atravessa a placenta em 4 a 8 semanas da contaminação da mãe (Berrebi & Kobuch 1994) - ou, menos comumente, quando mulheres cronicamente infectadas têm um imunocomprometimento grave (Remington *et al.* 2011, Minkoff *et al.* 1997, European Collaborative Study 1996). A transmissão vertical tem sido raramente documentada quando a infecção materna ocorreu alguns meses antes da gestação (Silveira *et al.* 2003, Remington *et al.* 2011) ou

por reinfecção materna em mulheres imunocompetentes (Kodjikian *et al.* 2004, Andrade *et al.* 2010). A excelente correlação entre infecção congênita e isolamento do *T. gondii* do tecido placentário levou à postulação de que a infecção da placenta é um passo obrigatório para a infecção fetal. Uma vez que houve transmissão do parasita da mãe para o feto, é fato que ocorreu parasitemia materna e evidências indicam que esta ocorre em estágio muito precoce da infecção materna, anterior ao aparecimento de anticorpos séricos e de sinais clínicos (quando estes ocorrem). Não está estabelecido o tempo que decorre entre a aquisição da infecção e o início da parasitemia materna, assim como o aparecimento dos anticorpos específicos. Em função da doença na gestação ser geralmente assintomática ou oligossintomática, com quadro clínico leve e inespecífico (Remington *et al.* 2011), se a infecção não for sistematicamente rastreada na população de gestantes, raramente será diagnosticada.

A taxa de transmissão materno-fetal está fortemente associada ao período da gestação em que ocorreu a infecção materna, sendo mais frequente quando a gestante é infectada próximo ao termo. Desmonts e Couvreur relataram em 1974, na França, taxa de transmissão vertical de toxoplasmose de 17%, 25% e 65% quando a infecção materna era adquirida no primeiro, segundo e terceiro trimestre da gestação, respectivamente, com taxa de transmissão global de 36% (Desmonts & Couvreur 1974a). Estudos realizados na França envolvendo gestantes que apresentaram soroconversão e que realizaram tratamento para toxoplasmose durante a gestação, cujos bebês foram acompanhados prospectivamente, relataram os riscos de transmissão vertical global e conforme o trimestre de infecção das gestantes: um estudo, que envolveu 603 gestantes, relatou risco global de transmissão vertical de 29%, sendo de até 6% quando a infecção materna foi adquirida no primeiro trimestre, 40% no segundo trimestre e superior a 72% no terceiro trimestre (Dunn *et al.* 1999); outro estudo, que

envolveu 676 gestantes, relatou risco de transmissão vertical global de 24%, e riscos de transmissão de 7%, 24% e 59% quando a infecção materna foi adquirida, respectivamente, no primeiro, segundo e terceiro trimestres da gestação (Bessières *et al.* 2009). Estudo realizado na Dinamarca, envolvendo 139 gestantes que apresentaram soroconversão e que não realizaram tratamento durante a gestação relatou taxa de transmissão global de 19,4%, sendo que os autores argumentam que a taxa de transmissão vertical nas gestantes não tratadas foi igual ou menor que as taxas encontradas em estudos de gestantes tratadas (Lebech *et al.* 1999). Um estudo na Itália envolvendo 1.556 gestantes e que acompanhou prospectivamente os bebês, encontrou taxa de transmissão vertical global de 5,9%. Esse estudo envolveu casos de infecção comprovada na gestação (através de soroconversão) e de infecção provável, mas não comprovada por soroconversão materna, o que pode elevar o denominador da taxa através da inclusão de casos falso-positivos, podendo levar a uma subestimativa da taxa de transmissão (Stagni *et al.* 2009).

No Brasil, são relatadas taxas de transmissão vertical de 3,9% a 18,5% (Figueiró-Filho *et al.* 2005, Spalding *et al.* 2003, Couto & Leite 2004, Varella *et al.* 2009). A ocorrência de toxoplasmose congênita variou de acordo com os delineamentos dos estudos e os métodos sorológicos utilizados, mas a limitação dos estudos brasileiros em estimar taxas de transmissão vertical deve-se ao fato de os mesmos envolverem, predominantemente, gestantes com diagnóstico suspeito de toxoplasmose aguda na gestação, mas em poucos casos, confirmado por soroconversão. Os estudos brasileiros serão melhor abordados na seção *Toxoplasmose em gestantes e congênita no Brasil*.

Métodos diagnósticos na gestante e no feto

Embora a toxoplasmose possa ser diagnosticada por vários métodos, tais como diagnóstico histológico por exame direto, cultura de tecidos, inoculação de espécimes clínicos em camundongos, os mais usados são os métodos sorológicos para demonstração de anticorpos (Remington *et al.* 2011).

Os anticorpos IgG são marcadores sorológicos de imunidade ou infecção crônica (latente) porque, após um episódio de infecção aguda, eles persistem de modo estável apresentando lenta diminuição da concentração ao longo do tempo. Concentrações elevadas podem persistir por anos em aproximadamente 5% dos pacientes (Remington *et al.* 2011). Os anticorpos IgG atravessam a placenta, chegando à circulação fetal, portanto a presença de positividade de IgG para *T. gondii* no recém-nascido pode ser por produção própria ou devido à transferência de IgG materno para o feto. Os anticorpos maternos usualmente declinam gradualmente no soro dos bebês até desaparecerem em 6 a 12 meses de vida (Montoya & Liesenfeld 2004).

Os anticorpos IgM são marcadores sorológicos de infecção aguda, entretanto, um teste positivo de IgM para *T. gondii* isoladamente não deveria ser usado para estabelecer o diagnóstico de toxoplasmose recente. Em gestantes, isso pode ser um problema, pois além do fato da positividade para IgM persistir por meses, não permitindo determinar se a infecção foi adquirida durante a gestação ou anteriormente a esta, ainda existe o problema da falta de confiabilidade no controle de qualidade, sensibilidade e especificidade dos kits comerciais disponíveis no mercado. Remington e colaboradores afirmam que este é um verdadeiro problema nos Estados Unidos e, provavelmente, em muitos lugares do mundo (Remington *et al.* 2004). Uma vez que a fração M das imunoglobulinas maternas não atravessam a barreira placentária, a presença de IgM específica no soro de recém-nascidos pode ser atribuída à produção

intra-uterina devido à infecção fetal ou à passagem transplacentária de IgM materna, conhecida como “escape placentário”(Remington *et al.* 1968). Em virtude da curta meia-vida da IgM, nos casos de escape placentário haverá significativa diminuição dos títulos ou desaparecimento do anticorpo em nova medição dentro de 3 a 4 dias (Remington *et al.* 2011).

Entre os testes que demonstram anticorpos (testes sorológicos) estão as reações de Sabin-Feldman, de hemaglutinação indireta, de fixação do complemento, de imunofluorescência indireta e as reações imunoenzimáticas (Remington *et al.* 2011).

A reação de Sabin-Feldman ou teste do corante é baseado na observação de que quando organismos vivos entram em contato com soro normal, tornam se intensamente corados pelo azul de metileno. Parasitas expostos a soro contendo anticorpos não assumem a coloração azulada quando o corante é adicionado. Isto se deve à lise dos organismos pela ativação do complemento (Remington *et al.* 2011). Apesar de se tratar de um teste de alta sensibilidade e especificidade, seu uso tornou-se restrito devido à complexidade da técnica empregada e à sua disponibilidade em poucos laboratórios (Sáfadi & Farhat 1999).

No teste de hemaglutinação indireta, hemácias marcadas com antígenos de *T. gondii* causam aglutinação quando em contato com soro contendo anticorpos contra *T. gondii*. Considerando que, na infecção aguda, os títulos podem demorar semanas para positivar, o teste não é uma prova útil para o diagnóstico da toxoplasmose na gestação; além disso, ele frequentemente apresenta resultados falso-negativos em recém-nascidos com toxoplasmose congênita (Remington *et al.* 2011).

Na reação de fixação de complemento, os anticorpos testados aparecem mais tardiamente do que em outras reações. Portanto, o teste é indicado para demonstrar a

elevação de titulação quando as reações de imunofluorescência e de Sabin-Feldman atingiram níveis altos e estáveis (Remington *et al.* 2011).

Os testes de hemaglutinação indireta e de fixação de complemento não são, usualmente, recomendados, visto que diferentes preparações de antígenos causam resultados distintos. Assim, a resposta de anticorpos pode ser diversa não somente quando diferentes testes são usados, mas também quando um mesmo teste é realizado em laboratórios diferentes (Remington *et al.* 2011).

A reação de imunofluorescência indireta (IFA) é considerada de boa especificidade e sensibilidade, comparável ao teste do corante. Porém reações falso-positivas foram descritas em pacientes com doenças auto-imunes. A presença de anticorpos IgM específicos em soro de recém-nascidos é indicadora de infecção congênita; resultados falso-positivos foram descritos em pacientes com fator reumatóide positivo e em casos em que houve “escape placentário”. Em cerca de 50% a 75% dos casos de recém-nascidos com toxoplasmose congênita pode haver resultados falso-negativos como consequência de altos títulos de anticorpos maternos da classe IgG (Sáfadi & Farhat 1999).

A técnica de reação imunoenzimática, denominada teste de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) substituiu em grande parte as outras metodologias previamente utilizadas e já descritas. Muitos testes utilizam um anticorpo conjugado a uma enzima, direcionado contra a IgG humana ou contra imunoglobulinas totais. Kits comerciais estão amplamente disponíveis para detecção de anticorpos IgG e IgM. Entretanto, a confiabilidade para detecção de IgM varia consideravelmente. Foi observada a presença de resultados falso-positivos quando o fator reumatoide estava presente e, também, em alguns casos de infecção crônica (Remington *et al.* 2011, Naot and Remington 1980).

Baseados no método descrito por Duermeier e Van der Veen para o vírus da hepatite A, Naot e Remington desenvolveram uma técnica para detecção de anticorpos IgM específicos para *T. gondii* denominada de ELISA “duplo sanduíche” (DS – ELISA IgM ou teste de captura de IgM). Com essa técnica foi possível detectar a presença de IgM específico para *T. gondii* em 92% das amostras de indivíduos com toxoplasmose recentemente adquirida e que eram negativas na reação de IFA-IgM. Este método demonstrou não só ser simples, rápido e acurado no diagnóstico de toxoplasmose aguda em adultos e na forma congênita, mas, principalmente, mais sensível e específico do que o teste de IFA na detecção de anticorpos IgM para *T. gondii*. Esta maior sensibilidade do ELISA-captura de IgM, quando comparada à do IFA-IgM, pode ser atribuída ao fato de que a inibição da demonstração de anticorpos IgG séricos no teste IFA-IgM é eliminada com esta técnica (Naot & Remington 1980, Sáfadi & Farhat 1999).

Em outro estudo para avaliar o teste de ELISA-captura no diagnóstico de infecção congênita pelo *T. gondii*, os mesmos autores observaram que, entre amostras séricas de 55 recém-nascidos com infecção congênita comprovada, o teste ELISA-captura de IgM foi positivo em 43 (72,7%), enquanto que IFA-IgM foi positivo em apenas 14 (25,4%) (Naot *et al.* 1981).

O teste ELISA-captura de IgA parece ser mais sensível que o captura de IgM para o diagnóstico da infecção congênita no recém-nascido. Por outro lado, em adultos com toxoplasmose aguda o anticorpo IgA aparece um pouco mais tardiamente que o IgM, mas ambos podem permanecer detectáveis por um ano ou mais. Muitos casos em adultos foram observados nos quais o teste ELISA-captura de IgM era positivo e o de IgA era negativo. Por esta razão, a IgA não tem utilidade no diagnóstico da infecção aguda na gestante (Remington *et al.* 2011).

A reação de aglutinação por imunoabsorção – ISAGA (*immunosorbent agglutination assay*) combina as vantagens do teste de aglutinação direta e do ELISA por captura, em relação à especificidade e sensibilidade, para demonstração de anticorpos IgA, IgM e IgE para *Toxoplasma* (Remington *et al.* 2011, Sáfadi & Farhat 1999). O método tem sido padronizado devido ao reconhecimento de sua maior sensibilidade e precocidade no diagnóstico da infecção em adultos. Alguns autores referem que o teste ISAGA – IgE é muito útil no diagnóstico de infecção aguda adquirida em gestantes e recém-nascidos congenitamente infectados, devido à precocidade tanto da elevação quanto da queda dos seus níveis (Remington *et al.*, 2011).

A técnica ELFA (*enzyme linked fluorescent assay*) é um teste automatizado no sistema VIDAS da Bio-Mérieux usada para detecção de anticorpos da classe IgG e IgM anti *T. gondii*. O princípio da reação associa o método imunoenzimático com uma detecção final em fluorescência. Os anticorpos da classe IgM são pesquisados por imunocaptura. Esse método, quando comparado com o método ISAGA apresentou sensibilidade de 93,5%, especificidade de 99,5% e concordância de 98,9% (Manual de Instruções do uso do sistema VIDAS Toxo IgM 1998).

A técnica MEIA (*microparticle enzyme immunoassay*) é usada para a determinação quantitativa de anticorpos das classes IgG e IgM anti- *T. gondii* no soro ou plasma humanos. A reação é realizada no analisador de imunoensaio, com acesso randômico e contínuo, AXSYM da Abbott. As amostras usadas para pesquisa dos anticorpos IgM são tratadas com tampão de neutralização do fator reumatóide, para remover os anticorpos de interferência (se presentes) do complexo antígeno-anticorpo a fim de se evitar resultados falso-positivos (Manual de Instruções do uso do sistema AXSYM Toxo IgG e IgM 2000).

O método CLIA (*chemiluminescence immunoassay*) é um teste automatizado no sistema LIAISON da DiaSorin, em que após o tratamento das amostras, a detecção de anticorpos IgG e IgM se dá através de sinal luminescente medido pelo luminômetro. Para detecção de anticorpos IgM é utilizada a técnica de captura (Gharavi *et al.* 2008).

Em um estudo, foram comparadas as performances de quatro métodos imunoenzimáticos totalmente automatizados para detecção de IgG e IgM para toxoplasmose na população geral, incluindo dois testes que utilizaram ELISA, o teste ELFA-VIDAS e o teste OPUS (teste imunoenzimático fluorescente) (Hofgärtner *et al.* 1997). Na detecção de IgM os testes ELFA, OPUS e um dos testes ELISA utilizavam a técnica de captura de IgM. O teste mais específico para detecção de IgM foi o ELFA-VIDAS. Este método também apresentou o melhor valor preditivo positivo (80,8%). Para detecção de IgG, todos os métodos tiveram desempenho similar em sensibilidade, especificidade e valores preditivo positivo e negativo (Hofgärtner *et al.* 1997).

Em recém-nascidos com toxoplasmose congênita a sensibilidade de IgM e IgA é muito diferente da observada em adultos com a infecção adquirida. Estudos demonstram positividade de apenas 50-75% de anticorpos IgM e IgA em recém-nascidos que tiveram a infecção confirmada (Lebech *et al.* 1999, Lago *et al.* 2007, Gilbert *et al.* 2007). Um estudo demonstrou que a primeira testagem pós-natal de IgM ou IgA detectou apenas 52-55% dos bebês infectados. A sensibilidade foi melhor entre a primeira e a segunda semanas após o nascimento, declinando a partir de então. Para a IgM a sensibilidade foi significativamente mais baixa se a mãe apresentou soroconversão nos dois primeiros trimestres da gestação (Gilbert *et al.* 2007). A determinação do momento em que a gestante foi infectada pelo *T. gondii* é de crucial importância para a tomada de decisões a respeito de procedimentos diagnósticos e terapêuticos e para estimativas sobre prognóstico para o bebê. O cenário ideal é aquele

em que se pode documentar a soroconversão materna. Entretanto, esta situação é rara na ausência de programas de rastreamento pré-natal com testagem precoce e frequente. O teste de avidéz de IgG foi desenvolvido para ajudar a discriminar entre infecção passada e recente, baseado no princípio de que os anticorpos da classe IgG tem, inicialmente, baixa afinidade pelo antígeno e esta afinidade vai aumentando com a progressão temporal da resposta imune. Os testes de avidéz de IgG atualmente disponíveis são úteis para descartar que a infecção tenha ocorrido nos 4-5 meses anteriores. São mais úteis nas gestantes no primeiro trimestre de gestação, que tenham anticorpos IgG e IgM positivos para toxoplasmose. Como a transmissão vertical de toxoplasmose somente ocorre se a gestante foi infectada durante a gestação, para uma gestante com alta avidéz de IgG no primeiro trimestre de gestação pode-se dizer que o seu feto não corre risco de tornar-se infectado. Um resultado de baixa avidéz de IgG não significa, necessariamente, que a infecção seja recente, visto que a avidéz pode permanecer baixa por período de até um ano (Remington *et al.* 2004).

Quanto ao diagnóstico pré-natal de infecção fetal pelo *T. gondii*, a técnica de PCR (*polymerase chain reaction*) no líquido amniótico, obtido através de amniocentese, tem sido avaliada em alguns estudos com resultados contraditórios. Hohlfeld encontrou sensibilidade de 92% e especificidade de 100% (Hohlfeld *et al.* 1994), ao passo que Jennum encontrou 33% e 94% respectivamente (Jenum *et al.* 1998).

Definição de caso de toxoplasmose aguda na gestação e toxoplasmose congênita

A Rede Europeia de pesquisa em Toxoplasmose Congênita (*European Research Network on Congenital Toxoplasmosis - ERNCT*) reconheceu o crescente interesse neste tema e estabeleceu um grupo de trabalho (que inclui microbiologistas, epidemiologistas e clínicos) com o objetivo de elaborar um sistema de classificação e de definição de caso para infecção por *T. gondii* em gestantes imunocompetentes e seus conceitos, que possa ser usado nos âmbitos da pesquisa e da assistência clínica (Lebech *et al.* 1996). Devido à complexidade do diagnóstico, aos diferentes momentos em que os pacientes apresentam-se para avaliação diagnóstica, às diferenças entre os programas de rastreamento em alguns países e à completa ausência de rastreamento em outros contextos, a classificação proposta em quatro categorias diagnósticas (definitiva, provável, possível e improvável) é muito útil (Lebech *et al.* 1996).

Estes sistemas de classificação foram adaptados (Varella *et al.* 2009) para contemplar a introdução do teste de avidéz de IgG e da detecção do DNA do parasita através de PCR. São apresentados nos Quadros 2 e 3.

Quadro 2: Categoria diagnóstica e critérios diagnósticos de infecção primária durante a gestação

<p><i>Diagnóstico definitivo</i></p> <p>Viragem sorológica</p> <p>RN infectado</p>
<p><i>Diagnóstico provável</i></p> <p>IgG superior a 300 UI/mL*§</p> <p>Baixa avidéz de IgG*</p> <p>IgG materna aumentando três vezes ou mais*</p>
<p><i>Diagnóstico possível</i></p> <p>Avidéz de IgG intermediária na segunda metade da gestação*</p> <p>IgG inferior a 300 UI/ml[§] e apenas um exame no momento do parto*</p> <p>IgG inferior a 300 UI/ml[§] e apenas um exame no pré-natal, na segunda metade da gestação*</p>
<p><i>Diagnóstico improvável</i></p> <p>IgG inferior a 300 UI/ml[§] e alta avidéz de IgG com idade gestacional superior a 16 semanas*</p> <p>IgG estável com exames realizados na segunda metade da gestação*</p>

*Resultados associados à presença de IgM reagente

§ Pela técnica sorológica *Microparticle enzyme immunoassay* – MEIA (Abbott Diagnostic AxSYM® SYSTEM)

Adaptado de Lebech *et al.* 1996 por Varella *et al.* 2009.

Quadro 3: Categoria diagnóstica e critérios para diagnóstico de toxoplasmose fetal e congênita

<p><i>Diagnóstico definitivo</i></p> <p>Aumento na concentração de IgG nos primeiros 12 meses de vida, com ou sem sinais clínicos da tríade clássica (hidrocefalia ou microcefalia, retinocoroidite e calcificações cerebrais)</p> <p>IgG persistentemente positivo em torno de 12 meses, com ou sem sinais clínicos da tríade clássica</p> <p>IgM positivo nos primeiros 6 meses de vida, excluindo as amostras dos primeiros 2 dias de vida</p> <p>PCR do líquido amniótico positiva</p>
<p><i>Diagnóstico provável</i></p> <p>IgM positivo entre 6 e 12 meses de idade, sem testes sorológicos prévios para comparação</p> <p>Retinocoroidite e/ou hidrocefalia/calcificações cerebrais e infecção primária materna definida durante a gestação sem outros resultados disponíveis</p> <p>PCR em amostra sérica ou líquórica positiva</p>
<p><i>Diagnóstico possível</i></p> <p>Retinocoroidite e/ou hidrocefalia/calcificações cerebrais, IgG positivo, sem testes sorológicos ou conhecimento de infecção materna</p>
<p><i>Diagnóstico improvável</i></p> <p>Diminuição da concentração de IgG nos primeiros seis meses de vida, na ausência de tratamento</p>

Adaptado de Lebech *et al.* 1996 por Varella *et al.* 2007.

Tratamento da toxoplasmose na gestação

O melhor tratamento para as gestantes, objetivando prevenir a transmissão vertical, ainda é controverso e os esquemas terapêuticos atualmente utilizados têm eficácia e segurança questionáveis. O manejo atual em relação aos antibióticos no tratamento de toxoplasmose gestacional é baseado na experiência de Desmonts e Couvreur, que em 1974 relataram que o tratamento precoce com espiramicina reduz as taxas de transmissão de 56% para 24% (Desmonts & Couvreur 1974b). Entretanto, estudos mais recentes e com delineamento mais adequado não reproduzem resultados tão favoráveis.

Estudo observacional europeu publicado em 1999 (Foulon *et al.* 1999), não encontrou evidência de que o uso de antibiótico (na maioria dos casos espiramicina isoladamente) ou o tempo decorrido entre a infecção materna e o início dos antibióticos tenham tido efeito na redução da transmissão vertical ($P = 0,7$ e $P = 0,3$ respectivamente). Por outro lado, esse estudo revela que existe efeito do uso precoce de antibiótico em reduzir a gravidade das sequelas fetais ($P < 0,0001$). Não foi encontrada diferença entre espiramicina em comparação com Sulfonamida + Pirimetamina. Daffos (Daffos *et al.* 1988) e Hohlfeld (Hohlfeld *et al.* 1989) demonstraram que a combinação de Sulfonamida + Pirimetamina é mais efetiva em reduzir gravidade de sequelas que a Espiramicina porque as primeiras drogas atravessam a barreira placentária. Assim como esse, outros estudos não demonstraram efeito significativo do tratamento materno sobre a transmissão vertical, mas nenhum deles descartou efeitos clínicos importantes (Gilbert *et al.* 2001a, Gilbert *et al.* 2001b, Gras *et al.* 2001, EMSCOT 2003, Gras *et al.* 2005). Duas revisões sistemáticas na década de 1990 verificaram não haver evidências suficientes de que o tratamento das gestantes infectadas reduza a taxa de transmissão materno-infantil de toxoplasmose (Eskild *et al.* 1996, Wallon *et al.* 1999).

Contrastes na literatura ocorrem, inclusive, entre publicações distintas que analisaram dados em comum: Estudo de coorte obtida de múltiplos centros em 6 países europeus, realizado pelo *European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis* – EMSCOT (Freeman *et al.* 2008) não encontrou evidências de que o tratamento pré-natal para toxoplasmose congênita reduza significativamente o risco de retinocoroidite em crianças acompanhadas até os 4 anos de idade. Entretanto, a análise das coortes de três centros franceses (Kieffer *et al.* 2008), que foram incluídos no estudo EMSCOT (Freeman *et al.* 2008), demonstrou que a demora superior a 8 semanas em iniciar o tratamento pré-natal com espiramicina constituiu fator de risco para o desenvolvimento de retinocoroidite no feto, conferindo efeito protetor ao tratamento precoce com este anti-parasitário (Kieffer *et al.* 2008). Em comentário sobre estes dois últimos estudos, McLeod argumenta que, nas três coortes francesas, os métodos diagnósticos e as abordagens de tratamento eram mais uniformes, lembrando que em grandes estudos multicêntricos e metanálises, as variações metodológicas entre os estudos podem obscurecer achados significativos de estudos bem conduzidos (McLeod *et al.* 2009).

Em 2007 o SYROCOT (*Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis study group*) publicou a primeira metanálise avaliando o efeito do momento do início do tratamento e do tipo de tratamento no pré-natal sobre a transmissão vertical da infecção e sobre as manifestações clínicas na criança antes de um ano de idade. Os autores não encontraram evidência de que o tratamento da gestante reduza significativamente o risco de manifestações clínicas da toxoplasmose congênita (OR ajustada para tratamento vs. não tratamento 1,11; IC 95% 0,61-2,02), mas encontraram uma fraca evidência de que o tratamento iniciado em até 3 semanas da soroconversão materna reduziu a transmissão vertical quando comparado com o tratamento iniciado em 8 semanas ou mais da soroconversão (OR ajustada 0,48; IC 95% 0,28-0,8; P=0,05) (The SYROCOT

2007). Entre as limitações do estudo está o fato das coortes da América terem sido excluídas - pois a doença ocular é mais prevalente e mais severa na América do Sul do que na Europa, e também porque a maioria das coortes da América do Sul, incluindo as duas brasileiras, e América do Norte foram baseadas em rastreamento neonatal e não pré-natal - o que prejudica a extrapolação dos resultados para este continente. Apesar disso, essa metanálise consiste na evidência mais forte, até o momento, envolvendo o tratamento pré-natal da toxoplasmose. Apenas um ensaio clínico randomizado de grande porte poderia fornecer maior evidência sobre esse assunto, o que talvez não seja possível dadas as implicações éticas e a dificuldade na operacionabilidade da estratégia de intervenção a ser testada (Vanni *et al.* 2008).

Tratamento pós-natal da toxoplasmose congênita

O tratamento atualmente proposto para recém-nascidos com toxoplasmose congênita compreende o período de um ano (Remington *et al.* 2011). Embora os estudos atualmente disponíveis apontem para a fraca evidência do tratamento antenatal na redução da transmissão vertical, o tratamento pós-natal tem benefício demonstrado, mas não há consenso quanto à duração do tratamento e quanto ao esquema de drogas utilizadas.

A incidência ao longo prazo de retinocoroidite em crianças com toxoplasmose congênita não tratadas foi avaliada por um período de até 20 anos. Em um estudo que acompanhou crianças que foram referenciadas por infecção congênita por *T. gondii*, verificou-se que entre os pacientes livres de lesão ocular ao exame oftalmológico realizado ao nascimento, 85% apresentavam retinocoroidite no último exame. Naquelas crianças que não realizaram exame oftalmológico ao nascimento - e portanto, era desconhecida a presença de alterações oculares congênitas - a prevalência de

retinocoroidite ao final do estudo foi de 100%, com taxa de cegueira unilateral de 27% e bilateral de 45%. A média de idade na última avaliação foi de 8,5 anos (Wilson *et al.* 1980). Em outro estudo prospectivo, que acompanhou crianças infectadas congenitamente, desde o nascimento, verificou-se ocorrência de 82% de novas lesões de retinocoroidite em 20 anos de seguimento de pacientes com toxoplasmose congênita, com taxa de 45% de comprometimento visual severo (Koppe *et al.* 1986). Estudo de coorte que acompanhou pacientes a partir do diagnóstico de lesões oculares por toxoplasmose congênita, não diagnosticados nem tratados no primeiro ano de vida, encontrou ocorrência de 71% de novas lesões de retinocoroidite até a adolescência, sendo que em 55% dos casos as novas lesões ocorreram aos 10 anos de idade ou mais (Phan *et al.* 2008a).

Embora não existam estudos controlados envolvendo pacientes tratados no período pós-natal, a incidência de retinocoroidite ao longo prazo nas coortes de pacientes tratados é menor quando os resultados são contrastados com os de coortes de pacientes não tratados. (Phan *et al.* 2008b, Guerina *et al.* 1994). Os resultados das coortes de pacientes tratados para toxoplasmose dependem da duração do acompanhamento para avaliação dos desfechos (Garcia-Méric *et al.* 2010). Phan e colaboradores (Phan *et al.* 2008b) acompanharam prospectivamente, por vinte anos, pacientes com toxoplasmose congênita tratados por todo o primeiro ano de vida com a associação Sulfadiazina + Pirimetamina + Ácido Folínico, sendo relatada ocorrência de 31% de novas lesões de retinocoroidite, enquanto que Mets e colaboradores (Mets *et al.* 1996) acompanharam pelo período de 10 anos uma coorte de pacientes tratados no primeiro ano de vida com a mesma associação, sendo relatada ocorrência de 13% de novas lesões oculares.

Os estudos de duas grandes coortes nos EUA – *the National Collaborative Chicago-based Congenital Toxoplasmosis Study (NCCCTS)* (McAuley *et al.* 1994) e *the New England Regional Toxoplasma Working Group* (Guerina *et al.* 1994) - demonstraram efeito benéfico do tratamento da toxoplasmose congênita. O NCCCTS (McAuley *et al.* 1994) encontrou desempenhos normais nas primeiras avaliações neurológica, oftalmológica, auditiva e de desenvolvimento cognitivo de aproximadamente 75% dos pacientes tratados, apesar das manifestações severas ao nascimento, como doença sistêmica, hidrocefalia, microcefalia, calcificações intracranianas múltiplas e extenso dano da mácula. A demora em iniciar o tratamento foi um dos fatores associados a desfechos desfavoráveis. Foi observado que nenhum paciente apresentou perda auditiva neurossensorial, contrastando com achados de coortes de pacientes não tratados que referem ocorrência de perda auditiva de 14% em um estudo (Eichenwald 1960) e de 26% em outro (Wilson *et al.* 1980). Os efeitos adversos associados ao tratamento foram mínimos e reversíveis, sendo neutropenia o mais frequente efeito adverso relatado (McAuley *et al.* 1994 , Remington *et al.* 2011). O estudo de coorte conduzido pelo *the New England Regional Toxoplasma Working Group* (Guerina *et al.* 1994) identificou recém-nascidos aparentemente normais ao exame clínico, mas com prevalência alta (40%) de retinocoroidite ou envolvimento do sistema nervoso central. O tempo de acompanhamento foi de no máximo 6 anos e neste período, em todas as crianças houve estabilização ou melhora das lesões retinianas e cranianas, com ocorrência de novas lesões oculares em 10% dos pacientes. Os achados favoráveis destas coortes contrastam com os achados relatados em estudos prévios realizados com pacientes não tratados no que concerne à prevenção do surgimento de novas lesões retinianas (Wilson *et al.* 1980, Koppe *et al.* 1986, Phan *et al.* 2008a), à melhora de complicações neurológicas (Eichenwald 1960, Swisher *et al.* 1994) e à

prevenção de perda auditiva (Eichenwald 1960, Wilson *et al.* 1980). Revisão sistemática, que incluiu uma coorte brasileira, avaliou o efeito do tratamento pós-natal da toxoplasmose congênita sobre perda auditiva neuro-sensorial, atribuindo a ausência dessa condição nos pacientes tratados ao tratamento adequado (Brown *et al.* 2009). Embora nenhum dos estudos revisados tenha sido delineado especificamente para determinar a prevalência de perda auditiva neurossensorial, a mesma foi verificada em 28% dos pacientes não tratados; em 12% dos pacientes com tratamento inadequado e em nenhum dos pacientes tratados adequadamente (Brown *et al.* 2009, Andrade *et al.* 2008).

Embora não haja ensaios clínicos randomizados com grupo placebo avaliando a eficácia do tratamento pós-natal da toxoplasmose congênita, os resultados desses estudos constituem as melhores evidências disponíveis para embasar as diretrizes clínicas de tratamento de bebês com toxoplasmose congênita nos EUA (Guerina 2004).

O NCCCTS conduziu ensaio clínico randomizado que comparou duas doses distintas da associação entre sulfadiazina e pirimetamina durante o primeiro ano de vida no tratamento de bebês infectados congenitamente com o objetivo de verificar existência de efeito dose-resposta. Os dois tratamentos diferiam apenas em que um grupo recebeu pirimetamina 1mg/kg diariamente por 6 meses e, após, três vezes por semana, enquanto o outro grupo recebeu a mesma dose diariamente por dois meses e, após, três vezes por semana. Não foram encontradas diferenças no que diz respeito a toxicidade e aos desfechos a curto prazo pré-estabelecidos, quais sejam: anormalidades neurológicas, escores de quociente de inteligência, alterações de acuidade visual, novas lesões oculares e perda auditiva (McLeod *et al.* 2006). Os resultados deste estudo foram comparados com os de coortes de pacientes não tratados, demonstrando que os pacientes tratados tiveram resultados significativamente melhores em desfechos

avaliados, como tónus e disfunções motoras, escores de quociente de inteligência (QI), deterioração dos escores de QI e acuidade visual (McLeod *et al.* 2009).

Rastreamento da toxoplasmose na gestação

Há também controvérsia na literatura sobre a efetividade e segurança do rastreamento pré-natal (Gilbert & Peckham 2002). Em países onde a prevalência de toxoplasmose é alta, como França e Áustria, foram implantados nas décadas de 1970 e 1980 programas nacionais para detecção imediata e tratamento de infecções pelo toxoplasma durante a gestação, com redução significativa das taxas de infecção congênita (Remington *et al.* 2011). O protocolo francês de rastreamento preconiza testagem sorológica pré-concepcional e, durante a gestação, a avaliação mensal das gestantes suscetíveis (sem marcadores laboratoriais sugerindo infecção prévia) (Garcia-Méric *et al.* 2010). Em contrapartida, países que têm prevalências baixas desta doença, como os Estados Unidos e o Reino Unido não adotam o rastreamento pré-natal como rotina. Os limitantes são o alto custo, o risco considerável de abortamento associado à amniocentese e a eficácia questionável do tratamento, aliados à baixa frequência da doença (Gilbert & Peckham 2002, Bader *et al.* 1997, Mittendorf *et al.* 1999).

O dispendioso rastreamento da toxoplasmose na gestação inclui análise de anticorpos específicos (IgG e IgM) para esta infecção. Além disso, exames adicionais como amniocentese, PCR no líquido amniótico e ecografias fetais podem ser indicados para subsidiar a tomada de decisões (Vanni *et al.* 2008). A introdução do teste de avidéz de IgG teve um importante papel na determinação do momento em que ocorre a infecção materna, reduzindo as taxas de diagnósticos falso-positivos e evitando intervenções diagnósticas e terapêuticas desnecessárias. O exame consegue determinar se a contaminação materna pode ter ocorrido durante a gestação quando não é possível

documentar a soroconversão materna. Para descartar a possibilidade de a infecção materna ter ocorrido durante a gestação é necessário que o teste de avidéz de IgG seja realizado até a 16ª semana de gestação (Remington *et al.* 2004, Liesenfeld *et al.* 2001, Montoya *et al.* 2002), mas o exame pode ser útil mesmo se realizado após esse período (Montoya & Remington 2008). No estudo SYROCOT, os autores observam que o custo do rastreamento é elevado e recomendam que em países onde este rastreamento ainda não é aplicado realizem cuidadosas pesquisas antes da sua introdução (The SYROCOT 2007).

Alguns autores propõem o rastreamento neonatal, que é realizado em países como Polônia e Dinamarca e em alguns estados dos EUA, utilizando análise de IgM com amostra em papel filtro (Guerina *et al.* 1994, Symposium Européen sur la toxoplasmose congénitale 2003). Essa estratégia, embora possa ser menos onerosa, pode levar a considerável perda de casos, pois é conhecido que apenas 50-75% dos recém-nascidos infectados pelo *T. gondii* apresentam soropositividade para IgM (Lebech *et al.* 1999, Gilbert *et al.* 2007).

Foi conduzido, recentemente, estudo para avaliação de custo-minimização do rastreamento sorológico materno para toxoplasmose na gestação para a população dos Estados Unidos, de acordo com o protocolo francês. Esse estudo concluiu que o rastreamento é custo-minimizador para aquela população considerando os parâmetros de custos utilizados no modelo e para taxas de infecção congênita a partir de 1/10.000 nascidos-vivos (Stillwaggon *et al.* 2011).

Toxoplasmose em gestantes e congênita no Brasil

Altas taxas de soropositividade em gestantes foram encontradas em estudos realizados no Brasil. Inquéritos sorológicos em gestantes e mulheres em idade fértil foram realizados em diversas regiões do Brasil, totalizando 40 estudos publicados, citados por Dubey *et al.* Foram relatadas taxas de soroprevalência entre 36-92%, sendo que apenas 4 estudos relataram prevalência inferior a 50% (Dubey *et al.* 2012). Na região Sul do país, os estudos foram realizados nos estados do Rio Grande do Sul e Paraná, com taxas de soroprevalência entre 36-74,5% (Dubey *et al.* 2012). Em Porto Alegre, estudos envolvendo grandes populações de gestantes demonstraram prevalência de infecção prévia por *T. gondii* de 54,3% até 67% (Neves *et al.* 1994, Varella *et al.* 2003, Reis *et al.* 2006a, Lago *et al.* 2009). No município de Erechim, no Rio Grande do Sul, foi relatada prevalência de 74,5% de soropositividade para toxoplasmose em gestantes (Spalding *et al.* 2003). Tais dados revelam grande vulnerabilidade de significativa parcela da população de gestantes a elevado risco de contaminação por viverem em ambiente altamente propício à infecção. De acordo com um inquérito sorológico realizado em Goiânia, as gestantes apresentaram probabilidade duas vezes maior de soroconversão em relação a não-gestantes e probabilidade ainda maior se for gestante adolescente vivendo em ambiente contaminado por fezes de animais hospedeiros. (Avelino *et al.* 2003). Embora não haja evidência definitiva que sustente a hipótese que gestantes sejam mais suscetíveis à toxoplasmose, é reconhecido que a gestação induz imunossupressão e que esta infecção pode ser mais severa em gestantes (Dubey *et al.* 2012).

A toxoplasmose não está incluída na relação de doenças e agravos de notificação compulsória no Brasil. Em 2010 a portaria MS/GM n° 2.472 estabeleceu a vigilância da toxoplasmose congênita e neonatal em unidades sentinela (Diário Oficial da União

2010). Não há no Brasil um programa nacional de rastreamento de toxoplasmose congênita, embora o Ministério da Saúde recomende a triagem por meio da detecção de anticorpos da classe IgG e IgM no pré-natal, sendo que para a IgM deve ser usado um método enzimático de captura com boa sensibilidade e especificidade (Ministério da Saúde 2012). Apenas em alguns municípios no país a triagem pré-natal pelo SUS está sistematizada através de programas locais. Por estes motivos, os dados sobre infecção aguda em gestantes, assim como prevalência de toxoplasmose congênita são obtidos de forma esporádica e não sistematizada (Vaz *et al.* 2011). No município de Porto Alegre, a Secretaria Municipal de Saúde implantou o rastreamento da rotina para toxoplasmose por ocasião do atendimento pré-natal a partir de janeiro de 2001, como resultado de um consenso entre especialistas que atuam no atendimento materno-infantil da cidade, através do Comitê Municipal de Perinatologia. A decisão de implantar o rastreamento partiu de constatação da alta prevalência da doença em nosso meio (Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre 2012). Outras capitais do Brasil tiveram programas de rastreamento pré-natal de toxoplasmose na década de 1990, como é o caso de Belo Horizonte (Carellos *et al.* 2008), em 1994 e de Curitiba, em 1999 (Vaz *et al.* 2011).

A prevalência de toxoplasmose aguda na gestação no Brasil tem sido estimada através de estudos de populações de gestantes rastreadas para toxoplasmose durante a gestação. Não existem dados que mostrem a incidência da infecção nas gestantes, pois em função das características dos protocolos de triagem pré-natal no Brasil, são identificadas as gestantes com anticorpo IgM positivo para *T. gondii*, mas apenas em uma pequena parcela das gestantes é documentada a soroconversão de IgG, capaz de comprovar a primo-infecção aguda. Como o anticorpo IgM pode permanecer reagente por meses, as populações estudadas no Brasil podem conter expressiva parcela de gestantes infectadas anteriormente à gestação. Estudos documentaram positividade para

IgM em 4,2 – 13,5/1.000 gestantes (Figueiró-Filho *et al.* 2005, Varella *et al.* 2009, Sartori *et al.* 2011, Castilho-Pellosso *et al.* 2007, Lago *et al.* 2009). Com o objetivo de melhor discriminar as gestantes como portadoras de infecção aguda ou de infecção anterior à gestação, Varella *et al.* classificou 241 entre 41.112 gestantes, segundo o sistema de classificação do *ERNCT* (Lebech *et al.* 1996), com adaptações (Varella *et al.* 2009), excluindo as gestantes pertencentes à categoria de diagnóstico de infecção aguda improvável, totalizando 199 gestantes. Este estudo, realizado em Porto Alegre, relatou prevalência de toxoplasmose aguda cumulativa considerando as diferentes categorias de diagnóstico de infecção aguda na gestação de 4,8/1000 gestantes. (Varella *et al.* 2009).

A prevalência de toxoplasmose congênita no Brasil é determinada predominantemente a partir de estudos de rastreamento neonatal, sendo relatadas prevalências entre 5–23/10.000 nascidos vivos (Dubey *et al.* 2012). Como já mencionado, o rastreamento neonatal pode levar a considerável perda de casos, pois é conhecido que apenas 50-75% dos recém-nascidos infectados pelo *T. gondii* apresentam soropositividade para IgM (Lebech *et al.* 1999, Gilbert *et al.* 2007).

A importância dos estudos a partir de rastreamento pré-natal, além da maior sensibilidade comparada ao rastreamento neonatal, envolve a possibilidade de estimar os riscos de transmissão vertical. Estudos de rastreamento pré-natal com seguimento dos bebês, capazes de estimar a prevalência da primo-infecção por *T. gondii* nas gestantes, a taxa de transmissão vertical e a prevalência de toxoplasmose congênita são raros.

No Rio Grande do Sul foram relatadas prevalências de toxoplasmose congênita de 9–14/10.000 nascidos-vivos a partir de estudos de rastreamento pré-natal (Varella *et al.* 2009, Lago *et al.* 2009, Spalding *et al.* 2003).

A partir da triagem de 41.112 gestantes atendidas na maternidade de um grande hospital de Porto Alegre foram incluídos em estudo de coorte prospectiva 200 nativos cujas mães tiveram diagnóstico de toxoplasmose aguda na gestação definido como possível, provável ou definitivo (Lebech *et al.* 1996, Varella *et al.* 2009). A prevalência de toxoplasmose congênita identificada ao nascimento foi de 6/10.000 nascidos-vivos (IC 95% 4-9/10.000) e o seguimento dos bebês pelo período de um ano evidenciou 12 casos adicionais, elevando a prevalência da infecção congênita para 9/10.000 nascidos-vivos (IC 95% 6-13/10.000). A taxa de transmissão vertical documentada foi de 18,5% (37/200), sendo que somente ocorreu transmissão entre as categorias de diagnóstico de contaminação durante a gestação provável e definitivo. A importância deste estudo está em fornecer taxas locais de prevalência e transmissão vertical de toxoplasmose congênita, considerando uma população de gestantes em que os casos de infecção aguda improvável puderam ser identificados e excluídos da análise. Mesmo considerando este aspecto, a taxa de transmissão vertical ainda deve ser analisada com limitações, pois a proporção de gestantes na categoria de diagnóstico materno definitivo foi de 21,6% (43/199), havendo predomínio de gestantes na categoria de diagnóstico possível (42%), entre as quais não ocorreu transmissão da doença, o que pode representar diagnóstico falso-positivo de infecção aguda na gestante. Assim a taxa de transmissão encontrada poderia ser até maior. Outro aspecto importante deste estudo é o fornecimento da taxa de prevalência de toxoplasmose congênita, em nosso meio, obtida através de seguimento de uma coorte de bebês com diferentes probabilidades de exposição intra-útero ao *T. gondii*, e não apenas a partir do rastreamento ao nascer (Varella *et al.* 2009).

Estudo realizado em outro grande hospital geral de Porto Alegre a partir de rastreamento sorológico para toxoplasmose em gestantes no momento do parto

identificou 34 casos suspeitos de toxoplasmose aguda entre 2.477 gestantes testadas. Foram diagnosticados quatro casos de toxoplasmose congênita, entre os quais um foi excluído para evitar viés de seleção - uma vez que a gestante havia sido referenciada por alterações morfológicas no feto, identificadas na ecografia obstétrica – sendo encontrada prevalência de toxoplasmose congênita de 3/2476 nascidos vivos ou 12/10.000 (IC 95% 6/10.000 – 21/10.000). Exceto pelo caso em que foram evidenciadas malformações fetais na ecografia, os outros três recém-nascidos tinham exame físico normal ao nascimento e não teriam sido diagnosticados, evidenciando a importância do rastreamento pré-natal no diagnóstico da infecção em recém-nascidos. Neste estudo, as crianças foram acompanhadas pelo período mínimo de um ano, não havendo novos casos diagnosticados pelo seguimento, mas deve ser considerado que houve 41% de perdas no seguimento. A limitação deste estudo reside no tamanho amostral estudado, evidenciado pela amplitude do intervalo de confiança da estimativa da prevalência de toxoplasmose congênita (Lago *et al.* 2009).

Estudo conduzido na região noroeste do Rio Grande do Sul, considerada endêmica para toxoplasmose (Silveira *et al.* 1988), envolveu 2126 gestantes em rastreamento pré-natal para toxoplasmose (Spalding *et al.* 2003). Entre as 77 gestantes que apresentaram IgG e IgM reagentes, 50 (64%) foram acompanhadas durante a gestação, sendo que 90% foram tratadas. Todos os bebês deste grupo de mães foram acompanhados até, no mínimo, um ano de idade, sendo diagnosticados três casos de infecção congênita. Inferindo-se tais achados à população do estudo, encontra-se uma prevalência de toxoplasmose congênita de 14/10.000 nascidos vivos (citado por Dubey *et al.* 2012). As limitações deste estudo residem no fato de que entre as gestantes possivelmente infectadas, apenas 64% das duplas mães-bebês foram acompanhadas e que entre as 543 gestantes suscetíveis, apenas 31 duplas mães-bebês foram

acompanhadas (estas constituíram o grupo-controle) o que pode comprometer a estimativa da prevalência da infecção congênita. Uma vez que não foram estudados todos os pacientes sob risco, pode ter ocorrido um viés de seleção. A importância deste estudo está em fornecer a taxa de transmissão vertical entre mães tratadas, que foi de 6%. Ainda assim, esta taxa pode estar subestimada, uma vez que não foi possível a discriminação entre mães com infecção aguda na gestação daquelas com infecção passada, possibilitando que casos de infecção aguda falso-positivos estejam incluídos no denominador da taxa (Spalding *et al.* 2003).

Estudo realizado com gestantes de todo o estado do Mato Grosso do Sul envolveu 32.512 gestantes rastreadas para toxoplasmose no pré-natal. Para aquelas gestantes com anticorpo IgM reagente para *T. gondii*, foi realizado teste de avididade de IgG. Foi realizada sorologia nos recém-nascidos como parte do teste de triagem neonatal, mas não houve seguimento dos bebês de mães com sorologia sugestiva de toxoplasmose aguda na gestação. O rastreamento pré-natal evidenciou 137 gestantes com IgM reagente para *T. gondii* (4,2/1.000) e foram identificados ao nascimento 4 casos de toxoplasmose congênita, equivalendo a uma prevalência ao nascimento de 1,2/10.000 nascidos-vivos. A taxa de transmissão vertical foi de 3,9%. Este estudo encontrou prevalência de toxoplasmose congênita inferior às prevalências encontradas no Rio Grande do Sul e pode ser devido à baixa suscetibilidade das mães à infecção, uma vez que foi evidenciada elevada exposição prévia à toxoplasmose entre a população de gestantes (91,6% tinham anticorpos para *T. gondii* IgG reagente e IgM não reagente). Por outro lado, esta baixa prevalência pode ser devida à falta de seguimento dos bebês possivelmente expostos e também às perdas da população de gestantes, que correspondeu a 19% da amostra. A estimativa da taxa de transmissão vertical global é limitada pelo fato de não terem sido excluídas do cálculo as gestantes

com alta avidéz no primeiro trimestre, que correspondiam a 55% das gestantes que compunham o denominador da taxa. Caso estas gestantes tivessem sido excluídas, a taxa de transmissão vertical poderia ser calculada em 8,5%. Este estudo merece destaque também por estabelecer associações entre avidéz de IgG e transmissão vertical, informação importante no contexto dos protocolos de rastreamento brasileiros. Entre todas as gestantes com alta avidéz, não foram evidenciados casos de transmissão da infecção para os bebês, ao passo que entre as mães com baixa avidéz a taxa de transmissão vertical foi de 33%. Houve relação significativa entre o teste de avidéz baixo e presença de infecção fetal, bem como ausência de toxoplasmose fetal quando a avidéz apresentava-se elevada. (Figueiró-Filho *et al.* 2005).

Estudo realizado em serviço de referência para pré-natal de alto risco em Belo Horizonte observou que entre 72 gestantes com diagnóstico confirmado de toxoplasmose na gestação e tratadas para esta infecção durante a gestação, a taxa de transmissão vertical foi de 16% após o seguimento dos bebês por um ano (Couto & Leite 2004). Por não consistir de estudo de base populacional, não é possível estimar a prevalência de toxoplasmose congênita nesta população.

Estudo realizado em um hospital materno-infantil de Porto Alegre tem importância por estabelecer associações entre transmissão vertical e os resultados do teste de avidéz de IgG da gestante. As limitações do estudo residem no fato de que entre todas as gestantes que realizaram teste de avidéz de IgG no pré-natal neste hospital, apenas 30% tiveram o parto na instituição, sendo possível avaliar a transmissão da infecção para estes conceptos. Outra limitação é o fato de os bebês serem avaliados quanto à presença de infecção congênita apenas no momento do nascimento, sem seguimento ao longo prazo. Entre as mães com avidéz baixa e intermediária foi observada taxa de transmissão vertical de 26% e não foi evidenciada transmissão

vertical entre as mães com alta avidéz. Houve associação significativa entre baixa avidéz e transmissão vertical e entre alta avidéz e ausência de transmissão vertical (Reis *et. al.* 2006).

OBJETIVOS

1. Justificativa

As probabilidades de transmissão materno-fetal de toxoplasmose dependem do momento em que a gestante foi contaminada pelo *T. gondii*. Estas probabilidades estão determinadas com base em estudos realizados, em sua maioria, na França (Dunn *et al.* 1999, Bessières *et al.* 2009), onde são feitas testagens sorológicas pré-concepcional e mensais das gestantes suscetíveis, sendo, desta maneira possível detectar a frequência de soroconversão materna, considerada padrão de referência para o diagnóstico da infecção aguda na gestação, diferente do que ocorre no Brasil. O melhor dos cenários preconizados para o pré-natal no Brasil contempla, para as gestantes suscetíveis, uma sorologia para toxoplasmose por trimestre e no momento do parto, com início do pré-natal antes de 16 semanas de idade gestacional (Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre 2012, Ministério da Saúde 2012). O início precoce do pré-natal é importante para viabilizar a realização do teste de avidéz de IgG em tempo hábil para descartar com segurança o diagnóstico de infecção aguda na gestação naquelas pacientes que apresentam positividade para IgM logo na primeira testagem. Esse procedimento evitaria intervenções diagnósticas e terapêuticas desnecessárias no recém-nascido. Estudo de coorte realizado no Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Porto Alegre, verificou sorologia para toxoplasmose realizada somente no momento do parto em 25,7% das gestantes, ausência de pré-natal em 3,5% e somente uma sorologia durante todo o pré-natal em 5,4%. Após a introdução do teste de avidéz de IgG na rotina do

rastreamento, apenas 12,7% das gestantes realizaram este exame antes de 16 semanas de gestação (Varella 2007). Estudo prospectivo realizado com gestantes e seus bebês em outro grande hospital de Porto Alegre verificou proporção mais adequada de realização de avidéz de IgG em tempo hábil, com 31,4% das gestantes realizando este exame no primeiro trimestre, embora a idade gestacional no momento do exame fosse conhecida em apenas 62,5% de todas as gestantes que o realizaram (Reis *et al.* 2006b). Sendo assim, há carência de informações sobre as probabilidades de transmissão materno-fetal, considerando as incertezas no diagnóstico materno.

O trabalho justifica-se, primeiramente, pela necessidade da avaliação da adequação do rastreamento antenatal para toxoplasmose, passados doze anos de sua implantação em Porto Alegre. Justifica-se, ainda, pela necessidade de dados relativos às probabilidades de transmissão vertical considerando as limitações do diagnóstico antenatal em nosso meio e auxiliando nas decisões sobre instituição de tratamento empírico de gestantes e seus bebês, considerando uma população diferente da europeia. No Brasil ainda não há consenso sobre rastreamento antenatal ou neonatal. Para auxiliar neste processo de decisão, são necessários estudos de custo-efetividade, para os quais ainda há carência de dados locais para a construção das árvores de decisão. Com este estudo pretende-se contribuir para o fornecimento de informações que sejam essenciais para essa avaliação.

2. Objetivos

Objetivo Geral

Avaliar a adequação do rastreamento pré-natal para toxoplasmose realizado em Porto Alegre e cidades vizinhas e a taxa de transmissão vertical em nascidos vivos de mães com suspeita de toxoplasmose aguda na gestação.

Objetivos Específicos

1. Caracterizar o momento da confirmação da infecção aguda materna através de pesquisa de IgM anti-*T. gondii* realizada por método de captura.
2. Verificar o momento da realização do teste de avidéz de IgG.
3. Caracterizar a proporção de gestantes identificadas como portadoras de infecção aguda por *T. gondii* que são tratadas para a doença durante a gestação.
4. Caracterizar a taxa de transmissão vertical de toxoplasmose conforme características sorológicas maternas (taxa de soroconversão, resultado do teste de avidéz de IgG e momento do diagnóstico através da positividade da IgM anti-*T. gondii* testada por método de captura)
5. Caracterizar a taxa de transmissão vertical de toxoplasmose conforme a realização de tratamento materno.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andrade GMQ, Resende LM, Goulart EM, Siguiera AL, Vitor RWA, Januario JN. Hearing loss in congenital toxoplasmosis detected by newborn screening. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl. Ed.)* 2008; 74: 21-28.
- Andrade GMQ, Vascoceles-Santos DV, Carellos EVM, Romanelli RMC, Vitor RWA, Carneiro ACAV, Januario JN. Toxoplasmose congênita em filho de mãe cronicamente infectada com reativação de retinocoroidite na gestação. *J Pediatr* 2010; 86: 85-88.
- Avelino MM, Campos Jr D, Parada JCB, Castro AM. Pregnancy as a risk factor for acute toxoplasmosis seroconversion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003; 108: 19-24
- Bader TJ, Macones GA, Asch DA. Prenatal screening for toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 457-64.
- Bahia-Oliveira LMG, Jones LJ, Azevedo-Silva J, Alves CCF, Oréface F, Addiss DG. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro State, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:55 – 62
- Berrebi A, Kobuch WE Termination of pregnancy for maternal toxoplasmosis. *Lancet* 1994; 344: 36 - 39.
- Bessières MH, Berrebi A, Cassaing S, Fillaux J, Cambus JP, Berry A, et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis: prenatal and neonatal evaluation of methods used in Toulouse University Hospital and incidence of congenital toxoplasmosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104: 389 - 92.
- Brown ED, Chau JK, Atashband S, Westerberg BD, Kozak FK. A systematic review of neonatal toxoplasmosis exposure and sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73: 707-711.
- Castilho-Pelloso MP, Falavigna DLM, Falavigna-Guilherme AL. Suspected acute toxoplasmosis in pregnant women. *Rev. Saúde Pública* 2007; 41:27-34.
- Carellos EVM, Andrade GMQ, Aguiar RALP. Avaliação da aplicação do protocolo de triagem pré-natal para toxoplasmose em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil: estudo transversal em puérperas de duas maternidades. *Cad Saúde Pública* 2008; 24: 391-401.
- Choi WY, Nam HW, Kwak NH, Huh W, Kim YR, Kang MW, et al. Foodborne outbreaks of human toxoplasmosis. *J Infect Dis* 1997; 175: 1280-82.
- Cook AJC, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jennum PA, et al. Sources of *Toxoplasma* infection in pregnant women: European multicentre case-control study. *Br Med J* 2000; 321: 142-47.

Couto JCF & Leite JM. Sinais ultra-sonográficos em fetos portadores de toxoplasmose congênita. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2004; 26:377-82.

Couvreur J, Desmonts GD, Tournier G, Szuzterkac M. A homogeneous series of 210 cases of congenital toxoplasmosis in 0 to 11 months old infants detected prospectively. *Ann Pediatr (Paris)* 1984; 31: 815-19.

Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, Thulliez P, Aufrant C, Valenti D, et al. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 271-5.

Desmonts GD, Couvreur J. Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the fetus. *Bull NY Acad Sci* 1974a; 50: 146 – 59.

Desmonts GD, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis: a prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med* 1974b; 290: 1110-6.

Diário Oficial da União de 1º/09/2010 Seção I pág. 50. Portaria nº 2.472 de 31 de agosto de 2010.

Dubey JP, Lago EG, Gennari SM, Su C, Jones JL. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. *Parasitology* 2012; doi: 10.1017/S0031182012000765.

Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother to child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counseling. *Lancet* 1999; 353:1829 - 33.

Eichenwald HF. A study of congenital toxoplasmosis, with particular emphasis on clinical manifestations, sequelae and therapy. In: Siim JC, editor. Human Toxoplasmosis. Copenhagen, Munksgaard, 1960.

Eskild A, Oxman A, Magnus P, Bjorndal A, Bakketeig LS. Screening for toxoplasmosis in pregnancy: what is the evidence of reducing a health problem? *J Med Screen* 1996; 3: 188-94.

Etheredge GD, Frenkel JK. Human Toxoplasma infection in Kuna and Embera children in the Bayano and San Blas, Eastern Panama. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 53: 448 – 57.

European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG* 2003; 110: 112-20.

European Collaborative Study and Research Network on Congenital Toxoplasmosis. Low incidence of congenital Toxoplasmosis in children born to women infected with human immunodeficiency virus. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 1996;68:93-6.

Fialho CG, Teixeira MC, Araújo FAP. Toxoplasmose animal no Brasil. *Acta Scientiae Veterinariae* 2009; 37 (1): 1 - 23.

Figueiró-Filho EA, Lopes AHA, Senefonte FRA, Souza Júnior VG, Botelho CA, Figueiredo MS, Duarte G. Toxoplasmose aguda: estudo da frequência, taxa de transmissão vertical e relação entre os testes diagnósticos materno-fetais em gestantes em estado da Região Centro-Oeste do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005;27: 442-9.

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

Freeman K, Tan HK, Prusa A, Petersen E, Buffolano W, Malm G, et al, for the European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Predictors of retinochoroiditis in children with congenital toxoplasmosis: European, prospective cohort study. *Pediatrics* 2008; 121: e1215-22.

Garcia-Méric P, Franck J, Dumon H, Piarroux R. Prise en charge de la toxoplasmose congénitale en France: données actuelles. *Presse Med* 2010; 39: 530 - 38.

Gharavi MJ, Oormazdi H, Roointan ES. A comparative study on sensitivity and specificity of conventional and unconventional IgG and IgM assays for diagnosis of toxoplasmosis. *Iranian J Publ Health* 2008; 37(4):42-45.

Gilbert RE, Dunn DT, Wallon M, Hayde M, Prusa A, Lebech M, et al. Ecological comparison of the risks of mother-to-child transmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal clinical protocol. *Epidemiol Infect* 2001a; 127: 113-20.

Gilbert RE, Gras L, Wallon M, Peyron F, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on mother-to-child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *Int J Epidemiol* 2001b; 30: 1303-08.

Gilbert RE, Peckham CS. Congenital Toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? *J Med Screen* 2002; 9:135-41.

Gilbert RE, Thalib L, Tan HK, Paul M, Wallon M, Petersen E, for the European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Screening for Congenital Toxoplasmosis: accuracy of immunoglobulin M and immunoglobulin A tests after birth. *J Med Screen* 2007; 14:8-13

Gilot-Fromont E, Lélou M, Dardé M-L, Richomme C, Aubert D, Afonso E, et al. The Life Cycle of *Toxoplasma gondii* in the natural environment. *InTech* 2012. <http://dx.doi.org/10.5772/48233>.

Gras L, Gilbert RE, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on the risk of intracranial and ocular lesions in children with congenital toxoplasmosis. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1309-13.

Gras L, Wallon M, Pollak A, Cortina-Borja M, Evengard B, Hayde M, et al. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centers. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1721-31.

Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC, Maguire JH, Lynfield R, Stechenberg B, et al. New England Regional Toxoplasma Working Group. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. *N Engl J Med* 1994; 330: 1858-63.

Guerina NG. Toxoplasmosis. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR, editors. Manual of neonatal care. 5th ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p 330-40.

Hill D, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 634 - 40.

Hofgärtner WT, Swanzy SR, Bacina RM, Condon J, Gupta M, Matlock PE, et al. Detection of Immunoglobulin G (IgG) and IgM antibodies to *Toxoplasma gondii*: evaluation of four commercial immunoassay systems. *J Clin Microbiol* 1997, 35(12):3313-15

Hohlfeld P, Daffos F, Thulliez P, Aufrant C, Couvreur J, MacAleese J, et al. Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *J Pediatr* 1989; 115: 765-9.

Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med* 1994; 331:695-699.

Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: epidemiology and course of disease. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 973 - 88

Ho-Yen DO. Clinical features. In: Ho-Yen DO, Joss AWL, editors. Human toxoplasmosis. Oxford: Oxford University Press; 1993.

Jacobs L, Melton ML. Toxoplasmosis in chickens. *J Parasitol* 1966; 52: 1158 - 62.

Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Kapperud G, Whitelaw A, Eskild A, et al. Incidence of *Toxoplasma gondii* infection in 35.940 pregnant women in Norway and pregnancy outcome for infected women. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2900-06

Kean BH, Kimball AC, Christenson WN. An epidemic of acute toxoplasmosis. *JAMA* 1969; 208: 1002 - 04.

Kieffer F, Wallon M, Garcia P, Thulliez P, Peyron F, Franck J. Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 27-32.

Kodjikian L, Hoigne I, Adam O, Jacquier P, Aebi-Ochsner C, Aebi C, Garweg JG. Vertical transmission of toxoplasmosis from a chronically infected immunocompetent woman. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 272-74

Koppe JG, Loewer-Sieger DH, de Roever-Bonnet H. Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. *Lancet* 1986; 1:254-6

Lago EG, Neto EC, Melamed J, Rucks AP, Presotto C, Coelho JC, et al. Congenital toxoplasmosis: late pregnancy infections detected by neonatal screening and maternal serological testing at delivery. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2007; 21: 525-31.

Lago EG, de Carvalho RL, Jungblut R, da Silva VB, Fiori RM. Screening for *Toxoplasma gondii* antibodies in 2.513 consecutive parturient women and evaluation of newborn infants at risk for congenital toxoplasmosis. *Scientia Medica* 2009; 19:27-34

Lebech M, Joynson DHM, Seitz HM, Thulliez P, Gilbert RE, Dutton GN, et al. Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15:799-805

Lebech M, Andersen O, Christensen NC, Hertel J, Nielsen HE, Peitersen B, et al. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. *Lancet* 1999; 353: 1834-37.

Liesenfeld O, Montoya JG, Kinney S, Press C, Remington JS. Effect of testing for IgG avidity in the diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women: experience in a US reference laboratory. *J Infect Dis* 2001; 183: 1248-53.

Manual de Instruções de Uso do Sistema VIDAS Toxo IgM, produzido por Bio-Merieux, S.A.; França, 1998.

Manual de Instruções de uso do sistema AXSYM Toxo IgG e IgM, produzido por Abbott Laboratories; Estados Unidos, 2000.

McAuley J, Boyer KM, Patel D, Mets M, Swisher C, Roizen N et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: The Chicago collaborative treatment trial. *Clin Infect Dis* 1994; 18:38-72.

McLeod R, Boyer K, Karrison T, Kasza K, Swisher C, et al. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: The National Collaborative Chicago-based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1383 – 94.

McLeod R, Kieffer F, Sautter M, Hosten T, Pelloux H. Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104: 320-44.

Melamed J, Gus PI, Alvarenga ZE. Tratamento da toxoplasmose ocular na gestação. *Rev Bras Oftalmol* 1997; 56:241-248.

Mets MB, Holfels E, Boyer KM, Swisher CN, Roizen N, Stein L, et al. Eye manifestations of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1996;122:309-24.

Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica – Atenção ao pré-natal de baixo risco – Série A. Normas e manuais técnicos. Cadernos de atenção básica Brasília, nº 32. *Brasília, DF, 2012*

Minkoff H, Remington JS, Holman S, Ramirez R, Goodwin S, Landesman S. Vertical transmission of toxoplasma by human immunodeficiency virus-infected women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:555-9.

Mittendorf R, Pryde P, Herschel M, Williams M. Is routine antenatal toxoplasmosis screening justified in the United States? Statistical considerations in the application of medical screening tests. *Clin Obst Gynecol* 1999; 42: 163-73.

Montoya JG, Liesenfeld O, Kinney S, Press C, Remington JS. VIDAS test for avidity of Toxoplasma-specific immunoglobulin G for confirmatory testing of pregnant women. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2504-08.

Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004; 363: 1965 - 76.

Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2008; 47:554-66.

Naot Y, Remington JS. An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of IgM antibodies to *Toxoplasma gondii*: use for diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. *J Infect Dis* 1980; 142: 757 – 66.

Naot Y, Desmonts G, Remington JS. IgM enzyme-linked immunosorbent assay test for the diagnosis of congenital toxoplasma infection. *J Pediatr* 1981; 98: 32 - 6.

Neves JM, Nascimento LB, Ramos JGL, Martins-Costa SH. Toxoplasmose na gestação. *Rev Bras Gin Obst* 1994; 16: 197-202.

Patel DV, Holfels EM, Vogel NP, Boyer KM, Mets MB, Swisher CN, et al. Resolution of intracranial calcifications in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Radiology* 1996; 199: 433-40.

Phan L, Kasza K, Jalbrzilowski J, Noble G, Latkany P, Kuo A et al. Longitudinal study of new eye lesions in children who were not treated during the first year of life. *Am J Ophthalmol* 2008a; 146: 375-84.

Phan L, Kasza K, Jalbrzikowski J, Noble AG, Latkany P, Kuo A. Longitudinal Study of New Eye Lesions in Treated Congenital Toxoplasmosis. *Ophthalmology* 2008b; 115: 553-59.

Reis MM, Tessaro MM, D'Azevedo PA. Perfil sorológico para toxoplasmose em gestantes de um hospital público de Porto Alegre. *Rev Bras Gin Obst* 2006a; 28: 158-164.

Reis MM, Tessaro MM, D'Azevedo PA. Toxoplasma IgM and IgG avidity in single samples from areas with a high infection rate can determine the risk of mother-to-child transmission. *Rev Inst Med Trop SP* 2006b; 48: 93-98.

Remington JS, Miller MJ, Brownlee I. IgM antibodies in acute toxoplasmosis: Diagnostic significance in congenital cases and a method for their rapid demonstration. *Pediatrics* 1968; 41: 1082-91.

Remington JS, Thulliez P, JG Montoya. Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 941 - 45.

Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious Diseases of the fetus and newborn infant* 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2011. p 947 – 1091.

Sáfadi MAP, Farhat CK. Toxoplasmose. In: Farhat CK, Carvalho LHFR, Succi RCM, editors. *Infectologia pediátrica*. 2^a ed. São Paulo: Atheneu; 1999. p 609 - 12.

Sartori AL, Mnamisava R, Avelino MM, Martins CA. Triagem pré-natal para toxoplasmose e fatores associados à soropositividade de gestantes em Goiânia, Goiás. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2011; 33: 93-8.

Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre. Diretrizes de Assistência ao Pré Natal de Baixo Risco, 2012.

http://lproweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/sms/usu_doc/protocolo_de_pre-natal_2012_1_1_final_1.pdf Último acesso em 24 de junho de 2013.

Silveira C, Ferreira R, Muccioli C, Nussenblatt RB, Belfort Jr M. Toxoplasmosis transmitted to a newborn from the mother infected 20 years earlier. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 370-71

Silveira C, Belfort Jr M, Nussenblatt RB. Acquired toxoplasmic infection as the cause of toxoplasmic retinochoroiditis in families. *Am J Ophthalmol* 1988; 106: 362-64

Spalding SM, Amendoeira MRR, Ribeiro LC, Silveira C, Garcia AP, Camillo-Coura L. Estudo prospectivo de gestantes e seus bebês com risco de transmissão de toxoplasmose congênita em município do Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36: 483-491.

Stagni L, Romano MA, Romano A, Magli A, Briganti F, Del Pezzo MA, Buffolano W. Prenatal screening for congenital toxoplasmosis in Campania: preliminary report on activities and results. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104:374-77.

Stillwaggon E, Carrier CS, Sautter M, McLeod R. Maternal serologic screening to prevent congenital toxoplasmosis: a decision-analytic economic model. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5: e1333.

Swisher CN, Boyer K, McLeod R. The Toxoplasmosis Study Group. Congenital Toxoplasmosis. *Semin Pediatr Neurol* 1994; 1: 4-25.

Symposium Européen sur la toxoplasmose congénitale. *Arch Pédiatr* 2003; 10:1-48.

The SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007; 369: 115-22.

Vanni T, Ribeiro RA, Varella IS, Polanczyk CA, Fonseca BAL, Kuchenbecker R. Congenital Toxoplasmosis: Public Health Policy Concerns. *Braz J Infect Dis* 2008; 12: 105-6.

Varella IS, Wagner MB, Darella AC, Nunes LM, Müller RW. Prevalência de soropositividade para toxoplasmose em gestantes. *J Pediatr* 2003; 79:69-74.

Varella IS. Prevalência de toxoplasmose aguda em gestantes, incidência de toxoplasmose congênita e desempenho de testes diagnósticos em toxoplasmose congênita. *Tese de Doutorado (Pós-graduação em Epidemiologia) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007. CDU618.3-008.6(043.3) www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/11351/000607135.pdf?sequence=1* Último acesso em 24 de junho de 2013.

Varella IS, Canti ICT, Santos BR, Coppini AZ, Argondizzo LC, Tonin C, Wagner MB. Prevalence of acute toxoplasmosis infection among 41.112 pregnant women and the mother-to-child transmission rate in a public hospital in South Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104:383-8.

Vaz RS, Rauli P, Mello RG, Cardoso MA. Congenital Toxoplasmosis: A Neglected Disease? – Current Brazilian public health policy. *Field Actions Science Reports* [Online], Special Issue 3 / 2011, <http://factsreports.revues.org/1086>. Último acesso em 24 de junho de 2013.

Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ* 1999; 318:1511-14.

Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital Toxoplasma infection. *Pediatrics* 1980; 66: 767-74.

ARTIGO

CARACTERÍSTICAS DO RASTREAMENTO PRÉ - NATAL PARA TOXOPLASMOSE EM PORTO ALEGRE E OCORRÊNCIA DE TRANSMISSÃO VERTICAL DA DOENÇA CONFORME A REALIZAÇÃO DE TRATAMENTO E CARACTERÍSTICAS SOROLÓGICAS MATERNAS.

PRE NATAL TOXOPLASMOSIS SCREENING FEATURES IN PORTO ALEGRE AND MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION OCURRENCE OF TOXOPLASMOSIS ACCORDING TO MOTHER'S TREATMENT AND MATERNAL SEROLOGICAL STATUS.

Juliana de Oliveira, Ivana Varella, Ricardo Kuchenbecker.

A ser submetido à revista Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

Resumo

Introdução: Algumas cidades brasileiras sistematizaram o rastreamento pré-natal da toxoplasmose, como é o caso de Porto Alegre. Entretanto, há carência de dados sobre a efetividade deste rastreamento.

Métodos: O presente trabalho apresenta os resultados de uma coorte composta de 234 mães com suspeita de toxoplasmose aguda na gestação e seus recém-nascidos, resultante de dez anos de rastreamento pré-natal para toxoplasmose aguda.

Resultados: Verificou-se que em 57% dos casos as gestantes chegaram ao pré-natal de alto risco no terceiro trimestre. A taxa de transmissão vertical global de toxoplasmose foi de 17,1% (IC 95%=12-23%). Gestantes não tratadas apresentaram quase três vezes o risco de transmissão da infecção ao feto em relação às gestantes tratadas (RR = 2,82; IC95%=1,38–5,79; $P = 0,005$). A duração do tratamento foi significativamente maior entre as mães que tiveram bebês não infectados ($P=0,009$). Nenhum caso de transmissão vertical foi observado entre as mães que tinham alta avidéz de IgG, independente da idade gestacional no momento do exame.

Conclusão: Este trabalho fornece dados locais sobre taxas de transmissão vertical entre gestantes tratadas e não tratadas para futuras avaliações de custo-efetividade. Além disso, os dados sugerem que o tratamento materno tem efeito protetor para o feto.

Palavras-chave: toxoplasmose - toxoplasmose congênita - gestação

Abstract

Introduction: Some Brazilian cities have systematized antenatal screening for toxoplasmosis, as it happens in Porto Alegre. However, there is lack of information on the effectiveness of this screening.

Methods: The findings of a cohort involving 234 mothers who were suspected to have acute toxoplasmosis during pregnancy, which resulted from ten years of prenatal screening for acute toxoplasmosis, are shown.

Results: It was observed that in 57,1% of cases the pregnant women arrived to the prenatal reference service in the third trimester of pregnancy. The global mother-to-child transmission rate was 17,1% (CI 95%=12-23%). Untreated mothers presented nearly three times the risk of mother-to-child transmission when compared to treated mothers (RR = 2,82; CI 95%=1,38–5,79; $P = 0,005$). The length of maternal treatment was significantly higher among mothers who gave birth to uninfected children ($P=0,009$). No mother-to-child transmission was reported among mothers with high IgG avidity, regardless of gestational age at performing the test.

Conclusions: This paper provides local data on mother-to-child transmission rates among treated and untreated pregnant women, which are helpful for further cost-effectiveness evaluations. Furthermore, data suggest a protective effect of maternal treatment to the fetus.

Key words: toxoplasmosis - congenital toxoplasmosis – pregnancy

Introdução

A toxoplasmose é transmitida de mãe para filho na fase aguda da infecção materna, quase exclusivamente quando a mesma é adquirida durante a gestação (1, 2). Raramente é relatada transmissão vertical a partir da reativação de infecção passada (3). A infecção materna costuma ser assintomática e passar despercebida na ausência de rastreamento laboratorial da gestante (4).

No Brasil, a soropositividade para toxoplasmose em gestantes (IgG positivo, significando exposição prévia) é alta, variando entre 36 e 92% (5), significando vulnerabilidade da população de gestantes suscetíveis a elevado risco de contaminação por viverem em ambiente altamente propício à infecção (6). A prevalência de toxoplasmose congênita no Brasil varia entre 5-23/10.000 nascidos vivos, sendo que na Região Sul as prevalências relatadas são de 9-14/10.000 nascidos vivos (5).

O rastreamento sorológico das gestantes de forma sistemática é preconizado e está estabelecido como política de saúde pública apenas em países onde foram verificadas altas taxas de prevalência da doença, como França e Áustria (1). Nesses países, a introdução de programas de rastreamento pré-natal para a infecção desde a década de 1970 – com consequente educação das gestantes suscetíveis e tratamento das infectadas - resultou em drástica diminuição da ocorrência de formas graves da toxoplasmose congênita e em redução das taxas de infecção congênita por *T. gondii* (1). O protocolo francês de rastreamento preconiza testagem sorológica pré-concepcional e mensal das gestantes suscetíveis (7). Em contrapartida, países que têm prevalências baixas desta doença, como os Estados Unidos e o Reino Unido não adotam o rastreamento pré-natal como rotina. Os limitantes são o alto custo, o risco considerável de abortamento associado à amniocentese e a eficácia questionável do tratamento, aliados à raridade da doença (8-10). Não há no Brasil um programa nacional de

rastreamento de toxoplasmose congênita, embora o Ministério da Saúde recomende a triagem por meio da detecção de anticorpos da classe IgG e IgM no pré-natal, sendo que para a IgM deve ser usado um método enzimático de captura com boa sensibilidade e especificidade (11). No município de Porto Alegre, a Secretaria Municipal de Saúde implantou o rastreamento da rotina para toxoplasmose por ocasião do atendimento pré-natal a partir de janeiro de 2001, como resultado de um consenso entre especialistas que atuam no atendimento materno-infantil da cidade, através do Comitê Municipal de Perinatologia. A decisão de implantar o rastreamento partiu de constatação da alta prevalência da doença no município de Porto Alegre e cidades vizinhas (12).

Estudos de coorte divergem a respeito dos efeitos benéficos do tratamento materno na proteção do concepto (13–22). Uma metanálise encontrou fraca evidência de que o início precoce do tratamento materno reduz a transmissão vertical e nenhuma evidência de que o tratamento materno reduz manifestações clínicas da toxoplasmose congênita, mas a extrapolação dos resultados para a nossa população é questionável, pois foram excluídas as coortes da América (23). Sabe-se que a doença ocular na toxoplasmose congênita é mais grave e mais prevalente no Brasil do que na Europa (24).

O alto custo do rastreamento motivou, recentemente, a realização de estudo de custo-minimização do rastreamento sorológico materno para toxoplasmose na gestação para a população dos Estados Unidos, de acordo com o protocolo francês. Esse estudo concluiu que o rastreamento é custo-minimizador para aquela população considerando os parâmetros de custos utilizados no modelo e para taxas de infecção congênita a partir de 1/10.000 nascidos-vivos (25).

As incertezas envolvendo o tratamento da gestante e o custo do rastreamento são argumentos para que os países onde este rastreamento ainda não é aplicado realizem

cuidadosas pesquisas antes da sua introdução (23) e aqueles que já o instituíram avaliem a efetividade dos seus protocolos.

Do ponto de vista de acurácia diagnóstica da infecção na gestante, a introdução do teste de captura de IgM e do teste de avidéz de IgG tiveram um importante papel, respectivamente, no aumento da especificidade diagnóstica e na determinação do momento em que ocorre a infecção materna, reduzindo as taxas de diagnósticos falso-positivos e evitando intervenções diagnósticas e terapêuticas desnecessárias. O teste de avidéz de IgG é útil quando não é possível documentar a soroconversão materna. Desde que realizado até a 16ª semana de gestação, um resultado de alta avidéz de IgG - que significa que a infecção ocorreu há mais de 4 meses - permite afastar a hipótese de infecção materna durante a gestação (26-28).

O presente trabalho propõe-se a avaliar a adequação do rastreamento pré-natal para toxoplasmose feito em Porto Alegre e cidades vizinhas e a fornecer taxas de transmissão vertical em nascidos vivos de mães com suspeita de toxoplasmose aguda na gestação atendidas no momento do parto, dentro do contexto do protocolo local de rastreamento e tratamento das gestantes para esta infecção, com o objetivo de contribuir para estudos futuros e para a tomada de decisões clínicas.

Materiais e Métodos

Delineamento

Estudo de coorte iniciada em 1998, com resultados já publicados anteriormente (29). Para fins do presente estudo foi incluída a população de duplas mães-bebês cujas mães tiveram diagnóstico provável ou confirmado de toxoplasmose aguda na gestação que foram atendidas em duas maternidades de referência da cidade de Porto Alegre no período entre janeiro de 2002 e dezembro de 2012. O período compreendido pelo estudo

corresponde à introdução da técnica de captura de IgM e teste de avididade de IgG na avaliação das gestantes atendidas pelas maternidades estudadas. O período estabelecido para o seguimento dos bebês foi de 12 meses, momento considerado como apropriado para realizar a medida de IgG sérica para diagnóstico definitivo de toxoplasmose congênita (30).

Crêterios de inclusão

Foram incluídas as duplas mães-bebês cujas mães apresentaram todos os seguintes cr terios para infec o aguda por *T. gondii*:

Testes sorológicos enzimáticos para toxoplasmose com índices de anticorpos IgM persistentemente reagentes, que tiveram pelo menos uma pesquisa de IgM positiva pelo método de captura e que realizaram teste de avididade de IgG por método MEIA ou ELFA, durante a gesta o ou no momento do parto.

Crêterios de exclusão

Duplas mães-bebês cujas mães apresentaram diagnóstico de infec o pelo vírus HIV.

Duplas mães-bebês cujas mães tinham IgM reagente para toxoplasmose, mas com alta avididade de IgG até 16 semanas de gesta o ou tinham diagnóstico de toxoplasmose documentado anterior   gesta o atual.

Amostra

Foi realizado cáculo de tamanho de amostra para as taxas de transmissão vertical de toxoplasmose, sumarizadas no Quadro I.

A taxa de transmissão vertical global, considerada para estimar o tamanho amostral foi a encontrada em estudo prévio em uma das maternidades estudadas (29).

A taxa de transmissão entre mães com soroconversão confirmada, foi a observada em estudo de coorte que incluiu apenas gestantes com diagnóstico de toxoplasmose aguda por soroconversão (31).

As taxas de transmissão vertical estimadas conforme o teste de avidéz de IgG consideradas para cálculo amostral foram aquelas encontradas em estudo brasileiro (32), sendo que arbitrou-se uma baixa proporção (5%) para transmissão vertical com resultados de avidéz alta, pois estudos prévios demonstrando transmissão vertical conforme testes de avidéz de IgG não encontraram casos de infecção congênita entre mães com testes evidenciando alta avidéz (32-34).

As taxas de transmissão vertical conforme o momento do diagnóstico da infecção materna consideradas para o cálculo amostral são as relatadas por Dunn *et. al.*, na França (31), por serem as melhores disponíveis na literatura, em função das características dos programas de rastreamento pré-natal na França, que fornecem os dados mais fidedignos para estimativa destas taxas.

O tamanho amostral para cada objetivo do estudo foi calculado utilizando o programa PEPI versão 4.0 (JH Abramson & PM Galinger, 1993-2001).

Pacientes e medidas

O Grupo Hospitalar Conceição (GHC) conta com duas maternidades, localizadas, uma em um hospital geral com 801 leitos e a outra em um hospital dedicado à saúde feminina com 189 leitos. Em cada uma das duas maternidades ocorrem, em média, 5000 parto/ano (informações fornecidas pelo Serviço de Arquivo Médico do GHC). Ambos os hospitais atendem a população geral de Porto Alegre e

anel metropolitano, assim como pacientes referenciados do interior do Estado do Rio Grande do Sul para atendimento da gestação de médio e alto risco. As duplas mães-bebês foram incluídas no estudo no momento da primeira consulta dos bebês no ambulatório da Unidade de Prevenção da Transmissão Vertical (UPTV), do Serviço de Infectologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, para onde são referenciados todos os bebês provavelmente expostos ao *Toxoplasma gondii* durante a gestação e nascidos nas duas maternidades do GHC.

Para a confirmação de toxoplasmose aguda das gestantes durante o pré-natal ou no momento do parto, foi utilizado o método *Microparticle enzyme immunoassay* – MEIA (*Abbott Diagnostic AxSYM® SYSTEM*), cujo anticorpo IgM específico apresenta sensibilidade e especificidade de 93,3% e 97,3%, respectivamente (35). Foi considerado IgM reagente quando o índice foi superior a 0,600 (36). Quando detectado IgM pelo método MEIA, a mesma amostra foi processada com a técnica de captura de IgM – *Enzyme linked fluorescent assay* – ELFA (*VIDAS®*) (37) que, ao confirmar o teste reagente, desencadeou a realização do teste de avidéz de IgG. Para o método ELFA com captura de IgM o teste foi considerado reagente quando o índice foi superior a 0,65. Este método, quando comparado com o método ISAGA apresentou sensibilidade de 96% e especificidade de 99,2% (37). O anticorpo IgG anti-toxoplasmose foi detectado pelo método *Microparticle enzyme immunoassay* – MEIA (*Abbott Diagnostic AxSYM® SYSTEM*). Foi considerado IgG reagente títulos superiores a 3 UI/ml (36).

Os resultados do teste de avidéz de IgG realizado com o método ELFA foram descritos como baixa, alta e intermediária avidéz quando encontrados índices inferiores a 0,200, superiores a 0,300 e entre 0,200 e 0,300 respectivamente (38).

Foram revisadas as informações referentes ao diagnóstico e tratamento maternos para classificação do diagnóstico materno segundo o sistema de classificação de Lebech

et al. (30), com adaptações (29), sendo excluídos os pares mães-bebês em que o diagnóstico de toxoplasmose aguda na gestação era improvável.

Logo após o nascimento, os recém-nascidos foram avaliados através de rastreamento compreendendo exame físico completo, realização de hemograma com quantificação do número de plaquetas, sorologia para toxoplasmose (IgG e IgM) com o método MEIA, exame do líquido cefalorraquidiano, exame ultrassonográfico transfontanelar, exame da reação em cadeia da polimerase para detecção do DNA do *T. gondii* em amostra sérica e/ou líquórica com o método *Nested*, avaliação oftalmológica e avaliação auditiva. Os resultados dos anticorpos IgM considerados como reagentes foram confirmados com coleta de segunda amostra obtida entre o quinto e o sétimo dia de vida. A tomografia computadorizada de crânio e testes de função hepática foram realizados quando houve diagnóstico de infecção congênita confirmada

Os bebês foram acompanhados por um período aproximado de 12 meses para identificar os casos com persistência ou elevação significativa da concentração de anticorpos IgG, bem como para avaliar o aparecimento de sequelas associadas à toxoplasmose.

Foram considerados infectados pelo *Toxoplasma gondii* os bebês classificados na categoria de diagnóstico definitivo do sistema de classificação de Lebech et al. (30). Foram considerados não infectados os bebês que apresentaram anticorpos para toxoplasmose IgM negativos e IgG decrescentes até o desaparecimento em até 12 meses de idade. Foram considerados como infecção congênita improvável os bebês que foram acompanhados por pelo menos 6 meses e apresentaram diminuição nas dosagens seriadas das concentrações de IgG nos primeiros 6 meses de idade, na ausência de tratamento. As categorias diagnósticas de infecção congênita provável e possível não foram consideradas para fins do presente estudo, pois estas são aplicáveis a pacientes

sem avaliação sorológica inicial ao nascimento que sirva como parâmetro futuro ou sem conhecimento da infecção materna, o que não ocorre na população estudada.

Processamento dos dados e análise estatística

Para as análises estatísticas foram utilizados o teste t de Student para comparação entre médias de amostras independentes com distribuição normal, o teste U de Mann-Whitney para comparação de medianas. O teste z e o teste de qui-quadrado com correção de Yates foram utilizados para comparação de proporções. Os dados foram processados e analisados nos programas SPSS 18.0 (SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.) e PEPI versão 4.0 (JH Abramson & PM Galinger, 1993-2001).

Questões éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição.

Resultados

Entre as gestantes atendidas nas duas maternidades estudadas no período de 1º de janeiro de 2002 a 31 de dezembro de 2012, cujo produto da gestação foram nativos, foram identificadas 263 com suspeita de toxoplasmose aguda na gestação. Foram identificadas 27 gestantes que não realizaram teste de avididade de IgG, não preenchendo critérios de inclusão; uma gestante que realizou este teste por método COBBAS e uma gestante para a qual o método do teste de avididade de IgG era desconhecido, totalizando 29 gestantes que não participaram do estudo. Das 234 gestantes restantes, duas gestações eram gemelares totalizando 236 recém-nascidos que

foram incluídos na série estudada. Entre os 236 recém-nascidos, foi possível estabelecer o diagnóstico definitivo em relação a toxoplasmose congênita em 166 crianças (70,3%), que completaram o seguimento por 12 meses para classificação diagnóstica como infectado ou não-infectado, sendo que em alguns houve desaparecimento do anticorpo IgG em período inferior a 12 meses, sendo possível descartar a infecção congênita antes deste período. Quinze crianças (6,4%) ainda não haviam completado um ano de idade ao término do estudo, mas que ainda assim puderam ser classificadas como casos improváveis de toxoplasmose congênita. Houve perda de seguimento em 55 casos (23,3%); 54 abandonaram o acompanhamento e não puderam ser localizados pelos pesquisadores e um recém-nascido prematuro extremo evoluiu a óbito nos primeiros dias de vida, sem ser possível avaliação diagnóstica para toxoplasmose. A descrição da população que originou o estudo está representada na Figura I.

Características do rastreamento para toxoplasmose no pré-natal

Entre as 234 gestantes estudadas 122 (52%) eram procedentes de Porto Alegre, 83 (36%) eram procedentes do anel metropolitano e 29 (12%), do interior do Rio Grande do Sul e de Santa Catarina. Em relação à assistência pré-natal, verificou-se que entre as 4 gestantes que não realizaram pré-natal, três eram procedentes de Porto Alegre e uma do interior do RS. Para avaliar a adequação do rastreamento pré natal para toxoplasmose, verificou-se que 208 gestantes (90,4% das que realizaram pré-natal) realizaram testagem sorológica durante o pré-natal e as demais foram testadas apenas no momento do parto. A proporção de gestantes que realizaram rastreamento para toxoplasmose durante o pré-natal foi maior entre as gestantes procedentes de Porto Alegre (93,3%), seguido das gestantes provenientes do anel metropolitano (89,2%) e das gestantes procedentes do interior (82,1%).

Para avaliar o momento da detecção da infecção aguda por *T. gondii* durante a gestação no serviço de referência, foram consideradas apenas as gestantes que realizaram sorologia no pré-natal, que foram encaminhadas ao pré-natal de alto-risco. Para estas gestantes (n=208) foi calculada a média de idade gestacional no momento da realização de captura de IgM por método ELFA e no momento da realização do teste de avididade de IgG. Também foi realizada a estratificação das gestantes conforme o trimestre no momento da realização de cada exame (Tabela I).

Em relação ao tratamento em caso de infecção presumida ou confirmada das 208 gestantes que realizaram sorologia durante o pré-natal, portanto com oportunidade de realizar tratamento, este foi realizado por 125 pacientes (60%), não foi realizado por 76 pacientes (36,5%) e a informação era ignorada em 7 pacientes (3,4%). O esquema terapêutico consistiu de Espiramicina em 98% dos casos, sendo realizado desde a confirmação do diagnóstico até o termo. A média de idade gestacional na realização de IgM captura entre as gestantes tratadas foi 24,5 semanas (DP=8,7) e entre as 76 gestantes que não foram tratadas, foi de 34,8 semanas (DP=6,2). Houve diferença significativa entre as médias de idade gestacional no momento de realização de IgM captura quando comparadas gestantes tratadas e não tratadas (dif = 10 semanas; IC 95% = 8 - 12 semanas; $P < 0,001$). Os dados sobre o tratamento das gestantes estão sumarizados na Tabela I.

Considerando que no município de Porto Alegre o rastreamento pré-natal está institucionalizado pela Secretaria Municipal de Saúde desde janeiro de 2001, foi verificado que, quando comparadas as gestantes procedentes de Porto Alegre com as procedentes de outras localidades, não houve diferenças entre as características que definem os momentos do rastreamento e as referentes ao tratamento.

Transmissão vertical de toxoplasmose

As taxas de transmissão vertical conforme os aspectos sorológicos das gestantes foram obtidas entre os 181 casos para os quais foi possível confirmar ou afastar o diagnóstico de toxoplasmose congênita nos bebês, resultado de 180 gestantes. Foram identificados 31 bebês que apresentaram critérios diagnósticos de toxoplasmose congênita, atingindo taxa de transmissão vertical global de 17,1% (IC 95%=12-23%). Os fatores maternos que influenciam a transmissão vertical de toxoplasmose foram considerados individualmente para fins da estimativa de cálculo da transmissão vertical da infecção conforme características maternas (Tabela II).

Em 97 casos as mães foram tratadas (54%), sendo que todas receberam espiramicina e uma recebeu, adicionalmente, a associação Sulfadiazina + Pirimetamina + Ácido Folínico. Gestantes não tratadas apresentaram quase três vezes o risco de transmissão da infecção ao feto em relação às gestantes tratadas (RR = 2,82; IC95%=1,38-5,79; $P = 0,005$). Em dois casos o tempo de tratamento materno era desconhecido. A mediana da duração do tratamento materno foi de 3 meses (amplitude inter-quartis 1,0-5,0), sendo que a mediana foi de 1 mês (amplitude inter-quartis 1,0-2,5) para as 9 mães tratadas que tiveram bebês infectados e de 3 meses (amplitude inter-quartis 1,75-5,0) para as 86 mães que tiveram bebês não infectados ou com infecção congênita improvável, sendo a duração do tratamento significativamente maior entre as mães deste segundo grupo ($P=0,009$).

Entre as mães com alta avidéz de IgG não ocorreu transmissão vertical da toxoplasmose, sendo que não houve diferença entre as proporções de gestantes tratadas (51,3%) e não tratadas (48,7%) neste grupo ($P = 0,75$).

Entre as gestantes com avidéz baixa e intermediária a taxa de transmissão vertical no sub grupo de mães que realizaram tratamento foi significativamente menor (15,5%; IC95%=6,9-25%) quando comparada àquela do subgrupo de mães que não realizaram tratamento (46,8%; IC95%=32-61,4%) ($P = 0,001$).

Discussão:

A identificação de realização de exame sorológico para rastreamento pré-natal para toxoplasmose em 90,4% das gestantes que realizaram pré-natal, comparada com 80,7% de presença de rastreamento pré-natal para esta infecção em estudo prévio realizado em uma das maternidades estudadas (39) parece significar que no período do presente estudo houve mais oportunidade de diagnóstico e tratamento da doença. No presente estudo 11% das gestantes realizaram sorologia apenas no momento do parto, em comparação a 25,7% no estudo prévio. Estudo realizado em Belo Horizonte verificou que 97% das gestantes foram submetidas à triagem pré-natal para toxoplasmose, mas entre as gestantes suscetíveis para esta infecção, 43,6% realizaram somente uma sorologia durante todo o pré-natal e foi identificado apenas 1 caso (0,25%) de soroconversão na população estudada (40). Em Passo Fundo, RS, foi observado que 15% das gestantes não realizaram triagem sorológica para toxoplasmose no pré-natal (41).

A maior proporção de gestantes que foram rastreadas no pré-natal entre as procedentes de Porto Alegre parece demonstrar que o rastreamento é mais adequado na capital. Entretanto a nítida semelhança entre as gestantes da capital e as demais no que se refere ao momento da realização do IgM captura e ao teste de avidéz parece demonstrar que o acesso ao pré-natal de alto risco se dá da mesma forma para todas.

A caracterização de que a realização de captura de IgM e do teste de avididade de IgG ocorreu predominantemente no terceiro trimestre chama a atenção para o fato de que as gestantes estão tendo acesso tardio ao serviço de referência para atendimento de casos de toxoplasmose na gestação. Não foi possível, através dos dados disponíveis, determinar o momento em que as gestantes foram detectadas como suspeitas de toxoplasmose aguda nos serviços de pré-natal de baixo risco, mas o momento da realização do teste de captura de IgM no serviço de referência representa uma aproximação do momento em que as gestantes chegam ao serviço onde habitualmente realizam os testes de confirmação diagnóstica e iniciam a quimioprofilaxia, caso necessário. Estudo realizado em uma macro-região do Paraná, demonstrou que, em 89% das gestantes rastreadas para toxoplasmose em serviços de atenção básica, o lapso de tempo entre a liberação do resultado do exame sorológico pelo laboratório e o retorno da paciente à assistência médica foi maior do que um mês (42), atrasando o diagnóstico e o tratamento das gestantes. É possível que no presente estudo o ingresso tardio no serviço de alto-risco também seja devido a um lapso de tempo entre o encaminhamento e a chegada no serviço de referência.

A presença de soroconversão confirmada durante a gestação em apenas 13% das gestantes do estudo confirma a limitação do rastreamento recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil em detectar o momento da infecção materna. A detecção da soroconversão durante a gestação é uma situação incomum em nosso meio, porque o protocolo de rastreamento pré-natal de toxoplasmose aplicado preconiza uma testagem sorológica em cada trimestre para gestantes suscetíveis (11, 12). O protocolo francês de rastreamento preconiza testagem sorológica pré-concepcional e mensal das gestantes suscetíveis, o que significa maior oportunidade de detecção de soroconversão durante a gestação, permitindo o diagnóstico definitivo de infecção aguda com maior frequência

(43). A situação mais comum em Porto Alegre e, provavelmente, em todo Brasil é aquela em que a gestante já apresenta IgG e IgM reagentes na primeira testagem durante a gestação, gerando dúvidas sobre a infecção materna ter ocorrido em momento prévio ou posterior à concepção (29, 34, 42, 44-48). A dificuldade na datação da infecção materna é maior se a primeira sorologia realizada durante a gestação ocorrer tardiamente, após 16 semanas de idade gestacional, pois neste caso nem mesmo o teste de avidéz de IgG é capaz de afastar o diagnóstico de infecção aguda na gestação, daí a importância do início precoce do rastreamento.

O acesso tardio ao serviço de pré-natal de referência pode ter causado atraso em iniciar o tratamento ou até ser responsável pela não realização do mesmo. Verificamos que as gestantes não tratadas tiveram acesso significativamente mais tardio ao serviço de referência em relação às gestantes que foram tratadas ($P < 0,001$). É possível que a chegada das gestantes mais tardiamente ao serviço de referência seja devido ao fato de terem sido infectadas mais tardiamente durante a gestação, situação que conhecidamente aumenta o risco de transmissão vertical e poderia influenciar o efeito desfavorável da ausência de tratamento desse grupo de gestantes. A maior taxa de transmissão vertical entre gestantes não tratadas em relação às tratadas - seja quando analisadas globalmente, como quando estratificadas pelos resultados dos testes de detecção de avidéz de anticorpos IgG - parece evidenciar efeito protetor do tratamento das gestantes desta população sobre a transmissão vertical da toxoplasmose (RR = 2,82; IC95%=1,38-5,79; $P = 0,005$). Além disso, a maior duração do tratamento entre as mães que tiveram bebês não infectados parece evidenciar o benefício de iniciar o tratamento o mais precocemente possível. Uma metanálise envolvendo 26 coortes, que avaliou o efeito do tratamento materno sobre desfechos no concepto, encontrou uma fraca evidência de que o tratamento iniciado em até 3 semanas da soroconversão

materna reduziu a transmissão vertical quando comparado com o tratamento iniciado em 8 semanas ou mais da soroconversão (23). Entretanto, no presente estudo, o benefício do tratamento deve ser analisado com cautela. Como não foi possível afastar infecção prévia à gestação ou datar o momento da infecção na maioria das gestantes, conseqüentemente não foi possível controlar o desfecho *transmissão vertical* em relação à principal variável confundidora, que é o momento da infecção materna, comprometendo a análise e a interpretação deste resultado.

A taxa de transmissão vertical global encontrada, de 17,1% pode ser comparada à encontrada no estudo anterior, em uma das maternidades estudadas, em que foi relatada taxa de transmissão vertical global de 18,4% (29). Na literatura internacional Bessières *et al*, Romand *et al* e Dunn *et al* relataram taxas de transmissão vertical global de 24%, 28% e 29%, respectivamente (43,49,31). Entretanto, nesses estudos todas as mães tinham diagnóstico definitivo de infecção aguda na gestação confirmado por soroconversão. Em nosso estudo, em função das limitações do pré-natal, há uma considerável chance de presença de mães infectadas previamente à gestação, aumentando o número de gestantes que compõem o denominador desta taxa, o que limita a precisão da estimativa da taxa de transmissão vertical, podendo fazer com que a mesma possa estar subestimada. Estudo de uma coorte italiana, realizado em contexto semelhante ao nosso, em que apenas 23% das infecções maternas foram comprovadas por soroconversão na gestação, demonstrou taxa de transmissão vertical global de 5,9% (50). No Brasil, são relatadas taxas de transmissão vertical de 3,9% a 18,5% (34, 46, 51, 29) baseadas em estudos onde há baixa proporção de gestantes soroconversoras.

A ocorrência de transmissão vertical em 51,9% (IC 95% = 33,3 - 71,4) dos casos de soroconversão materna está de acordo com a relatada no estudo prévio em uma das maternidades estudadas, em que a transmissão vertical ocorreu em 50% dos casos de

soroconversão materna documentada (29). Esta alta taxa provavelmente reflete que as soroconversões detectadas correspondem às infecções maternas mais tardias, quando a taxa de transmissão vertical é mais alta. As infecções maternas mais precoces são mais dificilmente detectadas por soroconversão. Na França, na década de 1970 foi relatada taxa de transmissão vertical de 35,5% entre 180 gestantes com soroconversão documentada e não tratadas (2) e no final da década de 1990 e início da década de 2000 estudos relataram taxa de transmissão vertical de, respectivamente, 29% entre 557 e 28% entre 270 gestantes soroconversoras e tratadas durante a gestação (31, 43).

A ausência de transmissão vertical entre gestantes com alta avidéz de IgG, independente da idade gestacional quando da realização deste exame, corrobora para a demonstração da utilidade deste exame, mesmo quando realizado após 16 semanas de gestação (52). Uma vez que foi observado efeito protetor do tratamento e ausência de transmissão quando a mãe apresentava alta avidéz de IgG, foi verificada a proporção de mães que realizaram tratamento entre aquelas que tinham alta avidéz de IgG, para verificar se poderia haver predomínio de mães tratadas neste subgrupo. A detecção de alta avidéz de IgG parece ter efeito independente do tratamento sobre a transmissão vertical de toxoplasmose, porque observou-se a mesma proporção de gestantes tratadas e não tratadas entre mães com alta avidéz de IgG. A alta avidéz de IgG significa que a infecção foi adquirida há pelo menos 12-16 semanas, colocando o momento da infecção no primeiro ou segundo trimestres (26-28). Nesses cenários, o risco de transmissão vertical é menor (31). Outros estudos relatam ausência de transmissão vertical entre mães com alta avidéz de IgG realizada com idade gestacional superior a 16 semanas (32, 33).

As taxas de transmissão vertical conforme o momento da detecção da infecção por teste de captura do anticorpo IgM, neste estudo, devem ser interpretadas

considerando o acesso tardio das gestantes ao pré-natal de alto risco, determinando que a maioria das mães de bebês infectados realizaram o exame no terceiro trimestre, o que não significa que tenham sido infectadas naquele momento. Sendo assim, não é possível afirmar que as taxas de transmissão encontradas representem as taxas de transmissão por trimestre da infecção materna. Tal limitação impediu que fosse medido, através de análise multivariável, o efeito dos principais fatores determinantes sobre a transmissão vertical da infecção, que são a idade gestacional no momento da infecção materna e a realização do tratamento materno.

Conclusão:

O rastreamento sistemático das gestantes para toxoplasmose permitiu caracterizar o momento da confirmação diagnóstica e do acesso ao serviço de pré-natal de alto risco, que acontece em momento tardio, possivelmente influenciando a instituição do tratamento e a duração do mesmo. O estudo foi capaz de fornecer taxas de transmissão vertical de toxoplasmose entre gestantes tratadas e não tratadas e, mesmo considerando potenciais vieses, demonstrou que neste cenário o risco de transmissão entre mães não tratadas foi quase três vezes o risco das mães tratadas. Acreditamos que as taxas fornecidas neste estudo podem ser úteis em futuras avaliações de custo-efetividade.

Quadro I: Amostra calculada para medir a taxa de transmissão vertical (TTV) de toxoplasmose considerando a população geral de gestantes e as sub populações do estudo, com IC 95%

População de gestantes em que se deseja estimar a TTV	TTV usada como parâmetro	Diferença máxima	Nº de pares mães-bebês estimados
<i>População geral (taxa global de transmissão vertical)</i>	18,4%	5%	231
<i>Gestantes com soroconversão confirmada</i>	29%	8%	124
<i>Gestantes com avidéz de IgG baixa ou intermediária</i>	26%	8%	116
<i>Gestantes com avidéz de IgG alta</i>	5%	5%	73
<i>Gestantes infectadas no primeiro trimestre</i>	6%	5%	87
<i>Gestantes infectadas no segundo trimestre</i>	40%	10%	93
<i>Gestantes infectadas no terceiro trimestre</i>	72%	10%	78

Figura I. Descrição da população estudada:

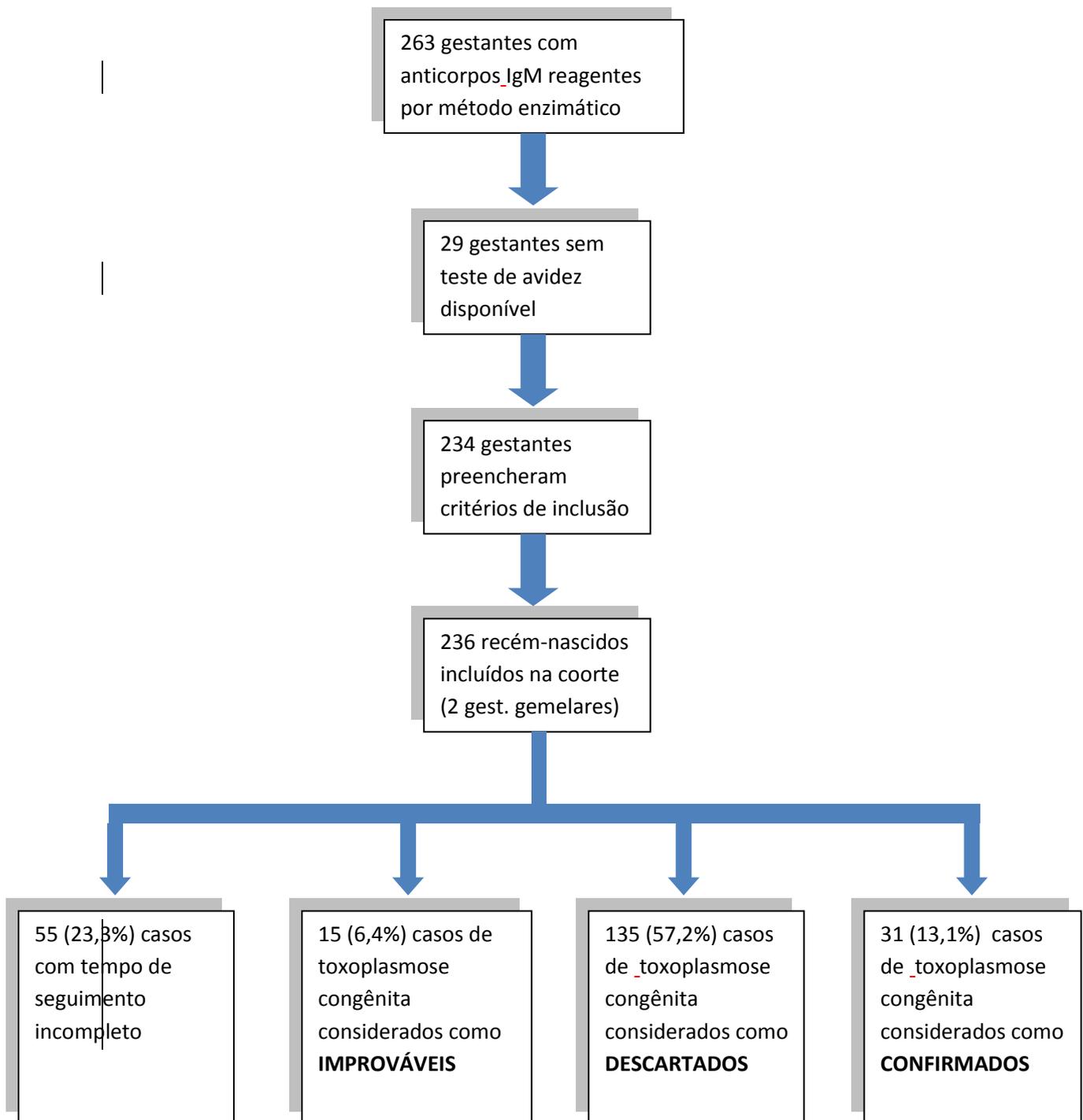


Tabela I – Características da avaliação sorológica para toxoplasmose aguda nos serviços de referência e do tratamento das gestantes que realizaram rastreamento sorológico durante o pré-natal.

Característica	Gestantes rastreadas no pré-natal (n=208)
Proporção de soroconversão confirmada	N (%) 27 (13)
Idade gestacional no primeiro exame IgM captura reagente, em semanas	Média ± DP 28,4 ± 9,2 ¹ Ampl:10 – 41
Idade gestacional na realização do teste de avidéz de IgG, em semanas	Média ± DP 29,2 ± 8,8 Ampl:10 – 41
Trimestre da gestação no primeiro exame IgM captura reagente	N (%)
1º trimestre	13 (6,3)
2º trimestre	87 (42,0)
3º trimestre	108 ¹ (51,7)
Trimestre da gestação na realização do teste de avidéz de IgG	N (%)
1º trimestre	10 (4,8)
2º trimestre	85 (40,9)
3º trimestre	113 (54,3)
Proporção de gestantes que realizaram tratamento ²	N (%) 125 (60,1)
Proporção de gestantes tratadas que usaram espiramicina isoladamente ³	N (%) 123 (98,4)
Duração do tratamento das gestantes, em meses ⁴	mediana 3,0 Ampl:<1 - 7

¹ Uma gestante não realizou IgM pelo método ELFA captura e sim pelo método MEIA. Esta paciente apresentava avidéz de IgG intermediária.

² Proporções calculadas em relação às gestantes rastreadas

³ Proporções calculadas em relação às gestantes tratadas.

⁴ Medidas referentes a 121 gestantes para as quais era conhecido o tempo de tratamento.

Tabela II – Transmissão vertical de toxoplasmose conforme características do tratamento e do diagnóstico maternos (n=181).

Característica do tratamento e do diagnóstico materno	Bebês infectados	Taxa de transmissão vertical (TTV) (%)	IC 95% da TTV (%)
Realização de tratamento das gestantes (97)	9	9,3	4,2 – 15,6
Não realização de tratamento das gestantes (84)	22	26,2	17 - 36,5
Soroconversão materna documentada (27)	14	51,9	33,3 – 71,4
Avidez de IgG			
Alta (76)	0	-	-
Baixa (80)	29	36,3	25,6 – 47,6
Intermediária (25)	2	8	0 – 20
Trimestre da detecção da infecção materna por IgM captura¹			
1º trimestre (8)	0	-	-
2º trimestre (67)	2	3	0 – 7,9
3º trimestre (106)	29	27,4	18,8 – 36,1

¹Uma gestante não realizou IgM captura pelo método ELFA e sim IgM pelo método MEIA. Esta paciente apresentava avidéz de IgG intermediária.

Referências Bibliográficas do Artigo

1. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, editors. Infectious Diseases of the fetus and newborn infant 7th ed. Philadelphia, WB Saunders; 2011.
2. Desmonts G, Couvreur J. Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the fetus. *Bull NY Acad Sci* 1974; 50: 146 – 59.
3. Andrade GMQ, Vascelos-Santos DV, Carellos EVM, Romanelli RMC, Vitor RWA, Carneiro ACAV, Januario JN. Toxoplasmose congênita em filho de mãe cronicamente infectada com reativação de retinocoroidite na gestação. *J Pediatr* 2010; 86: 85-88.
4. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004; 363: 1965-76.
5. Dubey JP, Lago EG, Gennari SM, Su C, Jones JL. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. *Parasitology* 2012; doi: 10.1017/S0031182012000765
6. Avelino MM, Campos Jr D, Parada JCB, Castro AM. Pregnancy as a risk factor for acute toxoplasmosis seroconversion. *Eur J Obstet Gynecol Reptod Biol* 2003; 108: 19-24
7. Garcia-Méric P, Franck J, Dumon H, Piarroux R. Prise en charge de la toxoplasmose congénitale en France: données actuelles. *Presse Med* 2010; 39: 530 - 38.
8. Gilbert RE, Peckham CS. Congenital Toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? *J Med Screen* 2002; 9(3):135-41.
9. Bader TJ, Macones GA, Asch DA. Prenatal screening for toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 457-64.
10. Mittendorf R, Pryde P, Herschel M, Williams M. Is routine antenatal toxoplasmosis screening justified in the United States? Statistical considerations in the application of medical screening tests. *Clin Obst Gynecol* 1999; 42: 163-73
11. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica – Atenção ao pré-natal de baixo risco – Série A. Normas e manuais técnicos. Cadernos de atenção básica Brasília, nº 32. Brasília, DF, 2012
12. Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre. Diretrizes de Assistência ao Pré Natal de Baixo Risco, 2012.
http://lproweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/sms/usu_doc/protocolo_de_pre-natal_2012_1_1_final_1.pdf Último acesso em 24 de junho de 2013.
13. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM, et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: A multicenter study of impact on

fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 410-5.

14. Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, Thulliez P, Aufrant C, Valenti D, et al. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 271-5.

15. Hohlfeld P, Daffos F, Thulliez P, Aufrant C, Couvreur J, MacAleese J, et al. Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *J Pediatr* 1989; 115: 765-9.

16. Gilbert RE, Dunn DT, Wallon M, et al. Ecological comparison of the risks of mother-to-child transmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal clinical protocol. *Epidemiol Infect* 2001; 127: 113-20.

17. Gilbert RE, Gras L, Wallon M, Peyron F, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on mother-to-child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1303-08.

18. Gras L, Gilbert RE, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on the risk of intracranial and ocular lesions in children with congenital toxoplasmosis. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1309-13.

19. European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG* 2003; 110: 112-20.

20. Gras L, Wallon M, Pollak A, et al. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centers. *Acta Paediatrica* 2005; 94: 1721-31.

21. Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ* 1999; 318:1511-14.

22. Eskild A, Oxman A, Magnus P, Bjorndal A, Bakketeig LS. Screening for toxoplasmosis in pregnancy: what is the evidence of reducing a health problem? *J Med Screen* 1996; 3: 188-94.

23. The SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007; 369: 115-22.

24. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, Bahia-Oliveira LMG, Tan HK, et al. Ocular Sequelae of Congenital Toxoplasmosis in Brazil Compared with Europe. *PLoS Negl Trop Dis* 2008; 2(8): e277. doi: 10.1371 / journal.pntd. 0000277

25. Stillwaggon E, Carrier CS, Sautter M, McLeod R. Maternal serologic screening to prevent congenital toxoplasmosis: a decision-analytic economic model. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5(9): e1333.

26. Remington JS, Tulliez P, JG Montoya. Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 941-45.
27. Liesenfeld O, Montoya JG, Kinney S, Press C, Remington JS. Effect of testing for IgG avidity in the diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women: experience in a US reference laboratory. *J Infect Dis* 2001; 183: 1248-53.
28. Montoya JG, Liesenfeld O, Kinney S, Press C, Remington JS. VIDAS test for avidity of *Toxoplasma*-specific immunoglobulin G for confirmatory testing of pregnant women. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2504-08.
29. Varella IS, Canti ICT, Santos BR, Coppini AZ, Argondizzo LC, Tonin C, Wagner MB. Prevalence of acute toxoplasmosis infection among 41.112 pregnant women and the mother-to-child transmission rate in a public hospital in South Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104:383-388.
30. Lebech M, Joynson DHM, Seitz HM, Thulliez P, Gilbert RE, Dutton GN, et al. Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15:799-805
31. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother to child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counseling. *Lancet* 1999; 353:1829 - 33.
32. Reis MM, Tessaro MM, D'Azevedo. *Toxoplasma* IgM and IgG avidity in single samples from areas with a high infection rate can determine the risk of mother-to-child transmission. *Rev Inst Med Trop SP* 2006; 48: 93-98
33. Yamada H, Nishikawa A, Yamamoto T, Mizue Y, Yamada T, et al. Prospective study of congenital toxoplasmosis screening with use of IgG avidity and multiplex nested PCR methods. *J Clin Microbiol* 2011; 49:2552-56.
34. Figueiró-Filho EA, Lopes AHA, Senefonte FRA, Souza Júnior VG, Botelho CA, Figueiredo MS, Duarte G. Toxoplasmose aguda: estudo da frequência, taxa de transmissão vertical e relação entre os testes diagnósticos materno-fetais em gestantes em estado da Região Centro-Oeste do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005;27: 442-9.
35. Wilson M, Remington JS, Clavet C, Varney G, Press C, Ware D. Evaluation of six commercial kits for detection of human immunoglobulin M antibodies to *Toxoplasma gondii*: the FDA Toxoplasmosis ad hoc Working Group. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 3112-15
36. Manual de Instruções de uso do sistema AxSYM Toxo IgG e IgM, produzido por Abbott Laboratories; Estados Unidos, 2000.
37. Manual de Instruções de Uso do Sistema VIDAS Toxo IgM, produzido por Bio-Merieux, S.A.; França, 1998.

38. Manual de Instruções de Uso do Sistema VIDAS Toxo IgG Avidity, produzido por Bio-Merieux, S.A.; França 1999.
39. Varella IS. Prevalência de toxoplasmose aguda em gestantes, incidência de toxoplasmose congênita e desempenho de testes diagnósticos em toxoplasmose congênita. *Tese de Doutorado (Pós-graduação em Epidemiologia) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007. CDU618.3-008.6(043.3) www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/11351/000607135.pdf?sequence=1* Último acesso em 24 de junho de 2013.
40. Carellos EVM, Andrade GMQ, Aguiar RALP. Avaliação da aplicação do protocolo de triagem pré-natal para toxoplasmose em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil: estudo transversal em puérperas de duas maternidades. *Cad Saúde Pública* 2008; 24: 391-401.
41. Mozzatto L & Procianoy RS. Incidence of congenital toxoplasmosis in southern Brazil: a prospective study. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2003; 45: 147-51.
42. Castilho-Pelloso MP, Falavigna DLM, Falavigna-Guilherme AL. Suspected acute toxoplasmosis in pregnant women. *Rev Saúde Pública* 2007; 41:27-34.
43. Bessières MH, Berrebi A, Cassaing S, Fillaux J, Cambus JP, Berry A, et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis: prenatal and neonatal evaluation of methods used in Toulouse University Hospital and incidence of congenital toxoplasmosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104: 389 - 92.
44. Lago EG, de Carvalho RL, Jungblut R, da Silva VB, Fiori RM. Screening for *Toxoplasma gondii* antibodies in 2.513 consecutive parturient women and evaluation of newborn infants at risk for congenital toxoplasmosis. *Scientia Medica* 2009; 19:27-34.
45. Sartori AL, Mnamisava R, Avelino MM, Martins CA. Triagem pré-natal para toxoplasmose e fatores associados à soropositividade de gestantes em Goiânia, Goiás. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2011; 33: 93-8.
46. Spalding SM, Amendoeira MRR, Ribeiro LC, Silveira C, Garcia AP, Camillo-Coura L. Estudo prospectivo de gestantes e seus bebês com risco de transmissão de toxoplasmose congênita em município do Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36: 483-491.
47. Reis MM, Tessaro MM, d'Azevedo PA. Perfil sorológico para toxoplasmose em gestantes de um hospital público de Porto Alegre. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006; 28: 158-64.
48. Neves JM, Nascimento LB, Ramos JGL, Martins-Costa SH. Toxoplasmose na gestação. *Rev Bras Gin Obst* 1994; 16: 197-202.

49. Romand S, Wallon M, Franck J, Thulliez P, Peyron F, Dumon H. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obst Gynecol* 2001;97:296-300.

50. Stagni L, Romano MA, Romano A, Magli A, Briganti F, Del Pezzo MA, Buffolano W. Prenatal screening for congenital toxoplasmosis in Campania: preliminary report on activities and results. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104:374-7.

51. Couto JCF & Leite JM. Sinais ultra-sonográficos em fetos portadores de toxoplasmose congênita. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2004; 26:377-82.

52. Montoya JG & Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2008; 47:554-66.

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após doze anos da implantação do protocolo de rastreamento de toxoplasmose aguda na gestação no município de Porto Alegre, o presente estudo demonstra que na nossa amostra, 93,3% das gestantes são rastreadas para esta infecção na assistência ao pré-natal considerado de baixo risco, mas que o acesso ao pré-natal de alto risco para gestantes com suspeita de infecção por toxoplasmose é tardio e quase metade dos casos com infecção suspeita ou confirmada não realizou tratamento para toxoplasmose durante a gestação. A demora na confirmação do diagnóstico e no início do tratamento podem comprometer a efetividade da estratégia de rastreamento, visto que as complicações clínicas para o conceito parecem ser reduzidas na presença de tratamento materno instituído precocemente (Daffos *et. al.* 1988, Hohlfeld *et. al.* 1989, Gilbert *et. al.* 2001a, Gilbert *et. al.* 2001b, Gras *et. al.* 2001, EMSCOT 2003, Gras *et. al.* 2005, Kieffer *et. al.* 2008, McLeod *et. al.* 2009). A realização de rastreamento para toxoplasmose na gestação oferecido nos serviços de atenção primária à saúde pode representar desperdício de recursos diagnósticos se a estratégia não for capaz de captar as gestantes precocemente, oferecendo oportunidade de datação do momento da infecção (através de detecção da soroconversão ou da alta avidéz do anticorpo IgG) e, caso necessário, o tratamento em tempo oportuno (Stillwaggon *et. al.* 2011).

Ainda que tardio, o rastreamento de gestantes para toxoplasmose mostrou-se útil, em outros estudos, no diagnóstico de infecções de recém-nascidos que não teriam sido diagnosticados na ausência do rastreamento pré-natal, visto que a toxoplasmose congênita é frequentemente assintomática no recém-nascido (Couvreux *et. al.* 1984, Remington 2011) e que o rastreamento neonatal para esta infecção através de anticorpo IgM deixa de diagnosticar considerável parcela de bebês infectados (Lebech *et. al.*

1999, Lago *et. al.* 2007, Gilbert *et. al.* 2007). Há evidências de que o tratamento pós-natal da toxoplasmose congênita tem efeito em reduzir as sequelas clínicas da infecção e que deve ser iniciado precocemente (.McAuley *et. al.* 1994, Guerina *et. al.* 1994, Phan *et. al.* 2008b, Mets *et. al.* 1996). Entretanto, para fins de estabelecer diagnóstico neonatal, o rastreamento das mães na maternidade seria suficiente.

Uma vez que o rastreamento para toxoplasmose já está intituído na rotina do pré-natal de Porto Alegre há mais de uma década, devem ser adotadas estratégias para otimizá-lo, proporcionando oportunidade de diagnóstico e tratamento precoces das gestantes com esta infecção, no sentido de potencializar os benefícios do protocolo de rastreamento em relação a redução das complicações clínicas para o concepto.

O efeito protetor do tratamento materno que foi observado neste estudo pode sofrer a influência dos potenciais vieses apontados. Entretanto, os vieses dos estudos observacionais realizados com gestantes dificilmente serão eliminados. Na impossibilidade, por questões éticas, de realizar estudo com metodologia menos vulnerável a confundidores, como seria o caso de um ensaio clínico randomizado, precisamos trabalhar com as evidências disponíveis, obtidas, no melhor dos cenários, a partir de estudos de coorte. Sendo assim, este estudo fornece dados para alimentar a controversa discussão sobre a efetividade do tratamento em casos suspeitos de toxoplasmose aguda na gestação.

ANEXO A

Aprovação pelo Comitê de Ética

GHC	GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO
	HOSPITAL N. S. DA CONCEIÇÃO S.A. - CNPJ 92.797.191/0001-20 - Av. Francisco Trevis, 596 - F.345-1300 - Porto Alegre - RS - CEP: 91350-200
	HOSPITAL DA CRIANÇA CONCEIÇÃO - (Unidade Pediátrica do Hospital Nossa Senhora de Conceição S.A.)
	HOSPITAL CRISTO REDENTOR S.A. - CNPJ 92.797.139/0001-79 - Rua Domingos Rubbo, 20 - F. 351-3388 - Porto Alegre - RS - CEP: 91049-000
HOSPITAL FEMINA S.A. - CNPJ 02.683.134/0001-03 - Rua Mostardeiros, 17 - F.311-8698 - Porto Alegre - RS - CEP: 91430-001	
Vinculados ao Ministério da Saúde - Decreto nº 98.266/90	

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO
CEP - GHC

RESOLUÇÃO

Porto Alegre, 15 de junho de 2001.

O Comitê de Ética em Pesquisa-CEP-GHC, em reunião ordinária em 13/06/2001 analisou o projeto de pesquisa:

Nº 11/2001

Título: Incidência de toxoplasmose congênita: diagnóstico através de IgG e IgM por microparticle enzyme immunoassay e polymerase chain reaction sérica

Pesquisador: Ivana Santos Varela

Este trabalho, bem como o Termo de Consentimento Pós Informado, no aspecto ético e metodológico, por estarem de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/96) obtiveram o parecer APROVADO. O autor deverá encaminhar relatórios semestrais sobre o andamento do projeto. Projetos de áreas temáticas especiais não podem ser iniciados sem a aprovação da CONEP.


Dr. Mario Roberto Silveira
Coordenador
Comitê de Ética do GHC