



Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências Médicas
Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas

Liú Campello Porto

**Fatores de Risco e Marcadores Precoces no
Diagnóstico da Toxoplasmose Congênita**

Brasília
2010

Liú Campello Porto

Fatores de Risco e Marcadores Precoces no Diagnóstico da Toxoplasmose Congênita

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde (área de concentração em epidemiologia) pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof^a Dra Elisabeth Carmen Duarte

Brasília

2010

P853f Porto, Liú Campello.

Fatores de risco e marcadores precoces no diagnóstico da toxoplasmose congênita / Liú Campello Porto. – Brasília, 2010.

111 f. : il.

Orientadora: Professora Doutora Elisabeth Carmen Duarte.
Área de concentração: Ciências da Saúde – Epidemiologia.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de Brasília,
Faculdade de Ciências Médicas, 2010.

1. Toxoplasmose congênita 2. Doença parasitária 3. Diagnóstico clínico I. Título.

Liú Campello Porto

Fatores de Risco e Marcadores Precoces no Diagnóstico da Toxoplasmose Congênita

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde (área de concentração em epidemiologia) pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Banca examinadora:

Professora Elisabeth Carmen Duarte (presidente)
Universidade de Brasília

Professor Gustavo Adolfo Sierra Romero
Universidade de Brasília

Professor Paulo Roberto Margotto
Escola Superior de Ciências da Saúde

Professor Pedro Luiz Tauil
Universidade de Brasília

Brasília, DF – Dezembro, 2010.

Agradecimentos

Agradeço, todos os dias da minha vida, à sabedoria suprema da Vida, pela proteção recebida em forma de saúde, equilíbrio, coragem, persistência e esperança, para que eu pudesse progredir no meu caminho.

Algumas pessoas foram colocadas nesse caminho para que esse trabalho deixasse de ser apenas uma intenção e, a essas pessoas, eu faço meu sincero e comovido agradecimento:

Às crianças e suas mães que foram pacientes com o acompanhamento, muitas vezes doloroso, da sua doença;

À minha muito querida orientadora, Professora Elisabeth Duarte, que me ensinou muito mais do que os fundamentos da pesquisa científica, com sua tranquilidade, segurança, competência, carinho e paciência.

Ao respeitado Professor Pedro Tauil, que possibilitou o meu encontro com a Professora Elisabeth;

Aos meus três filhos, Victor, Elisa e Clarissa, que me ensinaram o verdadeiro significado de tolerância, de compreensão e de paciência com um amor incondicional;

Ao meu pai, Lucio Campello, que me ensinou, além de conceitos médicos, a postura exemplar diante da profissão e dos pacientes, pelo respeito que teve a cada um deles;

À minha mãe, Latife Campello, cujas atitudes e pensamentos estiveram além da sua geração e sempre dirigidos ao bem-estar dos seus filhos;

Ao meu esposo, Saulo Porto, que nunca se conformou com o adiamento do projeto de realização do Mestrado, facilitando todas as dificuldades enfrentadas por nós, com carinho, paciência, palavras de conforto e solidariedade. Sem ele, esse projeto tão sonhado e esperado, não teria sido concluído;

À minha irmã, Lucia Campello Arsky, que me socorreu na necessidade de tradução dos artigos para a língua inglesa;

Ao meu colega Paulo Roberto Margotto por ter confiado na minha capacidade e ter permitido, como chefe da Unidade de Neonatologia do HRAS, que eu assumisse o ambulatório de Infectologia do HRAS, no início de minha carreira.

À colega Dalva Nagamine Motta, pela sua imprescindível ajuda na informação de dados do SINAN;

À Francisca Lucena, pela análise estatística dos dados;

À Lucimara, pelo auxílio na pesquisa bibliográfica dos artigos.

Resumo

INTRODUÇÃO: No Brasil, cerca de 90% das crianças com toxoplasmose congênita (TC) nascem assintomáticas, porém 85% dessas crianças poderão desenvolver sinais e sintomas da doença tardiamente, incluindo graves sequelas. O diagnóstico precoce (intrauterino ou neonatal) é importante para instituição oportuna do tratamento e diminuição do risco de morbidades e sequelas. Atualmente, o diagnóstico da TC baseia-se principalmente em resultados de exames laboratoriais e acompanhamento clínico da criança. No entanto, alguns desses exames que poderiam ser decisivos para o diagnóstico da TC, tais como PCR, não estão disponíveis na prática clínica e os testes sorológicos disponíveis comercialmente nem sempre apresentam altas sensibilidade e especificidade. Além disso, falhas frequentes no rastreamento sorológico da gestante durante o pré-natal omitem informação relevante para o diagnóstico da TC na criança. Adicionalmente, a confirmação diagnóstica a partir de acompanhamento clínico e laboratorial poderá ser, inaceitavelmente, tardio. Em consequência a fatos que acompanham o diagnóstico da TC, há demora frequente na instituição do tratamento específico ou o tratamento desnecessário de criança não infectada iniciado antes da confirmação diagnóstica. Dessa forma, torna-se importante que sejam identificados fatores associados ao risco transmissão vertical do *T.gondii* (incluindo características maternas, época provável da infecção na gestação, tratamento recebido durante o pré-natal, e perfil sorológico materno assim como identificar sinais clínicos precoces na criança (antes dos 3 meses de vida) que estejam associados com a confirmação diagnóstica da TC e que porventura possam auxiliar na tomada de decisão e manejo clínico da criança, precocemente. É bem descrito na literatura que a época da infecção materna em relação à gestação é importante fator de risco para a transmissão vertical do *T.gondii*. Porém, outros fatores de risco, incluindo o perfil sorológico materno, não são bem estudados, assim como são controversos, ainda, os achados referentes ao papel do tratamento pré-natal na prevenção da TC ou na redução de morbidade e sequelas. Além disso, não se encontram bem estabelecidos parâmetros que permitam prever a evolução da infecção pelo *T.gondii* em crianças sintomáticas ou assintomáticas. Porém, existe um número importante de estudos demonstrando os efeitos incapacitantes da infecção,

tanto nas formas sub-clínicas, quanto nas formas aparentes ao nascimento, Dessa forma os resultados do presente estudo, relativos à identificação de fatores maternos associados a TC e aos marcadores precoces (sinais clínicos e resultados laboratoriais presentes antes dos 3 meses de vida) úteis para o diagnóstico da TC, poderão auxiliar no manejo mais adequado do paciente (incluindo a investigação, diagnóstico e tratamento mais precoce da TC), tanto pelo pediatra geral quanto pelo especialista, assim como auxiliar na definição de diretrizes para as políticas e programas em saúde pública, evitando os graves danos físicos, emocionais e financeiros causados pela doença. **MÉTODOS:** O desenho é de um estudo observacional, analítico, tipo coorte clínica histórico-concorrente, com o uso de dados secundários. Todas as crianças elegíveis identificadas no maior serviço de referência de infectologia pediátrica do Distrito Federal (Ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Regional da Asa Sul) , entre 1994 e 2009, foram acompanhadas até 1 ano de vida, a fim de identificar fatores de risco associados à probabilidade de confirmação do diagnóstico de toxoplasmose congênita (TC) e marcadores precoces (0-3 meses de vida) da infecção. O estudo compreende uma primeira etapa descritiva, sobre os dados demográficos, clínicos e laboratoriais maternos e da criança. A segunda etapa, analítica, avaliou associações para a identificação de fatores de risco para a ocorrência da TC, incluindo o perfil sorológico materno e a instituição do tratamento pré-natal, bem como o papel preditor dos marcadores precoces da doença na criança (clínicos e laboratoriais) para a presença do desfecho (toxoplasmose congênita). A etapa analítica foi apresentada sob a forma de dois artigos. **RESULTADOS:** A maior parte das gestantes (61,3%) não pôde ser classificada quanto à definição de caso devido à ausência ou incompletude de registros dos prontuários. Entre as gestantes consideradas casos confirmados de toxoplasmose aguda (n=19), o risco TC foi 6 vezes maior do que nos grupos de gestantes com suspeita da doença (prováveis e possíveis). Nenhum caso de TC foi identificado entre o grupo de mães classificadas como casos improváveis de toxoplasmose aguda. As crianças que não receberam tratamento (46,18% n=242/524) tiveram um risco quase 3 vezes maior de serem casos de TC que as crianças tratadas no pré-natal (OR= 2,77; IC 95%: 1,54 a 4,97; p=0,001). Porém, o tipo de tratamento pré-natal parece não ter relevância no risco de TC (OR= 0,19; IC95%: 0,02 a 1,51; p=0,115). O tratamento completo foi fator protetor para TC (OR=0,35; IC 95%: 0,19 a 0,65; p=0,001). Quanto aos marcadores precoces, crianças com os seguintes sinais clínicos tiveram maior probabilidade de confirmação de TC: calcificação intracraniana

(OR=45,64; IC95%: 8,20 a 254,07; $p<0,001$), macrocrania (OR=15,52; IC95%: 2,10 a 114,36; $p=0,007$), hepatomegalia (OR=12,61; IC95%: 3,19 a 49,75; $p<0,001$), microcrania (OR=11,84; IC95%: 1,44 a 97,17; $p=0,021$), retinocoroidite (OR=7,77; IC95%: 3,26 a 18,51; $p<0,001$), estrabismo (OR=6,88; IC95%: 1,18 a 40,05; $p=0,032$) e Pequeno para Idade Gestacional (OR=4,35; IC95%: 1,67% a 1,33; $p=0,003$). Nenhum dos exames laboratoriais estudados foi associado significativamente à ocorrência de TC.

CONCLUSÃO: A classificação de Lebech (modificada pelos autores) apresentou baixa capacidade para discriminar grupos de alto risco de TC, exceto no grupo de gestantes com infecção aguda confirmada. A impossibilidade de classificar 61,3% das gestantes e a parcela relevante de crianças que não receberam tratamento pré-natal, refletem a necessidade de melhoria da qualidade do pré-natal, com atendimento por profissionais capacitados ao manejo clínico adequado da toxoplasmose congênita e garantia de realização de exames laboratoriais e tratamento precoces. Além disso, as associações identificadas entre sinais clínicos e a confirmação da TC no primeiro ano de vida podem auxiliar a tomada de decisão clínica e terapêutica precoces na população de estudo.

Palavras-chaves: Toxoplasmose congênita, toxoplasmose gestacional, fatores de risco, prevenção, diagnóstico, tratamento.

Lista de Tabelas e Gráficos

Tabela 1 – Características demográficas, fatores de risco e classificação da probabilidade de toxoplasmose durante a gravidez das mães (n=519) das crianças elegíveis atendidas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HRAS ¹⁷ , Brasília, período de maio de 1994 a outubro de 2009.....	43
Tabela 2 – Sinais clínicos e exames laboratoriais inespecíficos ao nascer e aos 3 meses de vida das crianças acompanhadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HRAS, Brasília, no período de maio de 1994 a outubro de 2009.....	48
Tabela 3 – Prevalência de retinocoroidite ao nascer e evolução até os 3 meses no grupo de crianças acompanhadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HRAS, Brasília, no período de maio de 1994 outubro de 2009.....	50
Tabela 4 - Exames laboratoriais inespecíficos ao nascer e aos 3 meses de vida das crianças acompanhadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HRAS, Brasília, de maio de 1994 a outubro de 2009.....	52
Tabela 5 - Exames laboratoriais específicos no grupo de crianças acompanhadas no Ambulatório de Infectologia Pediátrica do HRAS, no período de maio de 1994 a outubro de 2009.....	53
Tabela 6 – Tratamento pré e pós-natal no grupo de crianças acompanhadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HRAS, Brasília, no período de maio de 1994 outubro de 2009.....	57

ARTIGO 1

Tabela 1– Classificação da probabilidade de toxoplasmose durante a gravidez das mães (n=519) e tratamento pré-natal do grupo de crianças elegíveis atendidas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HRAS ¹ , Brasília, no período de maio de 1994 a outubro de 2009.....	85
Tabela 2 - Associação [razão de chances(OR) e intervalos de confiança (IC95%)] entre taxa de transmissão de toxoplasmose congênita (TC) em modelos de regressão logística, para crianças elegíveis atendidas no AIP-HRAS ¹ , Brasília, no período de maio de 1994 a outubro de 2009.....	89

ARTIGO 2

Tabela 1- Proporção (%) de confirmação do diagnóstico de toxoplasmose congênita nos primeiros 12 meses de vida segundo sinais clínicos gerais e neurológicos precoces (<3 meses de vida) em coorte clínica de crianças atendidas no AIP-HRAS¹, entre maio de 1994 e outubro de 2009.....113

Tabela 2- Proporção (%) de confirmação do diagnóstico de toxoplasmose congênita nos primeiros 12 meses de vida segundo resultados de exames laboratoriais inespecíficos (<3 meses de vida) em coorte clínica de crianças atendidas no AIP-HRAS¹, entre maio de 1994 e outubro de 2009.....116

Tabela 3- Proporção (%) de confirmação do diagnóstico de toxoplasmose congênita nos primeiros 12 meses de vida segundo resultados de exames laboratoriais específicos (<3 meses de vida) em coorte clínica de crianças atendidas no AIP-HRAS¹, entre maio de 1994 e outubro de 2009.....118

Tabela 4- Associação [razão de chances (OR) e intervalos de confiança (IC95%)] entre taxa de transmissão de toxoplasmose congênita (TC) em modelos de regressão logística, para crianças elegíveis atendidas no AIP-HRAS¹, Brasília, Maio de 1994 a Outubro de 2009120

Figura 1- Proporção de confirmação de toxoplasmose congênita segundo número de sinais e resultado de IgM ao nascer122

Sumário

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Magnitude e distribuição	13
1.2 Formas de transmissão	14
1.3 Fatores de risco	14
1.4 Formas de transmissão e fatores de risco para transmissão vertical (infecção fetal)	15
1.5 Diretrizes de diagnóstico	17
1.6 História natural e clínica da toxoplasmose congênita	18
2 JUSTIFICATIVA	21
3 REVISÃO DE LITERATURA	22
3.1 Diagnóstico	22
3.1.1 Na população geral	22
3.1.2 Na gestante:	25
3.1.3 Fetal:	25
3.1.4 Pós-natal:	27
4 OBJETIVOS	29
4.1 Geral	29
4.2 Específicos	29
5 MATERIAL E MÉTODO	30
5.1. Tipo de estudo	30
5.2. População de estudo:	30
5.3 Amostra	32
5.4 Acompanhamento e definição de caso incidente:	32
5.5 Definição de caso incidente:	33
5.6 Tratamento:	33
5.7 Fonte de dados	34
5.8 Variáveis do estudo	34

5.8.1 Dados referentes à criança:.....	34
5.8.2 Dados referentes à mãe:.....	37
5.9. Procedimento de análise de dados	39
5.9.1 Etapa descritiva.....	39
5.9.2 Etapa analítica.....	40
5.10 Considerações Éticas	41
6. RESULTADOS.....	42
6.1. Etapa descritiva.....	42
6.2. ARTIGO 1	78
6.3. ARTIGO 2	106
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	133
8. APÊNDICES.....	135
ANEXOS	141

1 INTRODUÇÃO

1.1 Magnitude e distribuição

A toxoplasmose é uma zoonose causada pelo protozoário coccídio *T. gondii*. Apresenta distribuição universal sendo uma das infecções mais comuns em humanos^{1,2}.

Estudos mostram que a incidência de soropositividade aumenta com a idade em todas as populações atingindo, no adulto, 40 a 80% conforme a área geográfica estudada. A prevalência varia em diferentes regiões do mundo: 50% a 80% no Brasil, 15,8% nos Estados Unidos, 80% na França e África Central e 10% na Austrália^{3,4}.

Nos Estados Unidos 15 a 50% das mulheres na fase reprodutiva são imunes, sendo que a incidência de toxoplasmose congênita varia de 1 por 10.000 a 10 por 10.000 nascidos vivos, o que acarreta em 400 a 4000 casos novos por ano⁵⁻⁷. Na França, a prevalência de soropositividade entre essa população de mulheres é de 65 a 80%⁶.

No Brasil estima-se uma prevalência de soropositividade de anticorpos IgG para toxoplasmose de 60 a 75% entre mulheres em idade fértil⁶. Durante a gestação, espera-se que ocorra incidência de soroconversão (positivação de anticorpos IgG) em torno de 6,4 por 1.000 gestantes, o que resulta em cerca de 60 mil novos casos de toxoplasmose em gestantes no Brasil a cada ano.

Uma vez que 40 % das infecções primárias na gravidez podem causar infecção fetal, estima-se que ocorram 24 mil casos novos de toxoplasmose congênita a cada ano, com uma estimativa de incidência de toxoplasmose congênita de 1 a 7 casos por 1.000 nascidos vivos no Brasil. Esses indicadores, no entanto, devem variar nas diferentes regiões do Brasil⁶: 32% em crianças de até 5 anos, 59% em crianças de 6 a 10 anos, 69% de 11 a 15 anos, e 71% em pessoas de 16 a 20 anos⁷. Um estudo realizado na cidade de Belo Horizonte, MG, comparando 450 crianças com retardo mental e 395 crianças com desenvolvimento adequado, mostrou prevalência sorológica para toxoplasmose de 55% e 29%, nos dois grupos, respectivamente^{5,7}. Em Sobradinho, município do DF, estudo de incidência de toxoplasmose nas gestantes demonstrou que 22,6% era imune, 70,1% era não imune e 7,2% com infecção recente³.

1.2 Formas de transmissão

As formas mais frequentes de se adquirir a doença são:

i. ingestão de carne crua ou mal-passada, leite não pasteurizado e ovo cru contaminadas por cistos do *T. gondii* (que contém os bradizoítos); ii) ingestão de frutas, verduras e água contaminadas por oocistos do parasita, iii) contato com terra (prática de jardinagem) ou areia (caixa de dejetos) contaminados com oocistos liberados nas fezes dos gatos; iv) transmissão transplacentária do parasito para o feto se faz na forma de taquizoíto e é denominada transmissão congênita, resultando em toxoplasmose congênita (TC)^{7, 8}.

A forma de transmissão de maior importância clínica é a congênita devido aos graves danos observados na criança infectada⁴.

Outras formas de transmissão menos frequentes acontecem por transplante de órgãos ou tecidos, transfusão sanguínea, acidente de laboratório ou por meio de invertebrados coprófagos (baratas, moscas, minhocas) que podem servir como vetores mecânicos de oocistos para alimentos e destes para o trato gastrointestinal de animais e humanos⁹⁻¹².

1.3 Fatores de risco

Os principais fatores de risco de infecção na gestante estão entre os hábitos higiêno-dietéticos, tais como ingestão de alimentos contaminados e contato com fezes de gatos infectados. Dentre os hábitos alimentares, o consumo de carne crua ou mal cozida contaminadas por cistos de toxoplasma, tem sido referido como o principal fator de risco para se infectar com o *T.gondii*^{7, 9, 10} especialmente nos países que adotam esse hábito com mais frequência como França, Áustria, Iugoslavia e Colômbia^{7, 11, 12}. Um estudo do “Economic research of the U.S. Department of Agriculture” concluiu que metade dos casos de toxoplasmose nos Estados Unidos é causada pela ingestão de carne crua ou mal cozida. Em Maryland, EUA, um estudo comparando um grupo de adventistas que não consumia carne com um grupo controle, mostrou prevalência significativamente menor de toxoplasmose entre o primeiro grupo⁷.

Estudos soro-epidemiológicos são divergentes ao confirmar como fator de risco para toxoplasmose o fato de possuir um gato, sem considerar o contato com suas fezes e a

alimentação recebida. Gatos alimentados exclusivamente com ração não eliminam oocistos^{7, 13}.

A melhor compreensão da epidemiologia da toxoplasmose na América do Sul, identifica a transmissão por ingestão de oocistos presentes nas frutas e verduras cruas como significativa fonte de transmissão da infecção pelo toxoplasma¹⁴⁻¹⁶. Em estudo realizado no estado de SP sobre formas clínicas da toxoplasmose congênita, alguns fatores de risco foram identificados nas famílias das crianças estudadas: presença de gato (44%); ingestão de carne mal passada (14%); contato com areia e terra (9,3%), sendo que 42,7% das mulheres não relatou nenhum fator de risco¹⁷. Bahia-Oliveira cita a transmissão do *T. gondii* após a ingestão de água contaminada por oocistos¹⁵, fator também referido em estudo realizado entre gestantes chinesas.

Mais recentemente, foi descrita, na Califórnia, a presença de oocistos em mariscos, que podem permanecer em águas rasas, contaminadas por fezes de gatos⁵.

Quanto ao contato com gatos, estudos soro-epidemiológicos são divergentes quanto em considerar como fator de risco para toxoplasmose o fato de possuir um gato. Os autores afirmam que a criação de gatos não pode ser considerada fator de risco, desde que os animais sejam criados dentro de casa, alimentados com ração e não saiam para caçar^{7, 13, 18}. Por outro lado, em Bangladesh demonstrou-se alta soropositividade entre membros de famílias com gatos quando feita a comparação com famílias sem esse hábito^{7, 18}.

1.4 Formas de transmissão e fatores de risco para transmissão vertical (infecção fetal)

Fatores de risco associados à probabilidade de transmissão vertical são pouco estudados, limitando-se a época da gestação na qual a mulher adquiriu a infecção e ao estado imunitário da mesma.

A transmissão vertical pode ocorrer após a infecção aguda materna. A passagem do toxoplasma para o feto se faz por via transplacentária, obrigatoriamente. Durante a fase aguda da infecção materna, o toxoplasma, na forma de taquizoíto, multiplica-se rapidamente e dissemina-se por via hematogênica atingindo múltiplos órgãos fetais. O tempo entre infecção materna e fetal é variável³. De forma geral, em gestantes imunocompetentes, a parasitemia é limitada e de curta duração. No entanto, em

gestantes imunocomprometidas, a exemplo das gestantes portadoras do vírus HIV, a parasitemia é normalmente persistente, aumentando assim a probabilidade de transmissão^{3, 19}. O fator de risco mais importante para a transmissão vertical é a idade gestacional na qual a infecção materna ocorreu sendo, diretamente proporcional à idade gestacional e inversamente proporcional à severidade do caso na criança. Ou seja, há menor probabilidade de transmissão vertical e maior probabilidade de ocorrência de casos graves de toxoplasmose congênita quanto mais próximo à concepção a gestante se infectar. A transmissão vertical no primeiro trimestre de gestação ocorre em aproximadamente 12% dos casos, causando frequentemente doença severa na criança. Para as gestantes infectadas nos trimestres seguintes de gravidez a probabilidade de transmissão vertical aumenta, reduzindo porém, a probabilidade de doença severa na criança.

Nas últimas semanas a taxa de transmissão é em torno de 90% causando geralmente doença leve com formas sub-clínicas^{3,19}. Dunn e cols, estudando gestantes que soroconverteram entre 24-30 semanas, encontraram cerca de 10% com risco de terem filhos com infecção grave com sinais precoces da doença e risco de complicações em longo prazo³.

Caso a infecção da mulher tenha ocorrido nos 3 meses que antecederam à gestação, a probabilidade de transmissão vertical é muito pequena^{14, 16}. No entanto, alguns fatores podem facilitar a transmissão transplacentária da infecção em mães com infecção adquirida antes da concepção, tais como maior susceptibilidade genética conferida pela presença do gene DQ3, supressão seletiva de células mediadoras da imunidade, reinfecção por outra cepa e a permanência de ninho de toxoplasma no útero^{3, 12, 16, 19}.

Outras características maternas que potencialmente poderiam aumentar a probabilidade de transmissão vertical da toxoplasmose têm sido estudadas, tais como: baixo nível socioeconômico, baixa escolaridade, alta paridade, tipo de parto, grande número de abortamentos, grande número de natimortos²⁰, orientação higieno-dietética deficiente durante a gestação, exposição a fatores de risco para transmissão por via digestiva ou contato com fezes do gato, consumo de alimentos possivelmente contaminados pelo toxoplasma^{6, 9, 11, 15, 17}, ausência de imunidade materna à toxoplasmose antes da gestação^{3, 11} soroconversão durante a gestação¹⁹, valores elevados de anticorpos das classes IgG e IgM quantificados pelos testes sorológicos durante a gravidez^{6, 11}, baixa

avidez de anticorpos^{5, 20-22}, PCR positivo no líquido amniótico⁵, ausência de tratamento anti-toxoplasma pela gestante^{5, 6, 11, 15, 21}, entre outros.

A efetividade do diagnóstico e tratamento no período fetal como causa da redução da transmissão vertical é controversa^{5, 11, 23}. A maioria dos autores conclui que o tratamento deve ser iniciado, idealmente no período fetal, diminuindo, assim, a ocorrência das graves sequelas (neurológicas e oculares) causadas pela toxoplasmose congênita^{5, 9, 11, 14, 17}.

Quando o tratamento não é iniciado no período pré-natal, terá grande probabilidade de não ser iniciado logo após o nascimento, pois a maioria das crianças infectadas pelo toxoplasma é assintomática ao nascer²¹. A falta de precisão no diagnóstico fetal e neonatal acarreta em: falha no tratamento precoce de crianças infectadas ou tratamento desnecessário de crianças consideradas suspeitas e longo acompanhamento clínico e laboratorial até a confirmação diagnóstica de toxoplasmose congênita.

Além disso, existem marcadores que indicam precocemente uma maior probabilidade de existência de infecção congênita relativos à criança, tais como: baixo peso, prematuridade, baixos índices de Apgar, anomalias congênitas¹⁰.

1.5 Diretrizes de diagnóstico

A escolha dos exames complementares preconizados para o diagnóstico da toxoplasmose gestacional e congênita varia conforme o país, baseado nos dados epidemiológicos da doença e disponibilidade dos mesmos na prática clínica. Para o diagnóstico de toxoplasmose gestacional em países de baixa incidência como Estados Unidos e Austrália, não se justifica a triagem pré-natal e sim a pesquisa de anticorpos IgM do recém-nascido ao nascer²³⁻²⁵. No caso de triagem pré-natal utiliza-se, nos Estados Unidos e Europa, uma bateria de testes que têm o nome de TSP (Toxoplasma Serological Profile-TSP). O TSP consiste nos testes de dye-test ELISA IgM, IgA e IgE realizados em laboratório de referência e são úteis na confirmação de resultados positivos de IgM, indicativos de infecção aguda³. Além de testes sorológicos, podem ser realizados cordocentese para exame direto do parasita, teste de PCR no líquido amniótico e ultrassonografia para o diagnóstico fetal.

No diagnóstico do recém-nascido, além dos testes sorológicos, podem ser realizados exames de PCR, estudo do líquido céfalo-raquidiano (LCR), ultrassonografia de crânio e tomografia computadorizada de crânio.

No Brasil, normas ainda não publicadas pelo Ministério que serão apresentadas no Manual de Toxoplasmose Gestacional e Congênita, preconizam a solicitação dos seguintes exames para a investigação e confirmação da doença: testes sorológicos ELISA-IgG e IgM para gestante e recém-nascido, teste de avididade, PCR do líquido amniótico e ultrassonografia na gestante e estudo do LCR e ultrassonografia e tomografia cerebral no recém-nascido (Comunicação pessoal).

No Distrito Federal (DF), o Manual de Toxoplasmose Gestacional e Congênita da Secretaria de Estado de Saúde (SES/DF)²⁶ recomenda, como rotina diagnóstica para toxoplasmose gestacional e fetal, os seguintes exames complementares: os testes sorológicos imunoenzimáticos (ELISA) para IgG e IgM, o teste de avididade, o exame de PCR do líquido amniótico e a ultrassonografia gestacional. Para o diagnóstico da toxoplasmose nos recém-nascidos são recomendados os mesmos testes sorológicos já referidos, estudo do LCR, ultrassonografia e tomografia computadorizada de crânio.

Os exames recomendados nem sempre são realizados pela falta de disponibilidade na rede de saúde.

1.6 História natural e formas clínicas da toxoplasmose congênita

A toxoplasmose tem como característica ser auto-limitada e benigna no indivíduo imunocompetente, pois a imunidade humoral e celular restringe a ação patogênica do parasito. Assim, o toxoplasma assume a forma cística, permanecendo, habitualmente, por toda vida e caracterizando a forma crônica da infecção. O mesmo não se observa na sua forma congênita (transmissão intrauterina) que pode trazer graves danos à criança infectada.

Nos imunologicamente imaturos, como fetos e recém-nascidos, o toxoplasma invade órgãos e tecidos, onde se reproduz como taquizoíto, causando as formas graves da toxoplasmose¹⁷.

O aparecimento de manifestações clínicas e severidade da doença é o resultado da interação do parasita com o hospedeiro e inclui a virulência da cepa, o volume inoculado, a rota da infecção, competência da resposta imune (celular e humoral) e integridade de pele e mucosas, idade e características genéticas do hospedeiro¹⁷.

Diversos estudos demonstram a baixa incidência de baixo peso ao nascimento nas crianças sintomáticas, o mesmo não sendo observado com relação à prematuridade e os e baixos índices de Apgar³. Feldman e Miller demonstraram óbito em 20% das crianças prematuras e 7% nas crianças a termo.

Os sinais clássicos da toxoplasmose congênita são: hidrocefalia, coriorretinite e calcificações intracranianas e são descritos como a tríade clássica da doença. Porém, há um largo espectro de sinais clínicos que vão desde uma aparência normal ao nascimento até a hidropsia fetal⁸.

A toxoplasmose congênita manifesta-se sob uma das quatro formas: (1) doença neonatal; (2) doença (moderada ou severa) ocorrendo nos primeiros meses de vida; (3) sequela ou reativação de infecção não diagnosticada durante a infância, ou adolescência; ou (4) infecção subclínica. As formas (3) e (4) são as formas mais comuns de apresentação da doença¹.

A doença neonatal manifesta-se na forma generalizada, neurológica ou ambas. Quando reconhecida no neonato, a doença é, sem dúvida, mais severa e sinais referentes ao Sistema Nervoso Central (SNC) estão sempre presentes tais como, convulsões, abaulamento de fontanela, nistagmo, aumento do perímetro cefálico. Esses sinais nem sempre significam grave dano cerebral. Podem ser resultado de um quadro de encefalite com melhora dos sinais e sintomas quando instituído o tratamento^{1, 2, 17}.

Após o período neonatal, a doença também se manifesta nas formas de doença neurológica ou doença generalizada. A doença neurológica apresenta-se, normalmente no primeiro ano de vida e os sinais mais frequentes são retinocoroidite, convulsões e calcificações intracranianas e menos frequentes, hidrocefalia, microcefalia. A doença generalizada manifesta-se, em geral, nos primeiros 2 meses de vida e os sinais mais frequentes são: esplenomegalia, icterícia, alterações no LCR.

A forma subclínica ocorre em 70 a 90% dos casos de toxoplasmose congênita. Porém, mais de 85% das crianças com a forma subclínica desenvolverão retinocoroidite durante a infância e adolescência e 40% apresentarão sequela neurológica. Dessa forma, não se trata de manifestação tardia, mas de um reconhecimento tardio da doença, prejudicando

o diagnóstico e o tratamento¹². Os sinais e sintomas costumam se manifestar aos 2 meses, em recém-nascidos (RN) a termo e em 3 meses em RN prematuros e são eles: sinais relacionados a infecção generalizada (hepato-esplenomegalia, icterícia prolongada, linfadenopatia), comprometimento do SNC (encefalite, hidrocefalia ou microcefalia, atraso mental e psicomotor, epilepsia ou surdez); ou lesões oculares (retinocoroidite, estrabismo, cegueira), que podem aparecer meses ou anos mais tarde. As sequelas são predominantemente oculares e neurológicas¹.

Em trabalho que avalia 43 crianças brasileiras observou-se que a maioria era assintomática (88%), sendo que 51% desenvolveu manifestações neurológicas com incidência significativamente maior no grupo com diagnóstico realizado antes dos 6 meses que no grupo com diagnóstico após os 7 meses de idade. A retinocoroidite foi a sequela ocular mais relevante (95% dos casos)¹.

O acompanhamento ambulatorial das crianças com suspeita e com diagnóstico confirmado de toxoplasmose congênita é obrigatório e inclui exame físico pelo pediatra geral e infectologista pediatra mensalmente, neurologista pediatra (periodicidade conforme a forma clínica da doença) e oftalmologista, semestralmente, e exames complementares, como testes sorológicos, hemograma completo, estudo do LCR, ultrassonografia e tomografia de crânio.

Durante o acompanhamento das crianças com toxoplasmose congênita, Feldman e Miller observaram que mais de 50% dos pacientes desenvolveram retinocoroidite, retardo mental, alteração do PC, calcificações intracranianas, retardo neuro-psicomotor ou convulsões. Koppe descreveu a ocorrência de retinocoroidite em até 95% e sequelas neurológicas em até 50% dos pacientes com a forma subclínica durante a infância ou adolescência. Lesões oculares tardias são amplamente documentadas mesmo em crianças tratadas no 1º ano de vida. A maior frequência de sequelas neurológicas em crianças ocorre quando diagnóstico é feito antes dos 6 meses (81%), pois os casos diagnosticados mais precocemente são, normalmente, os mais graves^{1, 2}.

Apenas a presença de calcificações não é sinal indicativo de alterações neurológicas. Patel e cols²⁷ referem diminuição das calcificações e das alterações neurológica após tratamento específico.

Fatores prognósticos no RN (para desfechos desfavoráveis)

Os principais fatores prognósticos conhecidos que podem positivamente alterar a história clínica toxoplasmose congênita e reduzir a probabilidade de desfechos desfavoráveis são o diagnóstico e tratamento precoces²⁵.

O tratamento precoce da criança diminui a ocorrência das graves seqüelas (neurológicas e oculares) causadas pela toxoplasmose congênita. Para tanto, o tratamento deve ser iniciado, idealmente, durante a gestação^{5, 28}.

Caso o tratamento não ocorra durante a gestação, ele deve ser iniciado nos recém-nascidos cujas mães tiveram diagnóstico de toxoplasmose aguda na gestação^{29, 30}. Não se deve esperar por manifestações clínicas para iniciar o tratamento tendo em vista que a maioria das crianças infectadas pelo toxoplasma é assintomática ao nascer.

Embora um grande número de autores concorde que o tratamento iniciado na gestação previna as graves seqüelas causadas pela doença, outros, como o do grupo Syrocot (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis), discordam desses estudos^{31, 32}.

2 JUSTIFICATIVA

No Brasil, cerca de 90% das crianças infectadas pelo toxoplasma são assintomáticas^{1, 2}, porém 85% dessas crianças poderão desenvolver sinais e sintomas da doença tardiamente, incluindo graves seqüelas. O diagnóstico da toxoplasmose congênita baseia-se em resultados de exames laboratoriais, especialmente testes sorológicos das gestantes e recém-nascidos. Nesse contexto, o diagnóstico precoce (intrauterino ou neonatal) é importante para instituição oportuna do tratamento e diminuição da morbidade. Porém, torna-se difícil confirmar o diagnóstico precocemente (intra-útero ou neonatal), pois alguns exames laboratoriais, como PCR^{5, 33}, não estão disponíveis na prática clínica e os testes sorológicos disponíveis comercialmente nem sempre apresentam altas sensibilidade e especificidade²⁶.

Assim, a confirmação diagnóstica pode demandar um longo acompanhamento clínico e laboratorial, trazendo consequências tais como a demora na instituição do tratamento

específico ou, em alguns casos, o tratamento desnecessário instituído antes da confirmação diagnóstica.

Dessa forma, torna-se importante que sejam identificados fatores de risco para toxoplasmose congênita nas crianças (incluindo características maternas²³ tais como paridade, nível sócio econômico e forma que adquiriu a infecção, como alimentação e contato com gatos) cujas mães tiveram diagnóstico de toxoplasmose na gestação, assim como identificar fatores prognósticos responsáveis por melhores desfechos nos casos de toxoplasmose congênita confirmada.

Até o momento, não se tem descrito na literatura outros fatores de risco para transmissão vertical do *T.gondii*, exceto aqueles fatores relacionados à época da infecção materna. Além disso, não se encontram bem estabelecidos parâmetros que permitam prever a evolução da infecção pelo *T.gondii* em crianças assintomáticas. Porém, existe um número importante de estudos demonstrando os efeitos incapacitantes da infecção, tanto nas formas subclínicas, quanto nas formas aparentes ao nascimento^{1, 2}.

Os resultados do presente estudo, relativos à identificação de fatores de risco e marcadores precoces no diagnóstico da Toxoplasmose Congênita, poderão auxiliar no manejo mais adequado do paciente (incluindo a investigação, diagnóstico e tratamento mais precoces da toxoplasmose congênita), tanto pelo pediatra geral quanto pelo especialista, assim como auxiliar na definição de políticas e programas mais efetivos em saúde pública, evitando os graves danos físicos, emocionais e financeiros causados pela doença.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Diagnóstico (geral, materno, fetal e pós-natal)

3.1.1 Na população geral

O diagnóstico da toxoplasmose pode ser estabelecido por: i) isolamento do parasita ou demonstração de antígenos nos tecidos ou fluidos do organismo, ii) sequência específica

de ácidos nucléicos (PCR), de alto valor diagnóstico, especialmente em fetos e recém-nascidos e iii) testes sorológicos².

Diferentes marcadores sorológicos têm sido desenvolvidos com o objetivo de determinar a época da infecção e diferenciar as formas latentes e agudas².

O isolamento do parasita não é, em geral, realizado em laboratórios comerciais para efeito diagnóstico². A pesquisa de antígenos do toxoplasma pode ser positiva na fase aguda da toxoplasmose, porém, pela transitoriedade da antigenemia, sua pesquisa é de pouco valor diagnóstico. A Reação de Polimerase em Cadeia – Polimerase Chain Reaction (PCR) permite a identificação do toxoplasma pela detecção de segmentos característicos de seus ácidos nucléicos, depois de ampliados. É um teste de alta sensibilidade e especificidade, comparável ao exame direto do parasito em cultura de tecido, porém mais alto custo que os testes sorológicos. Não há referência a resultados falso-positivos. Resultados falso-negativos foram relatados, mas ocorreram, provavelmente por falta de cuidados técnicos com a amostra. Pode ser realizado em amostras de sangue, LCR, líquido amniótico, urina e tecidos (placenta e cérebro).

Os exames descritos mais amplamente utilizados na prática clínica para o diagnóstico da toxoplasmose adquirida ou congênita são os testes sorológicos que identificam a presença de anticorpos das classes IgG, IgM, IgA e IgE.

A presença de qualquer título positivo em quaisquer das reações sorológicas, estabelece o diagnóstico de infecção pelo *T. gondii*. Porém, um único título de IgG, mesmo que elevado, pode não significar infecção aguda.

Para que se estabeleça o diagnóstico de toxoplasmose aguda é necessária a demonstração de aumento de títulos ou a conversão de títulos negativos para positivos. A presença de títulos positivos de IgG e de IgM IF ou IgM ELISA, indicam infecção aguda e devem ser confirmados em laboratório de referência⁷. Os anticorpos IgM não significam forçosamente infecção ativa, mas marcas de infecção, em geral, recente. Podem ser encontrados no soro após muitos meses de infecção, dependendo da sensibilidade do teste utilizado. Assim, índices de IgM superiores a 3,5 são indicativos de infecção recente e índices inferiores a 3,0 indicam infecção latente^{5, 17, 21}.

Os testes mais largamente utilizados no Brasil na prática clínica para o diagnóstico de infecção pelo *T. gondii* são os testes sorológicos, dentre eles: imunofluorescência indireta (IFA), enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), hemaglutinação indireta (HI) e o teste de avidéz. Outros testes possibilitam o diagnóstico, mas pouco utilizados no Brasil são: Sabin-Feldman dye test (SF), “immunosorbent agglutination assay” (ISAGA), aglutinação direta (AD) e immunoblot.

Nos testes IFA, os resultados são dados em títulos que expressam a maior diluição reagente ou em UI/ml. O menor título considerado positivo é 1/16, nos casos de IgG e 1/1 nos casos de IgM². A sensibilidade na demonstração de anticorpos IgM é de 25 a 50% pode ser prejudicada pela interferência de anticorpos IgG². O teste de ELISA convencional (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) tem substituído outras metodologias na rotina laboratorial por sua alta sensibilidade e especificidade (acima de 90%) na demonstração de imunoglobulinas G, M, A e E). O resultado é dado em UI para imunoglobulinas IgG e em índices para as demais. Títulos de IgG > 300 UI/ml são considerados elevados. Porém, a sua capacidade de detectar anticorpos IgM varia consideravelmente e resultados falso-positivos têm sido um problema para definição diagnóstica^{1, 2}.

Para detecção de anticorpos IgM e IgA tem sido utilizado o teste de ELISA-CAPTURA (Capture Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Os testes de HI, detectam anticorpos das classes IgG com sensibilidade e especificidade de cerca de 80%². Os títulos são considerados positivos a partir de 1/16 e são muito baixos no início da infecção (< 1/1024), pois os anticorpos de baixa avidéz têm baixo poder aglutinante e, durante semanas, permanecem mais baixos que os títulos dos testes de SF e IFA. O teste não é recomendado no diagnóstico de infecção congênita por permanecer negativo em diversos casos, nem no diagnóstico de infecção na gestante, pois a elevação de títulos pode não ocorrer durante meses. Além disso, não permite a identificação de anticorpos IgM específicos. Esse é um teste que deve ser utilizado em estudos de incidência e prevalência da toxoplasmose².

O teste de avidéz é um teste sorológico que avalia a avidéz (ou afinidade) dos anticorpos da classe IgG ao antígeno do toxoplasma, partindo do princípio que após a

estimulação antigênica primária, os anticorpos têm baixa avidéz, a qual se eleva posteriormente. Os resultados são dados em porcentagem: resultados acima de 30% são interpretados como infecção ocorrida há mais de 3 meses^{22, 23, 29}.

3.1.2 Na gestante

O diagnóstico da infecção aguda pelo toxoplasma na gestante é complexo, pois a maioria das gestantes tem a forma subclínica da doença. Para esse fim, exige-se uma variedade de testes sorológicos e muita habilidade na interpretação dos resultados para que se diagnostique a forma aguda na gestante, que é de extrema importância para tratamento precoce do feto¹⁷.

No entanto, o valor do diagnóstico sorológico pode ser limitado pelo fato de que os anticorpos IgG permanecem positivos por toda a vida e os IgM por vários meses, dependendo do teste sorológico utilizado⁵. Podem ocorrer resultados falso-positivos de IgM, em casos de IgM residual de infecção crônica ou fator reumatóide. Nesses casos, dois exames auxiliam na determinação da infecção aguda: i) quantificação de anticorpos IgM por serem significativamente mais altos do que os residuais ($> 3,0$ UI/ml), ii) teste de avidéz, método excelente para excluir infecção adquirida nos primeiros 3 meses de gestação. Resultado de alta avidéz significa infecção ocorrida a mais de 3 meses. Alta avidéz no primeiro trimestre de gestação descarta a possibilidade de infecção recente (ocorrida a menos de 3 meses) e a possibilidade de infecção fetal é raríssima^{5, 29}.

Segundo Remington¹, o diagnóstico sorológico da infecção na gestante baseia-se nos seguintes critérios: a) gravidez de poucas semanas: se nenhum anticorpo é demonstrado a paciente é suscetível e está em risco de adquirir a infecção. Um título positivo de IgG e negativo de IgM, com alta avidéz de anticorpos, reflete infecção ocorrida a meses ou anos antes da gestação. Nesse caso, não há risco de transmissão vertical, exceto se a gestante for imunossuprimida. b) gravidez de poucos meses com suspeita de infecção aguda. O diagnóstico depende de 3 critérios: (1) a presença de linfadenopatia em áreas compatíveis com infecção pelo toxoplasma, (2) título de IgG elevado (> 300 UI/ml ou $> 1/2048$) e (3) presença de anticorpos IgM. Se dois dos três critérios estiverem presentes, o diagnóstico de infecção aguda deve ser considerado. Se os títulos de IgG forem < 300 UI/ml, o aumento significativo deve ser demonstrado numa segunda amostra de soro obtida 2 a 3 semanas mais tarde¹. Os testes sorológicos a serem realizados na gestante

são os mesmos da população geral, excetuando-se o teste de HI. Esse teste é de pouca utilidade no diagnóstico de toxoplasmose gestacional, pois seus títulos podem ser muito baixos ou mesmo negativos no início da infecção, quando comparado com os títulos dos demais testes citados para população geral. Além disso, não permite a identificação de anticorpos IgM específicos^{1, 2}.

Atualmente, os testes sorológicos disponibilizados em Brasília pela Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES/DF) para o diagnóstico da infecção na gestante são os de HI e ELISA. Segundo as orientações do Manual de Toxoplasmose Congênita da SES/DF²⁶ deve-se dar preferência aos testes de ELISA. Eles devem ser solicitados na primeira consulta pré-natal e, conforme o primeiro resultado, a conduta será: (1) IgG e IgM negativos, considera-se gestante suscetível e deve-se repetir o teste bimestralmente, (2) IgG positivo e IgM negativo, considera-se a gestante imune e não se repete o teste, (3) IgG e IgM positivos, considera-se toxoplasmose aguda e realiza-se o teste de avidéz, (4) IgG negativo e IgM positivo, repete-se o teste em 10 dias: IgG e IgM positivos, considera-se toxoplasmose aguda; se ambos negativos, considera-se suscetível.

Considerando as limitações da sorologia convencional, no diagnóstico de certeza de toxoplasmose aguda na gestante, os testes sorológicos devem ser confirmados em laboratório de referência¹ e associados a outros exames, quais sejam: teste de avidéz, PCR do líquido amniótico (Polimerase Chain Reaction), ultrassonografia fetal. A realização desses últimos exames esbarra na falta de disponibilidade na rede pública de saúde do nosso país. O exame da placenta pode ser de grande auxílio diagnóstico quando são identificados toxoplasmas¹. Nesse caso a infecção materna é comprovada.

3.1.3 Fetal

É possível confirmar a infecção fetal causada pelo *T. gondii* após infecção materna. O método de escolha para o diagnóstico fetal é a realização do exame de PCR no líquido amniótico². Outro método, consiste na identificação de anticorpos IgM por inoculação de amostra de sangue fetal (obtido por cordocentese) em camundongos³⁴⁻³⁶.

O exame de PCR tem alta sensibilidade (92%) e especificidade (100%), mais elevadas que as encontradas em outros exames para diagnóstico fetal, como ultrassonografia, amostra de sangue para IgM e inoculação em camundongos².

Não são registrados resultados falso-positivos. Deve-se ter prudência na interpretação dos resultados negativos devido ao tempo de latência entre infecção materna e transmissão para o feto. A amniocentese pode ter sido realizada antes da transmissão fetal e deve-se proceder, então, o acompanhamento do recém-nascido para confirmação diagnóstica.

3.1.4 Pós-natal

Devido às múltiplas formas clínicas da toxoplasmose congênita, ao fato da maioria dos recém-nascidos apresentarem a forma sub-clínica ou assintomática da doença e falta de testes sorológicos suficientemente sensíveis e específicos, o diagnóstico da forma congênita torna-se muito mais complicado que da forma adquirida¹.

A presença de sinais clínicos de toxoplasmose congênita, altos títulos de anticorpos IgG no recém-nascido e perfil sorológico materno de infecção recente têm alto valor preditivo de toxoplasmose congênita. Deverá ser confirmada a infecção congênita com exames complementares (testes sorológicos, exames radiológicos, líquóricos, de bioquímica) e avaliação oftalmológica.

Os casos subclínicos são aqueles em que não aparece nenhuma manifestação clínica (incluindo não só exame físico como exames complementares). Nos casos assintomáticos o paciente apresenta exame físico normal, mas alterações são constatadas após investigação com exames clínicos especializados e exames complementares.

A presença de anticorpos IgM, IgE e IgA específicos no sangue do cordão ou periférico são indicativos de infecção no recém-nascido mesmo que em títulos muito baixos e não são indicativos da forma aparente ou sub-clínica da doença^{1,2}.

Na ausência de anticorpos IgM ou IgA específicos, o acompanhamento sorológico de anticorpos IgG do lactente, é a única maneira de se fazer o diagnóstico de forma sub-clínica da toxoplasmose. O início da produção de anticorpos pelo recém-nascido pode ser adiado pelo tratamento iniciado precocemente, ainda no período fetal ou pela transmissão da infecção próximo ao parto. Os anticorpos IgG transmitidos da mãe para

o recém-nascido, devem decrescer a metade a cada 30 dias. Caso seja demonstrado elevação dos anticorpos IgG, faz-se o diagnóstico de infecção congênita.

Outros exames complementares e clínicos especializados auxiliam o diagnóstico das formas assintomáticas da Toxoplasmose Congênita (TC). O estudo do Líquido Céfalorraquidiano (LCR) pode mostrar alterações inespecíficas para toxoplasmose como xantocromia ou pleocitose mas a presença de hiperproteinorraquia é uma alteração líquórica característica da doença, levando ao diagnóstico de toxoplasmose congênita¹. As alterações usualmente presentes no hemograma são leucopenia ou leucocitose, linfocitose e monocitose (ambas no início da infecção), sendo a mais frequente a eosinofilia que pode exceder 30% da contagem diferencial dos leucócitos.

Trombocitopenia é comum tanto nas crianças com doença manifesta quanto nas que apresentam a forma assintomática. A radiografia simples de crânio tem sido cada vez menos utilizada e substituída pela ultrassonografia cerebral e tomografia computadorizada de crânio, pois são significativamente mais sensíveis na detecção de alterações cerebrais (calcificação e dilatação ventricular).

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Identificar fatores de risco e marcadores precoces no diagnóstico da Toxoplasmose Congênita que contribuam para a suspeita clínica precoce e para a instituição de medidas terapêuticas oportunas.

4.2 Específicos

- 1) Descrever o perfil das crianças que demandaram o ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Regional da Asa Sul (HRAS) no período de maio de 1994 a outubro de 2009, filhas de mães classificadas como casos de toxoplasmose gestacional confirmados ou suspeitos (prováveis, possíveis ou improváveis) [população alvo].
- 2) Identificar fatores de risco relativos ao perfil sorológico materno e história de tratamento para transmissão da toxoplasmose ao feto na população alvo.
- 3) Identificar marcadores clínicos e laboratoriais precoces (0-3 meses de vida) da presença de infecção por toxoplasmose na população alvo.

5 MATERIAL E MÉTODO

5.1. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional, analítico, tipo coorte clínica histórico-concorrente, com o uso de dados secundários. Crianças elegíveis - cujas mães eram casos confirmados ou suspeitos de toxoplasmose aguda gestacional – foram acompanhadas até 1 ano de vida, a fim de identificar fatores de risco associados à probabilidade de confirmação do diagnóstico de toxoplasmose congênita (TC) e marcadores precoces (0-3 meses de vida) da infecção.

5.2. População de estudo

A população de estudo é constituída por crianças atendidas no Ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Regional da Asa Sul do Distrito Federal (AIP-HRAS) com suspeita de TC. Essas crianças são acompanhadas neste serviço de saúde por período de tempo suficiente para a conclusão diagnóstica no que se refere a incidência de TC.

O HRAS é um Hospital Regional da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES/DF), que exerce a função de Hospital Materno-Infantil. O AIP-HRAS é destinado ao acompanhamento e tratamento de TC e é o principal serviço público de referência para investigação, acompanhamento e tratamento de TC da região do DF, ainda que não formalmente estabelecido.

As crianças atendidas no AIP-HRAS são encaminhadas por médicos – usualmente obstetras ou pediatras - do próprio HRAS ou de outros serviços de saúde da rede pública do DF, incluindo o Hospital das Forças Armadas (HFA), ou da rede privada. O serviço recebe ainda crianças encaminhadas de serviços de saúde da rede pública ou privada de outros estados brasileiros, em especial do estado de Minas Gerais e Goiás.

No quadro 1 são apresentados os dados sobre a incidência de casos de TC notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde e aqueles diagnosticados no serviço de AIP-HRAS nos anos de 1996 a 2009.

Quadro 1: Casos de TC notificados ao SINAN* e/ou atendidos no Ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Regional da Asa Sul (AIP-HRAS), DF, 1994 a 2009.

Ano	SINAN* (a) No.	AIP-HRAS (b) No.	Proporção (%) identificada pelo AIP- HRAS (a/b)
1994	(...)	19	(...)
1995	(...)	25	(...)
1996	39	30	76,9
1997	79	16	20,2**
1998	89	23	25,8
1999	49	17	34,6
2000	68	20	29,4
2001	93	8	8,6**
2002	56	45	80,3
2003	52	44	84,6
2004	121	59	48,8
2005	112	60	53,6
2006	89	60	67,4
2007	54	36	66,7
2008**	202	38	29,3
2009**	130	21	10,2
Total	982	524	53,4

*SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação; (...) Dados não disponíveis. ** O pequeno número de casos registrados no AIP-HRAS nos anos de 1997, 2001, 2008 e 2009 deve-se ao afastamento da pesquisadora por motivos pessoais.

5.3 Amostra

A amostra de crianças estudadas é composta por todas as crianças elegíveis atendidas no AIP-HRAS no período de maio de 1994 a outubro de 2009.

Crianças elegíveis são todas aquelas atendidas no AIP-HRAS no período de estudo, cujas mães foram classificadas como casos de toxoplasmose aguda gestacional confirmados ou suspeitos (prováveis, possíveis ou improváveis) segundo a classificação de Lebech et al (1996)¹⁷.

Foram excluídas da população de estudo as crianças com acompanhamento clínico incompleto (antes da conclusão diagnóstica). Além disso, crianças que iniciaram o acompanhamento após um ano de idade não foram consideradas nesse estudo uma vez que a infecção pode não ter sido congênita e o encaminhamento ter critérios diferentes não compatíveis com a população-base do estudo.

5.4 Acompanhamento e definição de caso incidente

As crianças elegíveis encaminhadas ao AIP-HRAS foram acompanhadas bimestralmente neste serviço de saúde por período de tempo suficiente para a conclusão diagnóstica no que se refere a incidência de TC. Para o estudo, o período de tempo de acompanhamento se restringiu ao 1º ano de vida, considerado suficiente para a identificação de casos incidentes.

O acompanhamento das crianças incluiu: resgate da história materna pré-natal, exames clínicos e laboratoriais.

Na primeira consulta, foi realizada a história materna, para obtenção de dados como: escolaridade e hábitos de vida (alimentares e contato com fezes de gato e consultado o Cartão da Gestante para registro da história obstétrica (paridade, número de abortamentos, número de consultas realizadas no pré-natal), resultados de exames complementares e tratamento. As informações sobre os dados do nascimento da criança foram resgatadas do Cartão da Criança e do prontuário médico, que incluíram: dados demográficos, antecedentes fisiológicos (classificação quanto à idade gestacional e peso), presença de sinais e sintomas sugestivos de TC ao nascimento, exame oftalmológico (fundoscopia), exames complementares específicos (testes sorológicos para anticorpos anti-toxoplasma), e inespecíficos (estudo do líquido céfalo-raquidiano

(LCR), radiografia, ultrassonografia e tomografia de crânio) realizados e tratamento instituído durante o primeiro mês de vida e até 1 ano de idade.

Exames clínicos foram realizados na primeira consulta e bimestralmente até a conclusão diagnóstica. Os testes sorológicos foram repetidos aos 30 dias, 3, 5, 8 e 12 meses ou até a negatização dos anticorpos específicos para o *T. gondii*. Os demais exames (oftalmológico e exames laboratoriais inespecíficos) foram repetidos posteriormente caso surgissem sinais ou sintomas sugestivos de TC, aumento de anticorpos IgG ou presença de anticorpos IgM.

Nos casos confirmados de TC, as crianças foram mantidas em acompanhamento no AIP-HRAS, com realização de tomografia computadorizada de crânio e exames de fundo de olho trimestralmente. O tratamento foi mantido e hemograma completo foi realizado mensalmente para controle dos efeitos adversos. Quando o caso foi descartado, a criança recebeu alta para acompanhamento em Unidade Básica de Saúde (UBS) da área de residência, portando relatório clínico de encaminhamento.

5.5 Definição de caso incidente

Caso incidente de TC foi definido nesse estudo como crianças elegíveis que apresentaram anticorpos da classe IgG persistentemente positivos até os 12 meses de vida^{4, 17}. Todas as demais crianças elegíveis, cujos anticorpos da classe IgG negatizaram-se antes dos 12 meses de vida, foram consideradas negativas para TC.

5.6 Tratamento

No AIP-HRAS, são adotadas as diretrizes de tratamento para TC preconizadas pela SES-DF. A SES-DF preconiza que o tratamento da TC seja iniciado nas crianças cujas mães são classificadas como casos confirmados ou suspeitos de toxoplasmose aguda na gestação²⁶. Quando a criança atinge 1 mês de vida e permanece assintomática, sem alteração à fundoscopia, com títulos de IgM negativos e de IgG descendente, o tratamento deve ser suspenso e mantido o acompanhamento clínico e sorológico até a negatização dos anticorpos IgG. Durante o acompanhamento, caso haja aparecimento de sinais ou sintomas sugestivos de TC, identificação de anticorpos IgM ou aumento de anticorpos IgG, o tratamento é reiniciado e mantido por 12 meses. Os tratamentos de

todas as crianças incluídas no estudo atenderam a essas diretrizes, exceto quando mencionado ao contrário nos resultados.

5.7 Fonte de dados

Como referido anteriormente, as informações para o estudo foram obtidas a partir de dados coletados do Cartão da Gestante e Cartão da Criança e dos prontuários médicos das crianças. O Cartão da Gestante e o Cartão da Criança são cartões padronizados pela SES-DF que são de posse do paciente e utilizados no acompanhamento da gestante e da criança, respectivamente, para registro de dados clínicos e laboratoriais mais relevantes do acompanhamento.

Os dados, assim obtidos, foram transcritos para formulários próprios de coleta de dados da pesquisa que são individuais e padronizados para todos os pacientes, e incluem características demográficas, clínicas e resultados de exames complementares das crianças desde o parto até o primeiro ano de vida e de suas mães durante a gravidez e parto.

5.8 Variáveis do estudo

As variáveis a serem estudadas, constantes nos formulários de coleta de dados da pesquisa, incluíram dados referentes à criança (demográficos, clínicos, laboratoriais inespecíficos e específicos e tratamento pré-natal e pós-natal) e à mãe (demográficos, história obstétrica, hábitos de vida, exames complementares específicos e classificação de Lebech modificada), descritos a seguir.

5.8.1 Dados referentes à criança

i. Demográficos

Baixo peso ao nascer (gramas): Sim (<2.500g) ou não (2.500g ou superior);

Prematuridade: Sim [Idade gestacional (IG) <37 semanas] ou não (IG 37 semanas ou superior);

Pequeno para a Idade Gestacional: Sim (peso abaixo do percentil 10) ou não (peso igual ou acima do percentil 10).

ii. Clínicos

Sinais clínicos gerais (SCG) – Sinais mais fortemente associados à forma generalizada da doença

Hipoxemia (ao nascer): Presente (se Índice de Apgar menor ou igual a 5 no 1º minuto de vida) ou ausente (demais);

Palidez (ao nascer e durante o acompanhamento): presente (mucosas hipocoradas) ou ausente (demais);

Hepatomegalia (ao nascer e durante o acompanhamento): presente (medida do fígado abaixo do rebordo costal direito maior que 3 cm) ou ausente (demais);

Esplenomegalia (ao nascer e durante o acompanhamento): presente (medida do baço em cm palpável no rebordo costal esquerdo) ou ausente (demais);

Petéquias (ao nascer e durante o acompanhamento): presente ou ausente

Icterícia (ao nascer e durante o acompanhamento): presente ou ausente.

Sinais Neurológicos (SNC)- sinais mais fortemente associados à forma neurológica da doença, podendo ser diagnosticados por exames de imagem.

Microcrania (ao nascer e durante o acompanhamento): presente [valor numérico do perímetro cefálico (PC) em cm abaixo do percentil 10 da curva de crescimento do PC] ou ausente;

Macrocrania (ao nascer e durante o acompanhamento): presente (valor numérico do PC em cm acima do percentil 90 da curva de crescimento do PC) ou ausente;

Atraso do Desenvolvimento Neuropsicomotor (ao nascer e durante o acompanhamento): presente (atraso avaliado pela escala de Denver) ou ausente.

Convulsão (ao nascer e durante o acompanhamento): presente (relato de familiares) ou ausente.

Calcificações intracranianas (ao nascer e durante o acompanhamento): presente ou ausente, avaliada por radiografia (Rx), ultrassonografia (US) de crânio ou tomografia computadorizada de crânio (TOMO).

Dilatação ventricular cerebral (ao nascer e durante o acompanhamento): presente ou ausente, avaliada por Rx, US de crânio ou TOMO.

Estrabismo (ao nascer e durante o acompanhamento): presente ou ausente;

Retinocoroidite (ao nascer e durante o acompanhamento)*: presente ou ausente, avaliada por meio de fundoscopia;

Localização da retinocoroidite (ao nascer e durante o acompanhamento):

ausente, unilaterial ou bilateral; macular ou extra-macular;

Reativação ou reincidência da retinocoroidite (durante o acompanhamento), classificada em: lesão ausente ao nascer com aparecimento de novas lesões ou lesão presente ao nascer com aparecimento de novas lesões.

iii. Laboratoriais

Exames laboratoriais inespecíficos

Anemia (ao nascer e durante o acompanhamento): presente (valores de hematócrito abaixo de 39%) ou ausente (demais);

Eosinofilia (ao nascer e durante o acompanhamento): presente (valores dos eosinófilos acima de 4%) ou ausente (demais);

Neutropenia (ao nascer e durante o acompanhamento): presente (valores dos neutrófilos totais abaixo de 1.500) ou ausente (demais);

Plaquetopenia (ao nascer e durante o acompanhamento): presente (valores dos plaquetas abaixo de 150.000) ou ausente (demais);

Hiperproteíorraquia (ao nascer e durante o acompanhamento): presente [valores de proteína acima de 1g/dL no Líquido Céfalo-Raquidiano (LCR)] ou ausente

Exames Laboratoriais Específicos (testes sorológicos)

Anticorpos IgG ao nascer: resultados quantificados ou categorizados em negativo e positivo (baixo, alto ou não quantificado). Baixo significa títulos menores que 1/024 ou valores menores que 300 UI/mL e alto significa títulos maiores que 1/1024 ou valores maiores que 300 UI/mL.

Anticorpos IgM ao nascer: resultados quantificados ou categorizados em negativo e positivo (baixo, alto ou não quantificado). Baixo significa valores menores que 3,0 UI/mL e alto significa valores maiores que 3,0 UI/mL.

Evolução dos títulos de anticorpos IgG até os 3 meses de vida: resultados quantificados ou categorizados em negativos e positivos descendentes, estáveis ou ascendentes.

Anticorpos IgM até os 3 meses de vida: resultados quantificados ou categorizados em negativo e positivo.

Para a detecção dos anticorpos IgG e IgM específicos anti-*T. gondii* foram utilizados um dos três métodos sorológicos, especificados adiante. O tipo de teste realizado dependeu da disponibilidade nos laboratórios de Patologia Clínica da Secretaria de Saúde do DF (SES-DF). As imunoglobulinas da classe IgG foram avaliadas por teste de Hemaglutinação Indireta - HI (Imunoserum SA), teste de Imunofluorescência Indireta - IF (Biolab SA) ou teste imunoenzimático - ELFA VIDAS TOXO (Bio Mérieux SA). Os resultados de HI e IF foram expressos em títulos, sendo considerados positivos títulos maiores que 1/16 e positivos altos, títulos maiores que 1/1024. Os resultados de

ELFA foram expressos em Unidades Internacionais por mililitro (UI/mL), positivos acima de 2,0 e positivos altos acima de 300. Os anticorpos IgM-específicos foram testados por IF (resultados expressos como positivos ou negativos) e ELFA, com resultados expressos em Unidades Internacionais por mililitro (UI/mL) como negativo ($< 0,55$) ; positivo ($> 0,65$) e duvidoso (entre 0,55 e 0,65). Foram considerados altos os resultados acima de 3,0 (UI/mL). Os testes sorológicos para detecção de IgG e IgM foram realizados ao nascimento e durante os 3 primeiros meses de vida, incluindo os exames realizados aos 30 dias, 2 e 3 meses. Os resultados de IgG e IgM realizados ao nascimento foram classificados em três grupos: positivos, negativos e não quantificados. Os resultados positivos foram divididos em 2 categorias: altos e baixos. Esses resultados foram comparados com os resultados obtidos ao longo dos 3 primeiros meses de vida, e registrados como descendentes, estáveis e ascendentes.

iv. Tratamento

Tratamento Pré-natal (tratamento fetal)

Tratamento pré-natal: sim, não.

Tipo de tratamento: esquema 1) espiramicina; esquema 2) pirimetamina associada a sulfadiazina associada a ácido folínico; esquema 3) esquema 1 e 2 alternados a cada 21 dias.

Início do tratamento (trimestre registrado de início do tratamento em relação a gestação): 1º trimestre; 2º trimestre ou 3º trimestre.

Duração do tratamento: completo: quando mantido até o parto; incompleto: interrompido antes do parto.

Tratamento pós-natal

Tratamento pós-natal: sim (qualquer tratamento específico recebido durante o 1º ano de vida) ou não.

Tipo de tratamento: esquema 1) espiramicina; esquema 2) pirimetamina associada a sulfadiazina associada a ácido folínico; esquema 3) esquema 1 e 2 alternados a cada 21 dias.

Precocidade do tratamento: precoce: iniciado antes dos 30 dias de vida; tardio: iniciado após os 30 dias de vida.

5.8.2 Dados referentes à mãe

i. Escolaridade:

Nunca estudou, fundamental (incompleto ou completo), médio (incompleto ou completo), superior (incompleto ou completo) ou não informado.

ii. História obstétrica

Paridade (incluindo a criança de estudo): 1 filho (gestante primípara), 2 a 3 filhos ou 4 e mais filhos (gestante multípara);

Número de abortamentos: nenhum aborto, 1 aborto, 2 e mais abortos ou não informado;

Número de consultas realizadas no pré-natal: menos que 6 consultas, 6 ou mais consultas.

iii. Hábitos higieno-dietéticos referidos durante a gestação

Consumo de carne crua ou mal cozida durante a gestação: sim ou não;

Consumo de verduras cruas durante a gestação: sim ou não;

Contato com fezes de gato (contato com caixas de areia e/ou solo contaminado com fezes de gato) durante a gestação: sim ou não.

iv. Exames laboratoriais específicos realizados no pré-natal (testes sorológicos)

Os exames laboratoriais específicos realizados na gestação foram os mesmos anteriormente citados para as crianças e a escolha de cada método obedeceu ao mesmo critério.

Os resultados dos testes sorológicos e o trimestre de gestação no qual foram realizados foram correlacionados com o objetivo de classificar a toxoplasmose aguda gestacional quanto à probabilidade de ocorrência (Classificação de Lebech).

v. Classificação das mães quanto a probabilidade de toxoplasmose aguda gestacional

Todas as mães foram classificadas pelo sistema de classificação e definição de caso de infecção pelo *T. gondii* em gestantes imunocompetentes segundo adaptação feita a partir do critério de Lebech e cols¹⁷, quanto a probabilidade de toxoplasmose aguda durante a gestação. Essa classificação inclui em 4 categorias, a saber: confirmada, provável, possível e improvável. Detalhes dessa classificação encontram-se a seguir.

1. Infecção confirmada: a) soroconversão durante a gestação, b) infecção congênita confirmada no concepto, c) cultura positiva de sangue materno;

2. Infecção provável: a) soroconversão com a primeira amostra de sangue coletada 2 meses antes da concepção, b) aumento significativo de IgG e presença de IgM ou IgA, c) altos títulos de IgG, presença de IgM ou IgA e linfadenopatia, d) altos títulos de IgG, presença de IgM ou IgA na 2ª metade da gestação;
3. Infecção possível: a) títulos altos e estáveis de IgG, e IgM negativo, na segunda metade da gestação, b) títulos altos de IgG e IgM ou IgA positivos na primeira metade da gestação;
4. Infecção improvável: a) títulos de IgG baixos e estáveis com ou sem IgM, b) títulos de IgG altos e estáveis e IgM negativo no início da gestação;
5. Não classificável: resultado de IgG positivo porém não quantificado.

Para efeito do estudo, uma mãe com infecção confirmada foi considerada apenas aquela que apresentou soroconversão durante a gestação. Nenhuma mãe de criança elegível apresentou o critério “cultura positiva de sangue materno”. Além disso, o critério de “infecção congênita confirmada no concepto” foi descartado, uma vez que sua inclusão classificaria todas as crianças com TC como casos incidentes condicionados a apenas esse grupo de mães (“confirmadas”), criando uma indesejável e perfeita dependência entre a variável de “desfecho” do estudo (a TC) e uma das exposições de interesse (a classificação materna).

A categoria 5 (não classificável) se refere as mães que não apresentavam resultados de anticorpos IgG quantificados nos Cartões da Gestante ou no prontuário. Um número importante de gestantes (n=285) foi incluído nessa categoria, o que impediu sua classificação nas categorias 1 a 4 de Lebech. Considerando que as crianças filhas dessas mães foram encaminhadas ao AIP-HRAS com suspeita de TC e devido ao número relevante de mães nessa categoria, o presente estudo considerou esse grupo como uma categoria de análise específica.

5.9. Procedimento de análise de dados

A análise de dados compreendeu duas etapas: etapa descritiva (coorte clínica descritiva da população elegível) e etapa analítica (análise do estudo de coorte).

5.9.1 Etapa descritiva

Inicialmente, será apresentada a descrição da coorte das 519 mães das crianças que compõem a população alvo do presente estudo, calculadas as proporções segundo a

escolaridade, história obstétrica, hábitos de vida e classificação quanto à probabilidade de toxoplasmose aguda durante a gravidez. A seguir, será apresentada a descrição da coorte das crianças que compõe a população fonte do presente estudo. Nessa etapa foram estimadas as proporções de crianças segundo as manifestações clínicas e achados laboratoriais específicos e inespecíficos selecionados relativos ao nascimento e até os 3 primeiros meses de vida. Além disso, como parte da análise descritiva da coorte clínica dessas crianças, foram estimadas as incidências de TC segundo perfil sorológico da criança ao nascer e até os 3 meses de vida.

5.9.2 Etapa analítica

O estudo de coorte clínica foi analisado sob a óptica de dois modelos analíticos complementares descritos a seguir.

Foi estudada a associação entre Classificação de probabilidade de toxoplasmose gestacional segundo a Classificação de Lebech e cols, modificada pelos autores e a incidência de TC em 524 crianças estudadas, considerando-se o tratamento pré-natal.

Além disso, foi analisado o efeito da ausência do tratamento fetal como possível fator de risco para a infecção congênita. Nessa etapa, foram estimadas as razões de chance (OR ou “Odds Ratios”) brutos e seus respectivos intervalos de confiança (IC95%). Posteriormente, esses fatores de risco foram analisados em modelos multivariados de regressão logística, onde o efeito independente de cada variável foi aferido com estimativa de seus OR ajustados e respectivos IC95%. Análises da presença ou não de valores extremos e colinearidade entre as variáveis de interesse foram realizadas nos modelos finais e tratamentos estatísticos pertinentes foram utilizados. A medida de associação OR foi usada no lugar do Risco Relativo (RR – medida pertinente aos estudos de coorte) – por conveniência e consistência com os modelos de regressão logística. No entanto, essa medida justifica-se baseada no pressuposto de “evento raro (<20% de incidência)” onde a aproximação numérica do OR ao RR é aceitável, além de sua interpretação qualitativa ser idêntica.

Posteriormente, para esse mesmo grupo de crianças elegíveis foi analisado o conjunto de variáveis marcadoras de infecção nos 3 primeiros meses de vida que poderiam auxiliar na identificação precoce das crianças com maior probabilidade de ser um caso de TC, permitindo maior probabilidade de êxito a partir da oportuna instituição de

monitoramento, diagnóstico e tratamento. Essas variáveis são: clínicas (prematuridade, baixo peso ao nascer, hipoxemia, palidez, icterícia, hepato-esplenomegalia, petéquias, microcrania, macrocrania, atraso no desenvolvimento, convulsões, calcificações intracranianas, dilatação ventricular cerebral, estrabismo, retinocoroidite) e achados laboratoriais inespecíficos (anemia, eosinofilia, neutropenia, plaquetopenia, hiperproteinorria, hiper celularidade no líquido céfalo-raquidiano (LCR)) e achados laboratoriais específicos (presença de anticorpos IgG e IgM específicos para toxoplasmose). Nessa etapa analítica, os mesmos procedimentos estatísticos descritos anteriormente (análise univariada e multivariada por regressão logística) foram adotados.

Para a significância estatística dos testes de hipótese nos modelos univariados e multivariados, nível de erro tipo I aceito foi de 5%. Para todas as análises foi utilizado o software STATA Versão 13.

5.10. Considerações Éticas

O protocolo da pesquisa está em conformidade com a Resolução nº 196/96, Decreto de Lei nº 93.933 de 14 de janeiro de 1987 sobre aspectos éticos da pesquisa com seres humanos, e foi submetido à aprovação e autorização prévia do Diretor do Hospital Regional de Asa Sul, local de realização da pesquisa, e ao comitê de ética em pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. O estudo foi realizado com base em dados referentes a gestantes e crianças. Porém, todos os dados incluídos no estudo foram exclusivamente dados secundários. Sendo assim, os procedimentos do estudo não causaram risco ou constrangimento aos pacientes envolvidos e não comprometeram o acompanhamento clínico, nem restringiram a realização de exames complementares ou tratamento dos pacientes. Não houve qualquer forma de remuneração aos participantes.

Os resultados dessa pesquisa serão amplamente divulgados após sua conclusão, preservando porém a identidade dos sujeitos e das instituições envolvidas.

Foi estabelecido que a pesquisa fosse suspensa ou encerrada caso houvesse impedimentos de força maior, como o impedimento, pela regional de saúde, de consultar os dados dos prontuários.

6. RESULTADOS

6.1. Etapa descritiva

Descrição das crianças com suspeita de toxoplasmose congênita atendidas em ambulatório de referência de Brasília: Uma coorte clínica do nascimento até o primeiro ano de vida

História demográfica e obstétrica, fatores de risco e classificação das gestantes quanto a probabilidade de toxoplasmose durante a gravidez.

A partir de 533 crianças atendidas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Regional da Asa Sul (HRAS) em Brasília, no período maio de 1994 outubro de 2009, foram identificadas 524 (98,3%) crianças elegíveis para o estudo, por serem filhas de mães com alguma probabilidade de ter apresentado toxoplasmose durante a gravidez. Essas 524 crianças, correspondem a um total de 519 mães, uma vez que 5 mães tiveram filhos gemelares.

Para as 519 mães selecionadas, foram analisadas as características demográficas, os fatores de risco conhecidos infecção pelo *T.gondii* e a classificação da gestante quanto a probabilidade de infecção por toxoplasmose durante a gravidez segundo classificação de Lebech¹⁷, modificada.

Tabela 1 – Características demográficas, fatores de risco e classificação da probabilidade de toxoplasmose durante a gravidez das mães (n=519) das crianças elegíveis atendidas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HRAS¹⁷, Brasília, período de maio de 1994 a outubro de 2009.

Característica	No.	%
Escolaridade: Fundamental	272	52,4
Médio	99	19,1
Superior	11	2,1
Não informado	137	26,4
No. de partos: 1	258	49,7
2 a 3	184	35,5
4 ou mais	69	13,3
Não informado	8	1,5
No. de abortos: Nenhum	423	81,5
1	66	12,7
2 ou mais	22	4,2
Não informado	8	1,5
No. de consultas pré-natal:		
< 6	210	40,5
6 ou mais	174	33,5
Não informado	135	26,0
Consumo de carne crua/mal cozida durante a gestação		
Sim	138	26,6
Não	194	37,4
Não informado	187	36,0
Consumo de frutas/verduras cruas durante a gestação		
Sim	321	61,8
Não	12	2,3
Não informado	187	36,0
Contato com gato durante a gestação		
Sim	144	27,7
Não	188	36,2
Não informado	187	36,0

Tabela 1 – Características demográficas, fatores de risco e classificação da probabilidade de toxoplasmose durante a gravidez das mães (n=519) das crianças elegíveis atendidas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HRAS¹, Brasília, período de maio de 1994 a outubro de 2009. (Continuação)

Característica	No.	%
Classificação da toxoplasmose aguda na gestação²:		
Confirmada ³	19	3,66
Provável	111	21,4
Possível	46	8,9
Improvável	25	4,8
Não classificável	318	61,27
Total de mães analisadas	519	100,0

1 HRAS: Hospital Regional da Asa Sul

2 Classificação de Lebech¹⁷ modificada por Mombrò M e col.²⁵

3 Confirmadas pelo critério de Lebech n=52, porém apenas n=19 apresentaram soroconversão (critério de confirmação para o presente estudo).

Entre as 519 mães analisadas, a maioria (52,4%) referiu ter completado o ensino fundamental (Tabela 1). Proporções mais discretas de mães completaram o ensino médio (19,1%) e o ensino superior (2,1%). Essa informação não foi registrada para 137 (26,4%) mães.

Um total de 258 (49,7%) mães eram primíparas e 69 (13,3%) multíparas. A maioria das mães estudadas negou abortamento (81,5%); porém um número relevante (n=88) de mães referiu 1 aborto (12,7%) ou mais de um aborto (4,2%) na história obstétrica. Além disso, grande percentual das mães (40,5%) das crianças elegíveis, tiveram menos que 6 consultas no pré-natal, considerado insuficiente segundo o que preconiza a Organização Mundial da Saúde.

Quanto aos hábitos das mães estudadas, a maioria confirmou o consumo de frutas e verduras cruas (61,8%). Porém, o consumo de carne crua ou mal cozida (26,6%) e o contato com gato (27,7%) foram referidos por proporções mais discretas das mães analisadas. Importante destacar, no entanto, que essas informações não foram obtidas de um número relevante de mães - 187 (36,0%) mães não responderam ou não foram

investigadas quanto a esses hábitos.

Vale ressaltar que nenhuma das 519 mães cujas crianças foram selecionadas para o presente estudo, referiu sinais e sintomas sugestivos de toxoplasmose aguda (febre, astenia, linfadenopatia) durante a gravidez (dados não apresentados). Todas as mães foram classificadas pelo sistema de Lebech modificada pelos autores¹⁷ quanto a probabilidade de toxoplasmose aguda durante a gestação, em 4 categorias, conforme detalhado na metodologia. Observa-se, no entanto, que a maioria das mães (318 = 61,3%) teve a sua classificação prejudicada pela ausência do registro, nos prontuários, dos resultados de anticorpos IgG quantificados, registrados apenas, como positivos. Dentre as 201 mães cujas informações permitiram essa classificação, 19 apresentaram soroconversão. Além disso, 111 mães foram classificadas como casos prováveis, 46 casos possíveis e 25 casos improváveis. Importante destacar que, para as demais análises, “casos confirmados” se referem às mães que apresentaram soroconversão durante a gestação (n=19), e “casos não classificáveis” incluem as mães que não tiveram resultado de anticorpos IgG quantificado, como descrito na metodologia.

Características históricas e sinais clínicos nos 3 primeiros meses de vida

Exame físico de rotina foi realizado em todas as crianças do estudo ao nascer e ao longo dos três meses de vida e, depois, sistematicamente até a exclusão do diagnóstico de toxoplasmose congênita, o que ocorre até 1 ano de vida, momento de finalização do acompanhamento do estudo .

Observa-se, no entanto, que a avaliação dos sinais neurológicos (SN) que dependeram de exames complementares, especialmente de maior complexidade (Tomografia Computadorizada de Crânio –(TOMO) e Ultrassonografia cerebral -US) foi realizada em um número significativamente menor de crianças (n=263), pela dificuldade de acesso a esses exames. Um número ainda menor de crianças foi avaliada ao longo dos 3 meses de vida (n=15), justificado por alguns fatores (tabela 2): i) não havia indicação para a realização do exame ao três meses de vida devido a prévia exclusão do diagnóstico de toxoplasmose congênita; ii) mesmo havendo indicação, o acesso precário a esses exames na rede pública de saúde impediu ou adiou sua realização para momentos posteriores aos 3 meses de vida.

Tabela 2 – Sinais clínicos e exames laboratoriais inespecíficos ao nascer e aos 3 meses de vida das crianças acompanhadas no Ambulatório de Infectologia pediátrica do HRAS, Brasília, no período de maio de 1994 a outubro de 2009.

Variáveis	Ao nascer		Até os 3 meses	
	n/N	(%)	n/N	(%)
<u>Sinais clínicos gerais (SCG)</u>				
Baixo peso ao nascer (<2.500g)	95/520	18,3	-	-
Prematuridade (< 37 semanas de idade gestacional)	75/523	14,3	-	-
Pequeno para a idade gestacional (PIG) ¹	68/523	13,0	-	-
Palidez	42/524	8,0	0/524	0,0
Hipoxemia (apgar ≤ 5 no 1º min de vida)	21/355	5,9	-	-
Hepatomegalia	20/524	3,8	13/524	2,5
Esplenomegalia	19/524	3,6	13/524	2,5
Petéquias	6/524	1,1	0/524	0,0
Icterícia	4/524	0,8	0/524	0,0
<u>Sinais neurológicos (SN)</u>				
Calcificações intracranianas*	19/263	7,2	3/15	20,0
Dilatação ventricular cerebral*	14/263	5,3	2/15	13,3
Estrabismo	14/524	2,7	14/524	2,7
Microcrania	12/524	2,3	13/524	2,5
Macrocrania	7/524	1,3	8/524	1,5
Atraso de Desenvolvimento	10/524	1,9	15/524	2,9
Convulsão	1/524	0,2	1/524	0,2
Calcificações intracranianas*	19/263	7,2	3/15	20,0

*Avaliadas por radiografia, ultrassonografia ou tomografia computadorizada de crânio
1-Segundo curva de crescimento intra-uterino (Margotto PR. J Pediatr 71:11, 1995)

Sinais clínicos gerais (SCG)

A manifestação clínica mais frequente ao nascer foi baixo peso identificada em 18,3% (n=95 crianças), seguida pela prematuridade (14,3%) e pelo PIG – pequeno para idade gestacional– (13,0%) e palidez (8,0%). Todas as demais manifestações clínicas tiveram frequências inferiores a 6%. Hipoxemia esteve presente em 5,9% (21 crianças), seguida de hepatomegalia (3,8%), esplenomegalia (3,6%), estrabismo (2,7%), petéquias (1,1%) e icterícia (0,8%).

Aos 3 meses de vida, a prevalência de hepatomegalia era de 2,5% (n=13), tendo regredido em 7 das 20 crianças que apresentavam o sinal ao nascer, não sendo observado nenhum caso novo no período. A prevalência de esplenomegalia aos 3 meses

de vida foi de 2,5% (n=13), tendo regredido em 8 das 19 crianças que nasceram com o sinal, e incidido em 2 outras crianças após o nascimento. Ao nascer, a prevalência de estrabismo foi de 2,7% (n=14) e se manteve assim aos 3 meses de vida. Após 3 meses de vida, os quadros de palidez, icterícia e petéquias identificados ao nascimento, já haviam desaparecido.

Sinais Neurológicos (SN)

Os resultados dos exames clínicos e de imagem do Sistema Nervoso Central (SNC) indicam a possibilidade de identificação de alterações neurológicas ao longo dos primeiros 3 meses de vida, que não tinham sido percebidas ou eram ausentes ao nascimento.

Ao nascimento, alterações do perímetro cefálico foram observadas em 19 crianças, sendo que 12 (2,3%) crianças apresentavam microcrania e 7 (1,3%), macrocrania. Aos 3 meses de vida, a prevalência de microcrania foi de 2,5% (n=13), correspondendo a todas as crianças que apresentaram microcrania ao nascer (n=12) e mais um caso novo identificado durante o acompanhamento da coorte. De maneira semelhante, as mesmas 7 crianças que apresentaram macrocrania ao nascer foram somadas a 1 caso novo cujo sinal só foi identificado nos exames realizados após o nascimento e resultou em uma prevalência do sinal de 1,5% (n=8) nas crianças da coorte aos 3 meses de vida. Atraso no Desenvolvimento Neuropsicomotor (DNPM) foi identificado em 10 (1,9%) crianças ao nascer, e em 5 crianças durante o acompanhamento até os 3 meses de vida, resultando em uma prevalência nessa idade de 2,9% (n=15). Convulsão ocorreu em apenas 1 criança ao nascer e aos 3 meses de vida em outra criança.

Além do exame clínico, o SNC foi avaliado por exames de imagem: radiografia, ultrassonografia ou tomografia de crânio. Calcificações intracranianas foi o sinal mais frequente, com 19 registros em 263 crianças examinadas (7,2%) ao nascer. Das 19 (7,22%) crianças que nasceram com calcificações intracranianas, 2 repetiram o exame de imagem e tiveram seu diagnóstico confirmado e as outras 17 crianças não foram reavaliadas até os 3 meses de vida. A terceira criança identificada até os 3 meses de vida com calcificações intracranianas foi avaliada apenas após o nascimento. Dilatação ventricular cerebral foi diagnosticada ao nascer em 5,3% (14/263) crianças. Aos 3 meses de vida, dentre as 15 crianças avaliadas para esse sinal durante o acompanhamento, duas (13,3%) crianças foram identificados com o sinal, sendo que

uma delas havia sido identificada com o sinal ao nascer e a outra era examinada pela primeira vez. Houve desaparecimento da dilatação ventricular em uma criança quando reavaliada aos 3 meses de vida.

Prevalência de retinocoroidite ao nascer e evolução até os 3 meses de vida:

Ao nascimento, foi realizada fundoscopia das crianças cujas mães tiveram suspeita diagnóstica de toxoplasmose na gestação. Entre as 524 crianças que compõem a amostra, 347 (66,2%) foram examinadas, com a identificação de 9,2% (n=32) das crianças com exames alterados. Entre as examinadas, a prevalência de coriorretinite foi de 7,5% (n=26/347) e de uveíte foi de 1,7% (n=6/347).

Tabela 3 – Prevalência de retinocoroidite ao nascer e evolução até os 3 meses no grupo de crianças acompanhadas no ambulatório de Infectologia pediátrica do HRAS, Brasília, no período de maio de 1994 outubro de 2009

Características	n/N	%
<u>Crianças avaliados por fundoscopia (n=347/524 = 66,2%):</u>		
Normais	315/347	90,8
Alterados	32/347	9,2
Tipo de alteração: Uveíte	6/347	1,7
Retinocoroidite	26/347	7,5
<u>Localização da Retinocoroidite ao nascer (n=26 casos)</u>		
Macular	20/26	76,9
Unilateral	12/26	46,1
Bilateral	8/26	30,8
<u>Extra-macular</u>	11/26	42,3
Unilateral	11/26	42,3
Bilateral	0/26	0,0
<u>Evolução da retinocoroidite (n=64/347 avaliadas ao nascer e aos 3 meses)</u>		
Sem novas lesões		89,1
Lesão ausente ao nascer e persistiu sem lesão	37/64	57,8
Lesão presente ao nascer sem novas lesões	20/64	31,3
Aparecimento de novas lesões	11/64	17,2
Lesão ausente ao nascer e aparecimento de novas lesões	6/64	9,4
Lesão presente ao nascer e aparecimento de novas lesões	5/64	7,8
<u>Localização das lesões novas até 3 meses de vida (n=11)</u>		
Macular	9/11	81,8
Unilateral	8/11	72,7
Bilateral	1/11	9,0
Extra-macular	5/11	45,4
Unilateral	5/11	45,4
Bilateral	0/11	-

A distribuição topográfica das lesões de retinocoroidite foi a seguinte: a região central (mácula) abrigou 20 (76,9%) lesões, com 12 (60%) unilaterais e 8 (40%) bilaterais; a região periférica (extra-macular) abrigou 11 (42,3%), todas unilaterais. Os resultados mostram a presença de mais de uma lesão na mesma criança ao somarmos 20 lesões maculares e 11 extra-maculares no universo de 26 crianças com retinocoroidite.

A fundoscopia foi repetida até os 3 meses em 64 das 347 crianças (18,4%). O número menor de exames aos 3 meses em relação ao nascimento, justifica-se por ser repetido apenas nas crianças que apresentaram outras manifestações sugestivas de toxoplasmose congênita. Por essa mesma razão, a prevalência de retinocoroidite, aos 3 meses (18,4%) entre os examinados resultou maior do que ao nascer (7,5%).

A maior parte das crianças acompanhadas (89,1%) não apresentou modificação do quadro clínico do nascimento ao longo dos 3 meses, quanto ao aparecimento de novas lesões, quer as lesões fossem ausentes ($37/64=57,8\%$) ou presentes ($20/64=31,3\%$), ao nascimento. Em um percentual bem menor ($11/64=17,2\%$) das crianças avaliadas houve o surgimento de novas lesões oculares, como segue: em 6 (9,4%) crianças que não apresentavam retinocoroidite ao nascer e em 5 (7,8%) crianças já com lesões prévias detectadas ao nascimento. Dentre essas novas lesões, a maioria era macular e unilateral ($8/11=72,7\%$).

Exames Laboratoriais Inespecíficos

Anemia foi confirmada em 7,8% ($n=24$) crianças das 309 avaliadas ao nascer e persistiu em 10 dessas crianças (3,8%) aos 3 meses. Eosinofilia e neutropenia ocorreu em 25 (4,8%) crianças entre as 150 examinadas ao nascer e, plaquetopenia em 4 (0,8%) das 145 examinadas ao nascer. Não há registro de exames hematológicos realizados até os 3 meses de vida para reavaliação desses achados. (Tabela 4).

Tabela 4 – Exames laboratoriais inespecíficos ao nascer e aos 3 meses de vida das crianças acompanhadas no ambulatório de Infectologia pediátrica do HRAS, Brasília, no período de maio de 1994 a outubro de 2009.

Variáveis	Ao nascer	
	n/N	(%)
Exames laboratoriais inespecíficos		
Anemia (hematócrito <39%)	24/309	7,8
Eosinofilia (eosinófilos >4%)	25/150	16,7
Neutropenia (neutrófilos totais < 1500)	25/150	16,7
Plaquetopenia (plaquetas <150.000)	4/145	2,7
Hiperproteínoorraquia (proteínas no LCR>1g/dL)	6/203	2,9
Hiper celularidade (células > 15/mm ³)	6/203	2,9

Hiperproteínoorraquia e hiper celularidade foram avaliadas pelo exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) ao nascer em 203 crianças e não foram repetidas posteriormente até os 3 meses de vida. Foram identificadas 6 crianças com esses achados ao nascimento, correspondendo a 2,9% das crianças examinadas.

Exames Laboratoriais Específicos Precoces (até os 3 meses de vida)

Como mencionado na metodologia, os testes para detecção de anticorpos específicos anti-toxoplasma IgG foram HI (Imunoserum SA), IF (Biolab SA) e ELFA VIDAS TOXO (Bio Mérieux SA). e para anticorpos específicos IgM foram IF (Biolab SA) e ELFA VIDAS TOXO (Bio Mérieux SA). Foram estudados os resultados dos exames sorológicos registrados ao nascimento e durante os 3 primeiros meses de vida, incluindo os exames realizados aos 30 dias, 2 e 3 meses (Tabela 5). Observa-se um número maior de testes para IgM por ser um marcador de infecção aguda e confirmar, na maioria das vezes, o diagnóstico de toxoplasmose precocemente, quando presente.

Tabela 5 Exames laboratoriais específicos no grupo de crianças acompanhadas no ambulatório de Infectologia pediátrica do HRAS, no período de maio de 1994 outubro de 2009.

Perfil sorológico (ao nascer)		Quantificação	Resultado ao nascer		TC confirmada (ate 1 ano de idade)	
			(n/N)	%	(n/N)	%
IgG	Negativo [títulos <1/16 (HI ou IF) ou valores < 2,0 UI/mL (ELFA)]	--	24/361	6,60	2/24	8,3
	Positivo (n=337)	Baixo [títulos > 1/16 e < 1/1024 (HI ou IF) ou valores > 2 e < 300 UI/mL (ELFA)]	160/361	44,6	12/161	7,5
		Alto [títulos > 1/1024 (HI ou IF) ou valores > 300 UI/mL (ELFA)]	166/361	46,0	25/166	15,1
		Não quantificado (resultados registrados como positivos sem quantificação)	11/361	3,0	0/11	0,0
	Não realizado		163/524	31,1	20/163	12,26
IgM	Negativo [valores < 0,65 UI/mL (ELFA)]	--	293/336	87,2	19/293	6,48
	Positivo	Baixo [valores > 0,65 UI/ml e < 3,0 UI/mL (ELFA)]	17/336	5,0	6/17	35,29
		Alto [valores >3,0 UI/mL (ELFA)]	19/336	5,6	11/19	57,89
		Não quantificado	7/336	8,3	4/40	10,00
	Não realizado		188/524	35,9	19/188	10,10

Tabela 5 Resultados de exames laboratoriais específicos no grupo de crianças acompanhadas no ambulatório de Infectologia pediátrica do HRAS, Brasília, no período de maio de 1994 a outubro de 2009. (Continuação)

Perfil sorológico (os 3 meses de vida)		Evolução (do nascimento ate os 3 meses de vida)				
IgG	Negativo	--	42/182	23,1	3/42	7,14
	Positivo	Descendente (queda de 2 títulos entre dois resultados)	119/182	65,4	10/119	8,4
		Estável (valores iguais entre dois resultados)	10/182	5,5	2/10	20,0
		Ascendente (aumento de valores entre dois resultados)	11/182	6,0	3/11	27,27
	Não realizado		342/524	61,8	41/342	11,9
IgM	Negativo [valores < 0,65 UI/mL (ELFA)]	--	215/224	96,0	17/215	2,3
	Positivo [valores > 0,65 UI/mL (ELFA)]	--	9/224	4,0	3/9	33,3
	Não realizado		300/524	57,2	39/300	13,0

Os resultados foram separados por categorias de valores (alto, baixo) com intenção de descrevê-los separadamente, assim como a frequência (prevalência) de toxoplasmose congênita em cada um dos grupos analisados (tabela 5).

Das 361 (361/524=68,9%) crianças testadas para os anticorpos IgG específicos ao nascer, 24 (6,6%) crianças apresentaram teste negativo e 337 (93,3%) crianças apresentaram teste positivo. Das crianças que apresentaram resultado de IgG negativo (n=24) ao nascer, duas foram identificadas como casos de TC durante o

acompanhamento, resultando em uma probabilidade de confirmação da doença no grupo IgG negativo ao nascer de 8,3%. Uma dessas 2 crianças apresentou IgG positivo aos 2 meses e a outra não foi testada até os 3 meses de idade, mas resultou positiva aos 8 meses de vida (dados não apresentados). Entre as crianças com IgG positivo ($n=337$), foi observada frequência semelhante para resultados com títulos baixos e altos, 44,3% ($n=160$) e 46,0% ($n=166$), respectivamente. Em 11 (3,0%) crianças com IgG positivo ao nascer, os resultados não foram quantificados.

A probabilidade de confirmação de TC entre crianças com resultados de IgG positivo com títulos altos ao nascer foi cerca de duas vezes maior do que entre aquelas com IgG positivo baixo ($15,1/7,5=2,0$) ou entre aquelas negativas ($15,1/8,3=1,8$) ao nascer. Importante destacar, também, que as probabilidades de confirmação de TC entre crianças com resultados de IgG negativo ou IgG com títulos baixos ao nascer, foram bastante semelhantes ($8,3/7,5=1,1$). Um total de 163 (31,1%) crianças não foram testadas para os anticorpos IgG ao nascer.

Das 336 (64,1%) crianças testadas para IgM ao nascer, o exame resultou positivo com títulos baixos em 17 (5,0%) crianças, e positivo com títulos altos em 19 (5,6%) delas. Os testes para IgM não foram quantificados em 7 (8,3%) crianças testadas positivas ao nascer, e foram negativos na grande maioria das crianças avaliadas: 87,2% ($n=293$). Não foram testadas para anticorpos IgM ao nascer 188 (35,9%) crianças.

A probabilidade de confirmação do diagnóstico de TC ao nascimento, foi quase nove vezes maior ($57,9\%/6,5\%=8,9$) entre as crianças que apresentavam IgM ao nascer com títulos altos, do que entre as crianças negativas; e foi cinco vezes maior ($35,3\%/6,5\%=5,4$) entre as crianças que apresentavam IgM positivo com títulos baixos ao nascer, quando comparadas às negativas para IgM ao nascer. Um total de 188 (35,9%) crianças dentre as 524 não foram testadas para anticorpos IgM.

Para um total de 182 ($182/524=34,7\%$) crianças foi possível descrever a evolução dos anticorpos tipo IgG entre o nascimento e os 3 meses de vida (Tabela 5).

O teste resultou em valores estáveis em 10 (5,49%) crianças, ascendente em 11 (6,04%), descendente em 119 (65,38%) e negativaram em 42 (23,08%). Das 10 (5,49%) crianças

que permaneceram com anticorpos IgG estáveis, 2 foram casos confirmados de TC, sendo a probabilidade de desfecho da TC de 20%. No grupo de 11 (6,0%) crianças em que houve aumento dos anticorpos IgG, 3 foram casos de TC, com probabilidade de desfecho de doença de 27,27%. O maior grupo de crianças, 119 (65,38%) foi o que mostrou resultados de IgG em queda, com 10 casos de TC confirmados, com a menor probabilidade de desfecho de TC, de 8,4%. Um pequeno grupo de 42 (23,08%) crianças apresentou IgG negativo aos 3 meses, 3 foram casos com probabilidade de desfecho de TC de 7,14%. Não foram realizados exames para IgG em 342 (61,83%) e 41 foram casos com probabilidade de desfecho de TC de 11,9%.

Observa-se um menor número de registro de IgG aos 3 meses na tabela em relação ao nascimento pois esse registro é resultado da comparação entre IgG ao nascimento e IgG aos 3 meses de vida, para avaliação da curva (estável, ascendente ou descendente).

A maior porcentagem de resultados de IgG descendentes durante os 3 primeiros meses de vida traduz, na maioria das vezes, a presença de anticorpos passivos (de origem materna) em crianças não infectadas pelo *T. gondii* e que irão negativar-se posteriormente, até os 12 meses de vida, na maioria entre os 5 e 8 meses. Os anticorpos que permanecem positivos aos 12 meses de vida, confirmam os casos de toxoplasmose congênita.

Os anticorpos IgM aos 3 meses de vida, foram positivos em 9/224 (4,0%). Das 215 (95,98%) crianças que apresentaram resultados IgM negativos aos 3 meses, 17 foram casos confirmados da doença, com probabilidade de desfecho de TC de 2,3%.

Tratamento pré-natal

O tratamento das crianças compreendeu dois períodos: pré-natal e pós-natal, conforme tabela 6. O tratamento pré-natal (ou fetal) é o prescrito à gestante no intuito de se tratar o feto. Por esse motivo, foram consideradas as 524 crianças do estudo e não as 519 gestantes.

Tabela 6 – Tratamento pré e pós-natal no grupo de crianças acompanhadas no ambulatório de Infectologia pediátrica do HRAS, Brasília no período de maio de 1994 a outubro de 2009.

	Tratamento		TC confirmada	
	N.	%	N.	%
Pré-natal				
Sim	282/524	53,82	19/282	6,7
Não	222/524	42,37	37/222	16,7
Não informado	20/524	3,82	0/20	0,0
Tipo *				
Esquema 1	210/524	40,07	17/210	8,09
Esquema 2	35/524	6,67	1/35	2,85
Esquema 3	18/524	3,43	0/18	0,0
Sem informação sobre o esquema	19/524	3,62	1/19	5,26
Não tratadas	222/524	42,36	37/222	16,7
Sem informação sobre tratamento	20/524	3,81	0/20	0,0
Início				
1o Trimestre	95/524	18,12	3/95	3,15
2o Trimestre	107/524	20,41	7/107	6,54
3o Trimestre	80/524	15,26	9/80	11,25
Não tratadas	222/524	42,36	37/222	16,7
Sem informação sobre o tratamento	20/524	3,81	0/20	0,0
Duração				
Completo ¹	243/524	46,37	15/243	6,2
Incompleto ²	39/524	7,44	4/39	10,3
Pós-natal				
Sim	318/524	60,69	54/318	16,98
Não	197/524	37,60	5/197	2,53
Sem informação	9/524	1,72	0/9	-
Tipo *				
Esquema 1	23/524	4,38	1/23	4,34
Esquema 2	266/524	50,76	48/266	18,04
Esquema 3	2/524	0,38	1/2	50,0
Sem informação sobre o esquema	27/524	5,15	4/27	14,81
Sem tratamento	197/524	37,60	5/197	2,53
Sem informação sobre o tratamento	9/524	1,72	0/9	-

Tabela 6 – Tratamento pré e pós-natal no grupo de crianças acompanhadas no ambulatório de Infectologia pediátrica do HRAS, no período de maio de 1994 outubro de 2009 (Continuação)

Precocidade				
Precoce ³	309/524	58,96	49/309	15,85
Tardio ⁴	6/524	1,14	3/6	50,0
Não informado	3/524	0,57	2/3	66,66
Sem tratamento	197/524	37,60	5/197	2,53
Sem informação sobre tratamento	9/524	1,72	0/9	-

1. Completo: Até o parto

2. Incompleto: cessado antes do parto

3. Precoce: no período neonatal

4. Tardio: após o período neonatal

* Tipo de tratamento: Esquema 1 = espiramicina; Esquema 2 = pirimetamina

+sulfadiazina +ácido folínico; Esquema 3 = alternado; Esquema 4 = não tratado;

Esquema 5 = tipo de tratamento não informado

Os três esquemas de tratamento pré-natal foram: Espiramicina, denominado “esquema 1”; pirimetamina, associada a sulfadiazina e ácido folínico denominado “esquema 2” e esquema 1 e 2 alternados a cada 21 dias, denominado “esquema 3”. O tratamento foi iniciado no período pré-natal em 282 das 524 crianças (53,82%); 222 (42,77%) não receberam tratamento e não houve informação em 20 (3,82%). Dos que receberam tratamento pré-natal, 19 foram casos confirmados de toxoplasmose congênita com probabilidade de desfecho de TC de 6,73% e dos não tratados foram 37 com probabilidade de desfecho de TC de (16,66%) totalizando 56 casos.

O esquema 1 foi utilizado na maioria das gestantes, 74,47% (n=210) e a preferência por esse esquema pode ser justificada por: ser indicado nos casos não confirmados de toxoplasmose na gestante (que são a maioria), melhor aceitação da gestante por ser monoterápico, produzir menos efeitos adversos (vômitos e aplasia medular, causada pela pirimetamina), menor custo e maior disponibilidade na rede pública de saúde. Os esquemas 2 e 3 foram instituídos em 12,41% (n=35) e 6,38% (n=18) das gestantes, respectivamente, e são preferencialmente prescritos nos casos confirmados de toxoplasmose, o que ocorre na minoria das vezes. No grupo de gestante tratadas com o esquema 1, foram confirmados 17 casos de TC nas crianças, com probabilidade de desfecho de TC de 8,09%. No grupo tratado com o esquema 2, houve 1 caso

confirmado de TC, com probabilidade de desfecho de TC de 2,85% e não houve nenhum caso de TC quando utilizado o esquema 3. No grupo sem informação sobre tratamento, confirmou-se 1 caso de TC, com probabilidade de desfecho de TC de 5,26%.

Quanto ao trimestre de início do tratamento, mais da metade ocorreu tardiamente, após o primeiro trimestre de gestação. O fato pode resultar do ingresso tardio da gestante no pré-natal ou da dificuldade de se realizar exames sorológicos que confirmem o diagnóstico.

Durante o primeiro trimestre, o tratamento foi iniciado em 95 das 282 gestantes que receberam tratamento (33,69%), com resultado de 3 casos de Tc e com probabilidade de desfecho de TC de 3,15%. No grupo de 107 (37,94%) gestantes que iniciou o tratamento no 2º trimestre de gestação, foram confirmados 7 casos de doença com probabilidade de desfecho de TC de 6,54%. O grupo que iniciou tratamento no 3º trimestre de gestação, 28,37% (n=80), houve confirmação de 9 casos de TC com probabilidade de desfecho de TC de 11,25%. O tratamento foi completo (mantido até o parto) em 243 (46,37%) crianças com confirmação de 15 casos de TC, com probabilidade de desfecho de TC de 6,2% e incompleto em 39 (7,44%) das crianças com confirmação de 4 casos de TC, com probabilidade de desfecho de TC de 10,3%.

Tratamento pós-natal

O tratamento pós-natal é administrado diretamente à criança após seu nascimento. Os esquemas são os mesmos já descritos para o esquema pré-natal com doses ajustadas ao peso das crianças. É considerado precoce quando iniciado no período neonatal (até os primeiros 28 dias de vida) e tardio quando iniciado após esse período.

Do total de 524 crianças, 318 (60,69%) receberam tratamento pós-natal. Diferentemente do esquema prescrito no pré-natal, o esquema preferencial foi o esquema 2 com 266 (83,65%) casos por ser mais eficiente no tratamento da toxoplasmose congênita e prevenção de sequelas.

O esquema 1 foi prescrito em 23 (7,23%) das crianças e o esquema 3 em 2 (0,63%) crianças. Das crianças tratadas com o esquema 1, apenas uma teve diagnóstico

confirmado de TC, com probabilidade de desfecho de TC de 4,34%. Das crianças tratadas com o esquema 2, 48 foram confirmadas como caso de TC e com probabilidade de desfecho de TC de 18,04%. Um caso foi confirmado de TC entre as 2 crianças tratadas com esquema 3, com probabilidade de desfecho de TC de 50,0%. Vinte e sete crianças não tinham registro sobre o esquema de tratamento, 197 não receberam tratamento pós-natal e 9 não tinham informação sobre se o tratamento foi feito.

O caso de TC q usou esquema 1 já estava sendo tratado no pré-natal com o mesmo esquema 1 que foi interrompido ainda no 1º trimestre de gestação. Dos 48 que estavam sendo tratados com o esquema 2 após o nascimento, somente 16 já estavam sendo tratados intra-útero sendo 15 com o esquema 1 e 1 com o esquema 2). Os restantes 32 casos de TC não foram tratados no pré-natal.

O tratamento foi considerado precoce quando iniciado antes de 30 dias de vida. Em quaisquer dos esquemas, predominou o início precoce (59%) em concordância à recomendação da SES-DF sobre o tratamento, que deve ser iniciado no primeiro dia de vida em todas as crianças cujas mães tiveram suspeita de toxoplasmose na gestação.

DISCUSSÃO

Neste estudo, crianças com suspeita de toxoplasmose congênita (TC) atendidas no AIP-HRAS em Brasília (DF) eram filhas de mães predominantemente com baixa escolaridade, com menos de 4 filhos, sem referência a abortamento prévio, com menos de 6 consultas de pré-natal e que referiram ter ingerido verduras cruas durante a gestação, porém sem proporções relevantes que referiram a ingestão de carne crua ou contato com gatos durante a gestação. Ademais, apesar de não referirem sintomatologia compatível com toxoplasmose aguda na gestação, 31% das mães das crianças elegíveis apresentaram classificação “confirmada” ou “provável” segundo critério de Lebech modificado pelos autores¹⁷.

O fato da maioria das gestantes ter apenas o ensino fundamental está relacionado à população de menor renda atendida em serviços públicos de saúde no Brasil. Estudos tem discutido o papel da escolaridade como fator associado ao risco de adquirir

toxoplasmose e a probabilidade de transmissão da TC ao concepto com resultados discordantes. Alguns autores referem à baixa escolaridade como fator de risco³ e outros não encontraram qualquer associação entre as duas variáveis⁴.

Não foi possível estudar a idade das mães das crianças elegíveis já que essa informação estava disponível em apenas 18,3% delas (dentre as mães que informaram a idade, a média foi de 24 anos). Além disso, quase a metade (49,7%) das mães das crianças estudadas eram primíparas – reforçando a percepção de que essas eram mães principalmente jovens - e a minoria múltipara (13,3%). Mães de crianças com TC estudadas por Boyer e cols⁵ pertenciam à faixa etária de de 25 a 29 anos. Ramsewak e cols⁴, relataram menor prevalência de sorologia positiva para a toxoplasmose entre gestantes primíparas, o que significa maior risco de adquirir para toxoplasmose aguda na gestação e maior risco de TC. Porém, Jara e cols.³ estudando a ocorrência de TC encontrou maior número de casos entre as gestantes múltiparas. A idade e a paridade podem estar associadas entre si, e também com a probabilidade de ocorrência de toxoplasmose aguda na gestação. É fato que a exposição e a prevalência da toxoplasmose aumenta com a idade e que as gestantes múltiparas são em média mais velhas^{4,6,7}. Assim, as mães múltiparas teriam maior chance de já serem imunes e, portanto, menor chance de transmitir a infecção para seus filhos. Por outro lado, as mães primíparas são, em média, mais jovens e com menos probabilidade de serem imunes ao toxoplasma. Dessa forma, observa-se que os achados de idade e paridade que caracterizam a demanda das crianças com suspeita de toxoplasmose congênita no presente estudo encontram-se consistentes com uma população jovem e de alto risco para a TC.

A maioria das gestantes (81,5%) negou abortamentos prévios, provavelmente por serem gestantes jovens. A frequência de abortos entre grupos de gestantes de Trinidad e Tobago com e sem toxoplasmose aguda na gestação foi a mesma⁴.

A toxoplasmose pode ser causa de abortamento quando adquirida na gestação não havendo correlação entre toxoplasmose e abortamentos de repetição.

Os fatores maternos reconhecidos como de risco para adquirir toxopalsmose são ingestão de cistos, presentes em carne crua e mal cozida, ingestão de oocistos presentes

em verduras cruas e frutas mal lavadas, contato com oocistos presentes nas fezes dos gatos, ao limpar as caixas de dejetos e contato com o solo^{7,8}.

O fator de risco conhecido para toxoplasmose aguda na gestação mais prevalente nesse estudo foi o hábito de consumir frutas e verduras cruas e mal lavadas 324 (61,8%) e os menos prevalentes, hábito de ingerir carne crua ou mal cozida (n=139; 26,5%) e contato com fezes de gatos (n=145; 27,7%). Classicamente, o consumo de carne crua ou mal cozida contaminada por cistos de toxoplasma, tem sido descrito como o principal fator de risco para se adquirir toxoplasmose^{7,9,10}, especialmente em países cuja população adota esse hábito, como França, Áustria, Iugoslávia e Colômbia^{11,12}.

Outros estudos descrevem o contato com fezes de gato contaminadas como o principal fator de risco para a doença¹⁹. Diferentemente, na América do Sul, identifica-se a transmissão por ingestão de oocistos presentes na água, nas frutas e verduras cruas como significativa fonte de transmissão da infecção pelo toxoplasma¹⁴⁻¹⁶, o que coincide com os dados do nosso estudo. No Rio de Janeiro, o consumo de água contaminada por oocistos foi associada a maior risco de soropositividade para o *T.gondii*.⁸

A infecção via oocistos leva a maior exposição a cepas mais virulentas do *T. gondii* e pode estar correlacionada a maior frequência e severidade da RC nas crianças infectadas²⁰.

No presente estudo, a referência ao consumo de carne crua ou mal passada e verduras cruas aumentou entre as gestantes de maior escolaridade, o que pode reforçar a idéia de que mães de alta escolaridade apresentam maior risco para a infecção aguda na gestação e TC.

Importante destacar, no entanto, que essas informações não foram obtidas de um número relevante de mães, pois 187 (36,0%) mães não responderam ou não foram investigadas quanto a esses fatores. A dificuldade em recuperar esses dados também foi observada por Boyer e cols em 25% das gestantes⁵.

A maneira mais eficaz de prevenção da TC consiste na prevenção primária, ou seja, evitar que as gestantes suscetíveis sejam expostas aos fatores de risco citados

previamente^{21, 22}, e pode reduzir a primo-infecção na gestante em 63% quando incluída no pré-natal²³ como ocorre na França e na Áustria⁵. A orientação quanto à prevenção primária é feita por programas educacionais e de saúde pública recomendando as gestantes a evitar consumo de carne crua ou mal cozida, frutas e verduras cruas e mal lavadas, promover o uso de luvas ao entrar em contato com terra, ao preparar carne crua e ao fazer a limpeza da caixa de dejetos de gatos^{7, 23, 24}. Essas recomendações devem ser compreendidas e acessíveis às gestantes, o que se supõe ser mais difícil entre as gestantes de menor escolaridade. A grande frequência na casuística estudada de gestantes de menor escolaridade, no presente estudo, pode antecipar dificuldades para a prevenção primária entre elas e demandar adaptação das recomendações.

Segundo a literatura, as gestantes de maior risco de transmissão do *T. gondii* ao feto, são as gestantes que soroconverteram durante a gestação, sendo que as gestantes classificadas como casos suspeitos (provável, possível e improvável) apresentam risco baixo ou ausente para a transmissão da infecção^{8, 25}.

Dentre as gestantes estudadas, 10% foram documentadas com soroconversão durante a gestação. A incapacidade de se identificar (ou descartar) a soroconversão em 90% das mães suspeitas resultou da: i) deficiência de triagem sorológica antes da gestação para identificação das mulheres suscetíveis (anticorpos IgG ausentes); ii) dificuldade de testagem bimestral das gestantes suscetíveis para identificação da soroconversão. Essas falhas podem estar associadas a limites tanto na formação do profissional quanto à prevenção da TC e/ou ao acesso das gestantes ao pré-natal e/ou aos exames específicos. A identificação da soroconversão é importante para que seja iniciado o tratamento precoce e é um marcador da época em que a infecção fetal ocorreu, auxiliando o prognóstico da TC. Formas clínicas severas, como a ocorrência de RC, estão associadas à infecção fetal ocorrida no início da gestação²⁸.

As gestantes suspeitas de toxoplasmose gestacional (prováveis, possíveis e improváveis) foram 38,7%, e outras 61,3% tiveram sua classificação prejudicada pela falta de quantificação de anticorpos IgG (categoria “Não classificáveis”). O grande número de gestantes não classificadas aponta novamente para os limites de formação dos profissionais e de acesso das gestantes a um pré-natal de qualidade. A necessidade de esclarecimento da equipe de saúde do pré-natal quanto à importância da

quantificação desses resultados, é particularmente relevante para que se possa proceder ao diagnóstico e manejo clínico correto da gestante e das crianças suspeitas de TC.

Na impossibilidade de prevenção primária para as gestantes suscetíveis (soronegativas), resta a prevenção secundária que consiste em terapêutica oportuna, baseada na triagem sorológica da gestante, considerando-se que a maioria delas é assintomática, como observado no presente estudo. Autores tem descrito que, de fato, a toxoplasmose adquirida pela gestante é assintomática na grande maioria dos casos (cerca de 90%)²³ (o que reforça novamente a relevância do diagnóstico da gestante ser realizado pela detecção de anticorpos específicos para o *T. gondii* (IgG, IgM, IgE, IgA), teste de avides² e exames de demonstração do parasita como o exame de PCR²⁹.

Na França, a triagem sorológica da gestante é obrigatória por lei e é oferecida rotineiramente na Itália, Bélgica, Espanha, Áustria e Brasil^{30, 34}.

Porém, ainda é discutido entre vários autores obrigatoriedade da triagem pré-natal, considerando-se que há dúvidas sobre a eficácia do tratamento pré-natal na prevenção da transmissão materno fetal do *T. gondii* e do aparecimento das manifestações clínicas durante infância^{30, 33, 35, 37}.

Alguns consideram que os procedimentos de prevenção primária e de prevenção secundária têm reduzido a incidência de TC em 40 a 70%²³.

Na prática clínica do serviço público de saúde, os testes sorológicos restringem-se a identificação de anticorpos IgG e IgM, que, muitas vezes, não são quantificados. Dificilmente são realizados testes de avides e nunca de anticorpos IgA e IgE (marcadores de infecção aguda). Tais limitações no diagnóstico sorológico dificultam a classificação da gestante quanto à probabilidade de toxoplasmose aguda e a avaliação da probabilidade de TC e do manejo clínico e terapêutico adequado.

A Classificação de Lebech e cols¹⁷ possibilitou a classificação das gestantes do nosso estudo quanto à probabilidade de toxoplasmose congênita em provável, possível e improvável, baseada nos resultados de IgG e IgM, não sendo necessários resultados de IgA, IgE e teste de avides, auxiliando o manejo clínico adequado da gestante e do RN⁷,

Os sinais clínicos sugestivos de toxoplasmose congênita (TC) mais frequentes entre as crianças avaliadas ao nascer foram o baixo peso (BP) (18,3%, n=95), seguido de prematuridade (PT) e pequeno para a idade gestacional (PIG) (Tabela 1). A frequência de baixo peso ao nascer foi baixa, semelhante à encontrada na maioria dos estudos sobre manifestações clínicas da TC¹⁹, o que não justifica a triagem da TC vinculada à presença desse sinal. Na maioria dos serviços neonatais, crianças sem sinais de infecção congênita, mas com baixo peso ao nascer, costumam ser testadas para TC. Os demais sinais sugestivos de TC, incluindo os sinais neurológicos (SN), apresentaram frequência inferior a 8%, confirmando os relatos da literatura de que 80 a 90% das crianças com suspeita de TC são assintomáticas ao nascer, sendo necessária investigação especializada dos casos suspeitos assintomáticos^{1, 38}.

Os sinais neurológicos devem ter ocorrido no grupo de crianças com a forma severa da TC⁸.

Ao longo dos 3 primeiros meses de vida houve tendência à regressão dos sinais clínicos gerais, confirmando seu caráter transitório e reversível. Já os SN permaneceram ao longo dos 3 primeiros meses, provavelmente por estarem presentes nas crianças que eram casos de TC. As manifestações de microcrania (n=12), macrocrania (n=7) e atraso do desenvolvimento neuro-psicomotor (DNPM) (n=10) mantiveram-se ao longo dos 3 meses nas mesmas crianças, por se tratarem de sequelas da doença. Somaram-se a esse grupo outras crianças que não apresentavam alterações neurológicas ao nascer e que surgiram ao longo do acompanhamento, confirmando a necessidade de acompanhamento das crianças suspeitas e assintomáticas ao nascer.

As manifestações mais frequentes do SNC ao nascer (calcificações intracranianas, 7,2% e a dilatação ventricular, 5,3%) dependeram de exames radiológicos de maior complexidade tais como Tomografia Computadorizada de Crânio –TOMO e Ultrassonografia cerebral –US, para serem identificadas. Nota-se que esses exames foram realizados em um número significativamente menor de crianças (n=263) quando comparado ao exame clínico, pela dificuldade de acesso precoce a esses exames. Ao longo dos 3 primeiros meses de vida, um número ainda menor de crianças (n=15) foi avaliado por TCC e US e maior frequência de calcificações intracranianas (20%) e

dilatação ventricular (13,3%) foi observada pois esses exames foram repetidos apenas nas crianças com maior probabilidade de confirmação de toxoplasmose congênita.

Caiaffa e cols³⁶ encontraram resultados positivos de anticorpos IgG para *T. gondii* 3 vezes mais prevalente nas crianças com retardo mental do que nas crianças com desenvolvimento normal nos grupos estudados e sugere que o controle da doença pode reduzir a incidência e a severidade do retardo mental e que a única forma de diagnosticar a TC é a triagem sorológica no pré-natal. Os sinais clínicos identificados como fatores de risco entre essas crianças foram: asfixia, icterícia, prematuridade, baixo peso e convulsões, em ordem decrescente de frequência.

A toxoplasmose ocular é a maior causa de RC em muitos países e representa 85% dos casos no Sul do Brasil⁸ e lesões de RC podem estar presentes em 20 a 30% dos pacientes com TC¹⁸.

No presente estudo, a frequência de retinocoroidite apresentou-se baixa quando comparada a outros estudos^{39 30}, provavelmente por ter sido calculada a frequência entre todos as crianças suspeitas e não somente entre os casos de TC.

A semelhança entre as frequências de retinocoroidite e alterações do SNC (calcificações e dilatação ventricular) pode ser decorrente da associação entre essas duas manifestações, comumente observada nas crianças com a forma neurológica da doença⁸.

Caracteristicamente a RC é macular e bilateral causando comprometimento visual⁸. No presente estudo, a maior parte das lesões de RC foi de ocorrência macular e unilateral, como observado em estudos realizado no Centro EMSCOT^{28, 40} que também relatou visão normal em mais da metade dessas crianças aos 3 anos de idade. Estudos comparando as características das lesões de RC no Brasil e na Europa apontam predominância de lesões maculares, de maior tamanho e maior número nas crianças brasileiras, possivelmente pela ausência de tratamento pré-natal e pela diferença entre as cepas do *T.gondii*, sendo as cepas brasileiras mais virulentas²⁰. Houve alta frequência (30,8%) de lesões maculares bilaterais, o mesmo não sendo observado em estudos europeus⁴⁰. Houve reincidência das lesões até os 3 meses de vida em 17,2% das crianças, sendo a grande maioria (81,8%) macular, justificando a necessidade de acompanhamento oftalmológico periódico. Observa-se que o número de crianças

examinadas ao longo dos 3 primeiros meses (n=64/524) foi bem menor do que o nascimento (n=347/524), pois o exame é repetido somente nas crianças que têm manifestações clínicas e laboratoriais sugestivas de TC. A maioria das crianças que não tinham lesão ao nascer (58,7%, n=37/64) não apresentou novas lesões oculares até os 3 meses de vida. O risco de novas lesões entre o grupo de crianças com e sem lesão ao nascer foi baixo e semelhante. Autores alertam para o maior risco de novas lesões de RC aos 4 anos de idade em crianças que já apresentavam lesão nos primeiros meses de vida e referem baixo risco de ocorrência de RC em crianças que não apresentavam lesões²⁸.

As crianças que apresentavam lesões ao nascer e até os 3 meses, deviam ser casos de TC. Entre elas reincidência de lesões foi baixa, ou seja, a maioria das crianças com lesão detectada aos 3 meses já tinham tido a primeira lesão antes dessa idade, como referido pelo Centro EMSCOT²⁸. Estudos referem que a maior incidência de RC deve ocorrer em faixa etária posterior, provavelmente durante a fase pré-escolar⁸ e da adolescência²⁸.

Peyron e cols⁴¹ encontraram 31% de crianças com RC (37/121) sendo que 76% (28/37) apresentaram as lesões antes do primeiro ano de vida. Os casos de recidiva ocorreram em 10% entre os 6 e 12 anos, diferentemente do nosso estudo, que demonstrou recidiva em 7,8% até os 3 meses de vida. A grande maioria das recidivas na toxoplasmose congênita são oculares, com 85% das crianças das crianças infectadas apresentando RC durante a infância e adolescência³⁸.

Porém, mesmo sendo de baixa frequência as lesões de aparecimento ao longo dos 3 meses, foram lesões graves, por serem de localização macular, semelhantemente às lesões do nascimento. O prognóstico só poderia ser pior caso as lesões fossem bilaterais, o que não foi observado na maioria das crianças (72,7%).

Os exames laboratoriais inespecíficos não foram repetidos aos 3 meses, por não terem sido considerados relevantes para a confirmação diagnóstica de TC, quando comparados às manifestações clínicas e exames complementares específicos.

Um maior número de exames para detecção de anemia justifica-se por: 1) a pesquisa de anemia ser feita para confirmação de palidez perceptível ao exame físico, diferentemente da eosinofilia, neutropenia e plaquetopenia que são realizadas por suspeita de toxoplasmose congênita ou para controle de tratamento; 2) poder ser avaliada pelo exame de série vermelha, mais facilmente realizado que o hemograma completo. As plaquetas foram avaliadas em menor número de exames, pois nem sempre quando o hemograma completo é solicitado faz-se a contagem das plaquetas, sendo necessária a solicitação específica para esse fim.

Após a realização dos testes sorológicos ao nascimento para confirmação dos casos de TC, identificou-se que crianças com níveis séricos altos de IgG e IgM para *T. gondii* têm 2 e 16 vezes mais chance de TC, respectivamente, quando comparados aos níveis séricos negativos.

As crianças com níveis séricos de anticorpos IgG estáveis e ascendentes tiveram cerca de 3 vezes mais chance de serem casos de TC quando comparadas às que tiveram anticorpos IgG descendentes o que reflete a produção de anticorpos específicos anti-toxoplasma e não a passagem passiva de anticorpos maternos. Assim, a persistência ou aumento de anticorpos IgG pode ser considerado um marcador precoce da infecção e critério diagnóstico de TC entre as crianças do presente estudo, como sugerido por outros autores⁸.

Deve-se, ainda, considerar que essas crianças estejam expostas a um maior risco de TC e que o acompanhamento especializado deve ser mantido, com a avaliação ocular por fundoscopia e do SNC por exames radiológicos até que se exclua a hipótese de caso de TC.

A maior porcentagem de resultados de IgG descendentes durante os 3 primeiros meses de vida traduz, na maioria das vezes, a presença de anticorpos passivos (de origem materna) em crianças não infectadas pelo *T. gondii* e que irão negativar-se posteriormente, até os 12 meses de vida, na maioria entre os 5 e 8 meses. Os anticorpos que permanecem positivos aos 12 meses de vida, confirmam os casos de toxoplasmose congênita⁴².

Observa-se 2 casos de TC no grupo de crianças que apresentavam resultado de IgG negativo ao nascimento. Uma delas realizou teste sorológico apenas aos 8 meses, quando foi positivo. A outra, apresentou resultado positivo aos 2 meses. Outras 3 crianças com IgG positivo ao nascer negataram os anticorpos aos 3 meses e foram confirmadas como casos de TC após a posituação dos anticorpos aos 12 meses. Todas essas crianças foram tratadas desde o nascimento, o que pode justificar a produção tardia de IgG no primeiro grupo e a negatuação antes dos 3 meses, no segundo grupo.

Contrariamente ao observado para os anticorpos IgG, 87% das crianças testadas ao nascer para anticorpos IgM apresentaram resultados negativos sendo 19 (6,2%) casos de TC. A ausência de anticorpos entre os casos é justificada pela baixa sensibilidade dos métodos sorológicos na detecção desses anticorpos ou pela deficiente produção pela criança.

Houve ainda, 11 crianças com IgM positivo ao nascer e que não foram confirmadas como casos de TC. Nesse grupo, os resultados eram “baixos ou duvidosos”, negataram-se antes dos 30 dias de vida e permaneceram negativos ao longo do acompanhamento, o que reflete, possivelmente, a baixa especificidade do método sorológico escolhido².

Cerca de um terço das crianças não foram testadas para IgM ao nascimento, sendo que a TC foi confirmada em 10,1% delas ao longo do acompanhamento ambulatorial especializado. Ressalta-se a relevância da realização de IgM ao nascer, pois a TC poderia ter sido diagnosticada precocemente considerando-se que as crianças com resultados positivos tem risco de até 16 vezes maior de TC do que as que não apresentam anticorpos IgM.

Durante o acompanhamento ambulatorial, o número de crianças testadas até os 3 meses para anticorpos IgG e IgM foi menor, o que pode ser justificado por: i) exclusão da TC antes de 3 meses; ii) pela realização dos testes posteriormente aos 3 meses, pela menor probabilidade de TC. Apenas 3 (7,1%) crianças apresentaram IgG negativo aos 3 meses e foram confirmadas como caso aos 12 meses. Nesse grupo, o tratamento precoce pode ter inibido a produção de anticorpos.

Entre as crianças com perfil sorológico de IgG estável e ascendente, o risco de TC foi aproximadamente 3 vezes maior que entre as crianças com cujos níveis séricos de IgG foram descendentes.

Entre o grupo de crianças com IgM positivo aos 3 meses a chance de TC foi 22 vezes maior que entre o grupo de crianças com IgM negativo, o que pode estar associado à confirmação de TC.

Particularmente entre as crianças que apresentavam resultados negativos para IgM ao nascer (87,2%), duas delas mostraram resultados positivos ao longo do acompanhamento, sendo que apenas uma era caso confirmado e apresentava coriorretinite. A baixa frequência de soroconversão de IgM pode não justificar a repetição desses exame para confirmação ou exclusão da TC.

Quase a metade das crianças não recebeu tratamento pré-natal, o que facilita o estudo do efeito do tratamento entre tratados e não tratados, na prevenção da TC. Há dificuldade de se avaliar o efeito do tratamento em países como a França, onde quase todas as mães são tratadas⁴³.

Embora a incidência de TC tenha sido maior entre o grupo de crianças não tratadas no pré-natal no presente estudo, há divergências entre vários autores nos sobre a eficácia do tratamento na prevenção da ocorrência da doença, especialmente dos quadros de RC^{28, 31}.

A frequência de TC foi maior nas seguintes situações: i) ausência de tratamento ; ii) tratamento realizado com esquema 1; iii) iniciado no 3º trimestre de gestação; e iv) interrompido antes do término da gestação.

O esquema 1 foi usado por quase metade das gestantes e a preferência por esse esquema pode ser justificada por: i) ser o tratamento indicado nos casos não confirmados de TC (que são a maioria); ii) melhor aceitação da gestante por ser monoterápico; iii) produzir menos efeitos adversos (vômitos e aplasia medular, causada pela pirimetamina); iv) menor custo e maior disponibilidade na rede pública de saúde.

A espiramicina tem alta concentração placentária, mas dificilmente ultrapassa a barreira placentária, sendo eficaz na eliminação do *T. gondii* na placenta e não no tratamento do feto infectado. Isso justifica o maior número de casos de TC quando esse tratamento foi escolhido. Os esquemas 2 e 3 são preferencialmente prescritos nos casos confirmados de TC. Na França, é usado o esquema 1 como primeiro esquema, enquanto que na Áustria, o esquema 2 é o escolhido²⁸.

As drogas do esquema 2, ultrapassam a barreira placentária com concentrações no feto 6 vezes maiores que na placenta, justificando a menor frequência de TC.

O tratamento iniciado tardiamente na maioria das crianças, pode resultar do ingresso tardio da gestante no pré-natal, da dificuldade de se realizar exames sorológicos que confirmem o diagnóstico ou por ter sido questionada a eficácia do início do tratamento próximo ao final da gestação pelos obstetras assistentes.

A maior frequência de casos ocorreu no 3º trimestre por ser esse o trimestre de maior risco de transmissão materno-fetal do toxoplasma (70 a 100%), conforme citado em outros estudos²⁸.

As crianças que receberam tratamento pós-natal tiveram risco de TC 7 vezes maior que as não tratadas devendo-se considerar um viés de indicação, pois foram tratadas as crianças com maior chance de TC, tanto pela maior probabilidade de toxoplasmose materna, quanto pela presença de sinais clínicos (como a RC) e laboratoriais sugestivo de TC. Pesquisadores do Centro EMSCOT sugerem a necessidade de estudos controlados que confirmem a eficácia do tratamento pós-natal especialmente na prevenção de RC e que apenas as crianças com manifestações clínicas precoces e com doença ocular deveriam ser tratadas. Porém, consideram os pacientes brasileiros como exceção pelas recorrências frequentes da lesão²⁸. Estudos realizados na Holanda concluem que as crianças com TC não devem ser tratadas⁴⁴ e, no Programa Nacional de triagem da Dinamarca, as crianças infectadas são tratadas por apenas 3 meses.

Para a maioria das crianças, foi prescrito o esquema 2 de tratamento, com início precoce, concordando com orientação da SES/DF.

O maior número de crianças tratadas com o esquema 2 e de forma precoce deve-se, provavelmente, à maior suspeita de TC após o nascimento, entre elas. Além disso, esse é o esquema adotado para o tratamento pré-natal no caso de confirmação de toxoplasmose aguda na gestante ou no feto. Essas características do tratamento parecem reduzir a indesejável ocorrência de sequelas da TC³⁸.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Remington JS, Klein J. Infectious diseases of the fetus and Newborn Infant. (Toxoplasmosis). 5 ed. Philadelphia, W.B: Saunders, Co; 2006.
2. Ferreira AW, Ávila SLM. Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-imunes. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
3. Jara M, Hsu HW, Eaton J, Demaria A. Epidemiology of congenital toxoplasmosis identified by population-based newborn screening in Massachusetts. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1132-5.
4. Ramsewak S, Gooding R, Ganta K. Seroprevalence and risk factors of *Toxoplasma gondii* infection among pregnant women in Trinidad e Tobago. *Rev Panam Salud/Pan Am J Public Health* 2008;23(3):164-70.
5. Boyer KM, Holfels E, Roizen N, Swisher C, Mack M, Remington J. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:564-71.
6. Vogel N, Kirisits M, Michael E. Congenital toxoplasmosis transmitted from a immunologically Competente Mother Infected before conception. *Clin Infect Dis* 1996;23:1055-60.
7. Elsheika HM. Congenital Toxoplasmosis: Priorities for further health promotion action. *Public Health* 2008;122:335-53.
8. Garza-Leon M, Muccioli C, Arellanes-Garcia L. Toxoplasmosis in pediatric patients. *Int Ophtalmol* 2008;48(3):75-8.
9. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenun PA. Sources of *Toxoplasma* infection in pregnant women: European multicentre case-control study. *BJM* 2000;321:142-7.

10. Kravetz J, Federman D. Prevention of toxoplasmosis in pregnancy: knowledge of risk factors. *Infect Dis Obst and Gynecol* 2005;13(3):161-5.
11. Segundo G, Silva D, Mineo J. A comparative study of congenital toxoplasmosis between public and private hospitals from Uberlândia, MG, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004;99(1):13-7.
12. Baril L, Ancelle T, Goulet V, Thulliez P, Tirard-Fleury V, Carme B. Risk factors for toxoplasma infection in pregnancy: a case-control study in France. *Scand J Infect Dis* 1999;31:305-9.
13. Jones J, Lopez A, Wilson M. Congenital Toxoplasmosis. *Am Fam Physician* 2003;67:2131-8,2145-6.
14. Kim K, Weiss L M. Toxoplasma: the next 100 years. *Microbes and Infection* 2008;10:978-84.
15. Bahia-Oliveira L, Jones JL, Azevedo-Silva J, Alves CC, Orefice F. Addiss, Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 2003;9;55; 62.
16. Belfort-Neto V Nussenblatt, Rizzo L, Muccioli C, Silveira C, Nussenblatt R, Khan A, Sibley LD, Belfort Jr R. High prevalence of unusual genotypes of *Toxoplasma gondii* infection in pork meat samples from Erechim, Southern Brazil. *An. Acad. Bras. Cienc.* 2007;79:111; 114.
17. Lebech M, Joynton DHM, Seitz HM. 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.
18. Garcia JL, Navarro IT, Ogawa L, Oliveira RC, Kobilca E. Seroprevalence, epidemiology and ocular evaluation of human toxoplasmosis in the rural zone Jauguapita (Parana) Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 1999;6:157-63.

19. McAuley J, Boyer KM, Patel D. 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.
20. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, Bahia-Oliveira LMG. Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PloS Negl Trop Dis* 2008;2(8):e277.
21. Hill D, Dubey P. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:634-40.
22. Durlach R, Kaufer F, Carral L. Asociación Argentina de Zoonosis. Consenso argentino de toxoplasmosis congenita. *Medicina (Buenos Aires)* 2008;68:75-87.
23. Lopes FMR, Gonçalves DD, Navarro IT. *Toxoplasma gondii* Infection in Pregnancy. *Braz J Infect Dis* 2007;11(5):496-506.
24. Batet CM, Llobet CG, Morros TJ, Domenech LV, Soler M S, Sala IS, Mestres JB, Ponte ED, Lite JL. Toxoplasmosis y embarazo. Estudio multicéntrico realizado en 16.362 gestantes de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 2004;123(1):12-6.
25. Mombrò M, Perathoner C, Leone A. Congenital toxoplasmosis: assessment of risk to newborns in confirmed and uncertain maternal infection. *Eur Pediatr* 2003;162:703-6.
26. Brasil. Secretaria do Estado de Saúde - DF. Manual de Toxoplasmose gestacional e congênita da Secretaria de Estado de Saúde. Brasília: GDF; 2000.
27. Patel DV, Holfs EM, Vogel NP, Boyer KM, Mets MB, Swisher CN. Resolution of intracranial calcifications in infant with treated congenital toxoplasmosis. *Radiology* 1996;433-40.

28. Freeman K, Tan HK, Prusa A, European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Predictors of Retinocoroiditis in Children with congenital toxoplasmosis: european prospective cohort study. *Pediatrics* 2008;121(5):1215-22.
29. Liesenfeld O, Montoya JG, Kinney S. Effect of testing for IgG Avidity in the diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women: Experience in a US Reference Laboratory. *J Infec Dis* 2001;183:1248-53.
30. Gilbert R, Tan HK, Clife S, Guy E, Stanford M. Syntomatic toxoplasma infection due to congenital and postnatally acquired infection. *Arch Dis Child* 2006;91:495-8.
31. The SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *The Lancet* 2007;369:115-22.
32. Thiébaut R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007;369(9556):115-22.
33. Gras I, Wallon M, Pollak A. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centers. *Acta Pediatr Scand* 2005;94:1-12.
34. Spalding SM, Amendoeira MRR, Ribeiro LC. 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;36:483-91.
35. Gilbert RE, Packhan CS. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not screen? *J Med Screen* 2002;9:135-41.
36. Caiaffa WT, Chiari CA, Figueiredo ARP, Orefice F, Antunes CMF. Toxoplasmosis and Mental Retardation – report of case control study. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 1993;88:253-61.

37. Gilbert RE, Gras L. European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. BJOG 2003;110:112-20.
38. Fahnehjelm KT, Malm G, Ygge J. Ophtalmological findings in children with congenital toxoplasmosis. Acta Ophtalmol. Scand. 2000;78:569-75.
39. Garweg JG, Kodjikian L, Peyron F, Binquet C, Fleury J. Congenital ocular toxoplasmosis – observations on the outcome after an early diagnosis. Klin Monatsbl Augenheilkd 2005;222:721-7.
40. Tan HK , Schimidt D, Stanford Miles, Tear-Fahnehjelm K, Ferret Nicolo, Salt Alison, Gilbert R (EMSCOT). Risk of visual Impairment with congenital toxoplasmic retinochoroiditis. Am J Ophtalmol 2007;144:648-53.
41. Peyron F, Wallon M, Bernardoux C. Long-term followup of patients with congenital ocular toxoplasmosis. N Eng J Med 1996;334:993-4.
42. Chapey E, Wallon M, Debize G. Diagnosis of congenital toxoplasmosis by using a whole-blood gamma interferon release assay. J. Clin. Microbiol. 2010;48(1):41-5.
43. Wallon M, Kodjikian L, Binquet C. Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. Pediatrics 2004;113(6):1567-72.
44. Gilbert R, Dunn D, Wallon M. Ecological comparison of the risks of mother-to-child transmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal treatment protocol. Epidemiol Infect. 2001;127(1):113-20.

6.2. ARTIGO 1

Associação entre o risco de toxoplasmose congênita e a classificação da toxoplasmose gestacional e o tratamento pré-natal, entre crianças atendidas em um serviço de referencia de infectologia pediátrica do Distrito Federal, 1994-2009.

Liú Campello Porto (1), Elisabeth Carmen Duarte (2)

(1) Hospital Regional da Asa Sul (SES-DF) e Escola Superior de Ciências da Saúde (FEPECS-DF). Mestranda da Universidade de Brasília (UnB), Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina.(e-mail: liucampp@gmail.com).

(2) Universidade de Brasília (UnB), Faculdade de Medicina, Área de Medicina Social. (e-mail: eduarte@unb.br)

Autor para correspondência:

Liú Campello Porto

Endereço :SMHN Q 03 conjunto A BL 01 Ed. FEPECS CEP: 70710-907 . Brasília, DF.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O manejo clínico das crianças com toxoplasmose congênita (TC) depende, basicamente, do diagnóstico da infecção aguda na gestante, considerando-se que 80 a 90% dos casos de são assintomáticos ao nascimento. Na prática clínica, o diagnóstico pré-natal, é limitado a testes sorológicos de interpretação muitas vezes complexa, acarretando em dificuldade no manejo clínico da TC. **OBJETIVO:** Analisar a associação entre classificação de toxoplasmose na gestação e a ocorrência de toxoplasmose congênita, considerando-se a interferência do tratamento pré-natal. **Métodos:** Em estudo de coorte, foram acompanhadas 524 crianças por um período de 1 ano. Foi, então, estudada a associação entre classificação de toxoplasmose aguda na gestante (segundo a Classificação de Lebech, modificada pelos autores) , e a incidência de TC em 524 crianças , considerando-se a interferência do tratamento pré-natal. Foi usada regressão logística para estimar os efeitos desses fatores. **RESULTADOS:** A maior parte das gestantes (61,3%) não pôde ser classificada quanto à definição de caso devido à ausência ou incompletude de registros dos prontuários. Entre as gestantes consideradas casos confirmados de toxoplasmose aguda (n=19), ~~o risco~~ a probabilidade de confirmação de TC foi 2 vezes maior do que nos grupos de gestantes com suspeita da doença (prováveis e possíveis). Nenhum caso de TC foi identificado entre o grupo de mães classificadas como casos improváveis de toxoplasmose aguda. As crianças que não receberam tratamento (46,18% n=242/524) tiveram um risco quase 3 vezes maior de serem casos de TC que as crianças tratadas no pré-natal (OR= 2,77; IC 95%: 1,54 a 4,97; p=0,001). Porém, o tipo de tratamento pré-natal parece não ter relevância no risco de TC (OR= 0,19; IC95%: 0,02 a 1,51; p=0,115). O tratamento completo foi fator protetor para TC (OR=0,35; IC 95%: 0,19 a 0,65; p=0,001). **CONCLUSÃO:** A classificação de Lebech (modificada pelos autores) apresentou baixa capacidade para discriminar grupos de alto risco de TC, exceto no grupo de gestantes com infecção aguda confirmada. A impossibilidade de classificar 61,3% das gestantes e a parcela relevante de crianças que não receberam tratamento pré-natal, refletem a necessidade de melhoria da qualidade do pré-natal , com atendimento por profissionais capacitados ao

manejo clínico adequado da toxoplasmose congênita e garantia de realização de exames laboratoriais e tratamento precoces.

DESCRITORES: Toxoplasmose congênita, toxoplasmose gestacional, tratamento da toxoplasmose congênita, Classificação de Lebech.

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose transmitida da gestante ao feto (toxoplasmose congênita - TC) pode causar graves sequelas neurológicas e oculares mesmo nas crianças assintomáticas ao nascer. Classicamente, a transmissão transplacentária do *T. gondii* ocorre após infecção aguda na gestante, considerando-se exceção as gestantes imunossuprimidas (gestantes com AIDS) ou em raríssimos casos de mães imunes relatados na literatura^{1, 2}. A taxa de transmissão materno-fetal do *T. gondii* tem associação direta e crescente com a idade gestacional (maior taxa de transmissão no final da gestação)³⁻⁵ e associação inversa com a severidade da TC (maior severidade da TC quando adquirida no primeiro trimestre).

Por ser a TC uma infecção prevenível e tratável e assintomática em 80 a 90% dos recém-nascidos (RN)^{4,6-8} deve-se buscar sua abordagem precoce, que principia na identificação dos fatores de risco presentes na gestação, claramente identificados para a transmissão do *T. gondii* ao feto. São eles: soroconversão (positivação de anticorpos IgG) das gestantes suscetíveis e o trimestre da gestação no qual ocorreu a soroconversão (quanto mais tardia a infecção, maior a chance de transmissão)^{3, 9}. Considerando-se que 90% das gestantes que se infectam são assintomáticas e que o isolamento do parasito não é realizado na prática clínica, o diagnóstico da toxoplasmose gestacional passa a depender dos resultados dos testes sorológicos.

Em países com alta prevalência da doença, como na Áustria e França, a triagem sorológica pré-natal é obrigatória e são realizados testes mensais nas gestantes suscetíveis¹⁰. No Brasil, cuja prevalência também é alta, no entanto, essa triagem é feita de maneira irregular e com apoio laboratorial eventual, sem orientações específicas do Ministério da Saúde sobre o manejo da toxoplasmose gestacional e congênita. No DF, o manejo clínico da TC é orientado pelo Manual de Toxoplasmose Gestacional e Congênita da Secretaria de Estado de Saúde (SES) e enfrenta dificuldades¹¹ no diagnóstico da infecção aguda na gestante, como por exemplo, realização de testes para

IgG periodicamente (para identificação de soroconversão), para IgA e Teste de Avidéz para os anticorpos IgG. Assim, o diagnóstico na gestante fica restrito a testes de mais fácil acesso (para IgG e IgM), que resultam em diversos perfis sorológicos, de interpretação complexa e pouco conclusiva quanto à probabilidade de diagnóstico da toxoplasmose na gestante (confirmada ou suspeita). A associação entre a classificação da toxoplasmose na gestante e a probabilidade de ocorrência de TC pode auxiliar a tomada de decisão sobre o manejo clínico da doença.

Lebech e cols, estudaram descritivamente diversos perfis sorológicos e correlacionaram à probabilidade de toxoplasmose na gestação, classificando as gestantes com toxoplasmose confirmada ou suspeita. Por esse motivo, a Classificação de Lebech e cols foi escolhida pelos autores para classificar as gestantes do presente estudo. Porém, Lebech e cols não estudaram a associação entre classificação de infecção materna e TC¹².

Estudos analíticos que avaliassem a associação de TC com as diferentes classificações de toxoplasmose na gestante não foram identificados na literatura revisada, o que motivou a presente abordagem nesse estudo.

Alem da definição da classificação da toxoplasmose na gestante, outro fator que poderia interferir positivamente no desfecho é o tratamento pré-natal. A maioria dos autores relata a redução da ocorrência das graves seqüelas neurológicas e oculares associadas ao tratamento pré-natal na gestação suspeita^{10,13,14} mas ainda há muitas divergências quanto ao seu efeito na redução da transmissão vertical^{1,10,15-21}. Assim, tendo como justificativa a controvérsia existente sobre o efeito protetor do tratamento pré-natal na prevenção da TC e a inexistência, na literatura revisada, de estudos que avaliem a associação existente entre esse desfecho e a classificação da toxoplasmose na gestante baseada em perfis sorológicos, o presente estudo foi proposto.

O objetivo do estudo é analisar as associações existentes a entre a classificação de risco de toxoplasmose na gestação e o tratamento pré-natal com o risco de TC, em uma coorte de crianças identificadas durante 15 anos e acompanhadas até o primeiro ano de vida no maior serviço de referência para TC do DF. Esses resultados podem auxiliar obstetras e

pediatras no manejo clínico adequado de gestantes e das crianças suspeitas de TC, quanto à investigação laboratorial e intervenção terapêutica.

METODOLOGIA

População de estudo:

As crianças elegíveis para o estudo (n=533) eram filhas de mães suspeitas de toxoplasmose gestacional e foram acompanhadas durante o período de maio de 1994 a outubro de 2009 no Ambulatório Infectologia Pediátrica do Hospital Regional da Asa Sul (AIP-HRAS), único serviço de referência para investigação, acompanhamento e tratamento de toxoplasmose congênita da Secretaria de Estado de Saúde do DF (SES/DF). Do total de crianças elegíveis (n=533), 9 abandonaram o seguimento clínico antes da conclusão diagnóstica, resultando em 524 crianças de 519 mães (5 mães tiveram filhos gemelares) analisadas.

O diagnóstico de TC foi confirmado pela persistência de anticorpos IgG até os 12 meses de vida. Todas as crianças foram examinadas ao nascimento e o acompanhamento clínico especializado pelo infectologista e oftalmologista foi iniciado até os 3 primeiros meses de vida. A investigação laboratorial foi iniciada na primeira semana de vida e repetida a critério clínico, com os seguintes exames laboratoriais: hemograma completo, testes sorológicos específicos para TC, exames radiológicos [radiografia (Rx) de crânio, Ultrassonografia (US) cerebral, Tomografia Computadorizada de crânio (TOMO), estudo do líquido céfalo-raquidiano (LCR)]. A testagem sorológica foi repetida nas idades de 1, 3,5, 8 e 12 meses ou até a negatificação de anticorpos IgG.

- Classificação da mãe quanto à probabilidade de toxoplasmose na gestação:

As mães das crianças elegíveis foram classificadas segundo a probabilidade de toxoplasmose aguda durante a gestação, pelo sistema de classificação e definição de caso de Lebech e cols.¹², descrita brevemente a seguir:

1. *Infecção confirmada*: a) soroconversão durante a gestação e/ou b) infecção congênita confirmada no concepto e/ou c) cultura positiva de sangue materno;
2. *Infecção provável*: a) soroconversão com a primeira amostra de sangue coletada 2 meses antes da concepção e/ou b) aumento significativo de IgG e presença de IgM ou

IgA e/ou c) altos títulos de IgG , presença de IgM ou IgA e linfadenopatia e/ou d) altos títulos de IgG, presença de IgM ou IgA na 2ª metade da gestação;

3. *Infecção possível*: a) títulos altos e estáveis de IgG, e IgM negativo, na segunda metade da gestação e/ou b) títulos altos de IgG e IgM ou IgA positivos na primeira metade da gestação;

4. *Infecção improvável*: a) títulos de IgG baixos e estáveis com ou sem IgM e/ou b) títulos de IgG altos e estáveis e IgM negativo no início da gestação.

Para o grupo de mães que apresentavam resultados de anticorpos IgG sem quantificação, uma quinta categoria foi criada, a de “mães não classificáveis”, a fim de prevenir sua exclusão já que correspondem a um grupo com grande número de mães. Por essas razões, considerou-se que nesse estudo foi usada a “classificação de Lebech e cols modificada pelos autores”.

O tratamento da criança durante o pré-natal é considerado aquele instituído para gestantes com o objetivo de diminuir a transmissão transplacentária do *T. gondii* e tratar os fetos possivelmente infectados. Os esquemas terapêuticos estudados foram: i) Esquema 1: Espiramicina (2 comprimidos de 12/12 horas) por 21 dias; ii) Esquema 2: Pirimetamina (2 comprimidos dose única diária) associada a Sulfadiazina (2 comprimidos de 6/6 horas), associada a Ácido Folínico (1 comprimido 3 vezes por semana); iii) Esquema 3: esquemas 1 e 2 alternados a cada 21 dias. Ainda referentes aos esquemas terapêuticos, foram analisados o trimestre de início e o tempo de uso, sendo considerado completo, quando continuado até o parto e incompleto, quando interrompido antes do parto.

Tipo de estudo

O estudo de coorte foi baseado em registros médicos de dados clínicos e laboratoriais coletados de prontuários das crianças e de gestantes e posteriormente registrados em banco de dados criado especificamente para o estudo.

Análise dos dados:

A análise dos dados foi feita em duas etapas: etapa descritiva (coorte clínica descritiva da população elegível) e etapa analítica (análise das associações de interesse no âmbito do estudo de coorte).

Na etapa descritiva, a incidência de TC na população de estudo para cada subgrupo de interesse (segundo a classificação da mãe quanto à probabilidade de toxoplasmose na gestação) e as características do tratamento da criança durante o pré-natal foi estimada com seus respectivos intervalos com 95% de grau confiança (IC95%) baseado no método exato.

Na etapa analítica, foram analisadas as associações existentes entre as variáveis explicativas selecionadas (classificação da mãe quanto à probabilidade de toxoplasmose na gestação e as características do tratamento da criança durante o pré-natal) e a TC por meio de análises univariadas e modelos de regressão logística multivariados.

Para tanto, foram estimadas as razões de chance (OR ou “Odds Ratios”) brutos e ajustadas e seus respectivos intervalos de confiança (IC95%). Para a significância estatística dos testes de hipótese nos modelos univariados e multivariados, nível de erro tipo I aceito foi de 5%. Para todas as análises foi utilizado o software STATA Versão 13.

Na análise dos resultados, o OR foi interpretado como um Risco Relativo (RR) assumindo raridade do evento (a TC apresenta incidência $< 20\%$ na população fonte) e população estável, circunstâncias essas em que essa aproximação se torna relativamente adequada.

O protocolo da pesquisa esta em conformidade com a Resolução nº 196/96, sobre aspectos éticos da pesquisa com seres humanos, e aprovado e autorizado pelo Diretor do Hospital Regional de Asa Sul e pelo comitê de ética em pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.

RESULTADOS

Das 533 crianças elegíveis para o estudo, nove (1,7%) abandonaram o seguimento clínico antes da conclusão diagnóstica, resultando em 524 crianças de 519 mães (5 mães tiveram filhos gemelares) analisadas.

As mães analisadas (n=519) foram classificadas segundo a classificação de Lebech e cols modificada pelos autores (Tabela 1). Para 318 (61,3%) delas não foi possível aferir a probabilidade de toxoplasmose aguda na gestação devido a ausência ou incompletude de informação dos resultados de testes sorológicos nos prontuários. Outras dezenove (3,7%) mães foram classificadas como casos confirmados de toxoplasmose aguda na gestação pelo critério de soroconversão, 111 (21,4%) como casos prováveis, 46 (8,9%) como casos possíveis e 25 (4,8%) como casos improváveis.

Tabela 1– Classificação da probabilidade de toxoplasmose durante a gravidez das mães (n=519) e tratamento pré-natal do grupo de crianças elegíveis atendidas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HRAS¹, Brasília, no período de maio de 1994 a outubro de 2009.

Variável	Casos	N	%	IC(95%)
Classificação de Lebech (n=519 mães)				
Confirmado	8	19	42,1	(19,9 a 64,31)
Provável	12	111	10,8	(5,03 a 16,59)
Possível	9	46	19,6	(8,10 a 31,03)
Improvável	0	25	0,0	-
Não classificáveis	30	318	9,4	(6,22 a 12,65)
Tratamento pré-natal (n=524 crianças)				
Sim	19	282	6,7	(3,81 a 9,66)
Não	37	222	16,7	(11,76 a 21,57)
Não informado	3	20	15,0	(0,00 a 30,65)
Esquema de drogas² (n=524 crianças)				
Esquema 1	17	210	8,1	(4,41 a 11,78)
Esquema 2	1	35	2,9	(0,00 a 8,38)
Esquema 3	0	18	0	-
Sem informação sobre o esquema	1	19	5,3	(0,00 a 15,30)
Não tratados e não informados	40	242	16,5	
Início do tratamento (n=524 crianças)				
1o trimestre	3	95	3,2	(0,00 a 6,67)
2o trimestre	7	107	6,5	(1,86 a 11,23)
3o trimestre	9	80	11,3	(4,33 a 18,17)
Não tratados e não informados	40	242	16,5	(11,85 a 21,21)
Duração do tratamento³ (n=524 crianças)				
Completo	15	243	6,2	(3,15 a 9,20)
Incompleto	4	39	10,3	(0,73 a 19,78)
Não tratados e não informados	40	242	16,5	(11,8 a 21,21)
Total	59	524	11,3	(7,57 a 14,95)

1-Hospital Regional da Asa Sul

2-Esquema 1 = Espiramicina; Esquema 2 = Pirimetamina+ sulfadiazina+ ácido folínico;

Esquema 3 = Esquemas 1 e 2 alternados a cada 21 dias;

3-Completo = Tratamento continuado até o término da gestação; Incompleto=Tratamento interrompido antes do término da gestação.

A probabilidade de confirmação da TC nas crianças acompanhadas nesse estudo cai na medida em que a probabilidade de toxoplasmose aguda na gestação se torna improvável, sendo 42,1% (IC95%: 19,90 a 64,31) para o grupo de gestantes confirmadas para toxoplasmose aguda, 10,8% (IC95%: 5,03 a 16,59) para o grupo de gestantes com toxoplasmose aguda provável e de 19,6% (IC95%: 8,10 a 31,03) para o grupo de gestantes com toxoplasmose aguda possível na gestação, indicando poder discriminatório limitado da classificação, para esses dois últimos grupos. Em contraste, não houve confirmação de nenhum caso de TC entre as crianças filhas de gestantes classificadas como “improváveis” para a toxoplasmose aguda na gestação e, ainda assim, 11 crianças desse grupo receberam tratamento específico pré-natal. Para o total de crianças acompanhadas nesse estudo (524), 11,4% tiveram o diagnóstico de TC confirmado durante o primeiro ano de vida.

Crianças filhas de mães classificadas como casos de toxoplasmose aguda na gestação confirmada por soroconversão tem um probabilidade 4 vezes maior de ter TC do que as que nasceram de mães com infecção provável.

O tratamento pré-natal foi realizado em 282 gestantes (53,8%). Quanto à classificação de probabilidade de toxoplasmose aguda na gestante, observou-se que 63,1% (n=12/19) das gestantes confirmadas receberam algum tratamento específico durante a gestação, em contraste com 55,5% (n=101/182) das gestantes suspeitas (com infecção provável, possível ou improvável) (dados não apresentados).

Entre as crianças que foram tratadas no pré-natal, a probabilidade de ser caso de TC foi de 6,7% (IC 3,81 a 9,66) em contraste com o grupo de crianças não tratadas no pré-natal cuja probabilidade elevou-se para 16,7% (IC95%: 11,76 a 21,57). Dessa forma, crianças filhas de mães suspeitas de toxoplasmose aguda na gestação e não tratadas no pré-natal apresentaram probabilidade 2,5 vezes maior de ter confirmação de TC do que aquelas tratadas.

O risco de TC entre as crianças não tratadas e aquelas para as quais não houve informação de tratamento pré-natal foi bastante semelhante, indicando que nesse último grupo, provavelmente, a maior parte das crianças era mesmo não tratada no pré-natal. Quando essas crianças são somadas - crianças não tratadas durante o pré-natal e/ou sem

informação sobre tratamento – resulta em 242 (46,18%) crianças, com probabilidade de ser caso confirmado de TC de 16,52% (IC95%: 11,85 a 21,21) (Tabela 1).

Entre as 19 gestantes com toxoplasmose aguda confirmada, 12 receberam tratamento no pré-natal, 6 não receberam tratamento e para 1 não foi possível obter essa informação (dados não apresentados). As taxas de transmissão de TC no grupo de mães confirmadas e tratadas foi de 41,6 % (n=5/12) e no grupo de mães confirmadas e não tratadas foi de 33,33 % (2/6). As taxas de transmissão de TC foram ainda menores entre as gestantes com suspeita (classificação provável, possível e improvável, n=182) de toxoplasmose aguda e não tratadas (17,3%, n=14/81) ou tratadas no pré-natal (6,0%, n=6/101), (dados não apresentados).

Dentre as 210 crianças que receberam o esquema 1 de tratamento pré-natal, (Espiramicina), houve confirmação de 8,1% (IC95%: 4,41 a 11,78) casos de TC. A probabilidade de confirmação de casos de TC cai entre as crianças que receberam o esquema 2 para 2,9% (IC95%: 0 a 8,38) e para 0% entre as crianças tratadas com o esquema 3 no pré-natal. O grupo de 19 crianças tratadas, porém sem registro do tipo de esquema utilizado no pré-natal, apresentou risco de 5,3% (0,00 a 15,30) de TC (Tabela 1).

Um grupo de 95 crianças teve o tratamento de TC iniciado ainda durante o primeiro trimestre de gestação e, entre elas, a probabilidade de TC foi de 3,2% (IC95%: 0 a 6,67). A probabilidade de confirmação de TC aumentou para as crianças cujo tratamento foi iniciado nos trimestres seguintes de gestação, com probabilidade de TC de 6,5% (IC: 1,86 a 11,23) quando iniciado no 2º trimestre de gestação e de 11,3% (IC: 4,33 a 18,17) quando iniciado no 3º trimestre.

O tratamento foi considerado completo para maioria das crianças (243), sendo que para essas, a probabilidade de TC foi de 6,2% (IC95%: 3,15 a 9,20). Entre as 39 crianças cujo tratamento foi interrompido antes do parto, a probabilidade de confirmação de TC subiu para 10,3% (IC95%: 0,73 a 19,78).

Os resultados da análise de regressão logística entre classificação materna e o tratamento pré-natal com o risco de TC encontram-se descritos na Tabela 2.

Tabela 2 - Associação [razão de chances(OR) e intervalos de confiança (IC95%)] entre taxa de transmissão de toxoplasmose congênita (TC) em modelos de regressão logística, para crianças elegíveis atendidas no AIP-HRAS¹, Brasília, Maio de 1994 a Outubro de 2009

Variável	Modelo Univariado			Modelo final ajustado ²			
	OR	IC95%	Valor p	OR (ajustado)	(IC 95%)	Valor p	Teste
Classificação da gestante							0.002
Confirmado	6.65	(2.47a 17.91)	0.000	9.59	(341 a 26.94)	<0,001	
Provável	1.08	(0.53 a 2.20)	0.841	1.51	(0.73 a 3.17)	0.267	
Possível	2.22	(0.97 a 5.08)	0.058	1.97	(0.85 a 4.56)	1.112	
Improvavel/ Não classificada (ref.)							
Tratamento pré-natal							0.002
Sim (ref.)							
Não	2.77	(1.54 a 4.97)	0.001	3.01	(1.61 a 5.64)	0.001	
Não informado	2.44	(0.66 a 9.08)	0.182	2.68	(0.68 a 10.56)	0.159	
Tipo de tratamento							0.005
Esquema 1 (ref.)							
Esquema 2 ou 3	0.22	(0.03 a 1.68)	0.144	0.19	(0.02 a 1.51)	0.115	
Tratado e não informado o tipo	0.63	(0.08 a 5.02)	0.663	0.43	(0.05 a 3.76)	0.444	
Não tratado (somado 20 pacientes que não informaram)	2.25	(1.23 a 4.10)	0.008	2.36	(1.24 a 4.46)	0.008	

Tabela 2 - Associação [razão de chance (OR) e intervalos de confiança (IC95%)] entre taxa de transmissão de toxoplasmose congênita (TC) em modelos de regressão logística, para crianças elegíveis atendidas no AIP-HRAS¹, Brasília, Maio de 1994 a Outubro de 2009 (Continuação)

Trimestre de início							0.004
do tratamento							
1º trim (ref.)							
2º trim	2.15	(0.54 a 8.55)	0.279	2.13	(0.52 a 8.67)	0.291	
3º trim	3.89	(1.02 a 14.89)	0.048	3.34	(0.85 a 13.17)	0.085	
Não tratados ou não informados	6.07	(1.83 a 20.14)	0.003	6.24	(1.83 a 21.22)	0.003	
Duração do							0.001
tratamento							
Completo	0.35	(0.19 a 0.65)	0.001	0.33	(0.17 a 0.64)	0.001	
Outro (ref.)	-						

1-Ambulatório de Infectologia Pediátrica-Hospital Regional da Asa Sul.

2-A variável “Classificação da gestante” [baseada na Classificação de Lebech e cols e modificada pelos autores], foi ajustada pelo “tratamento pré-natal”. Demais variáveis foram ajustadas pela “Classificação da gestante”

Inicialmente, a análise da associação entre a classificação materna (segundo a classificação de Lebech modificada pelos autores) e TC indica que para as crianças filhas de mães classificadas como casos confirmados de toxoplasmose na gestação, a chance de ter o diagnóstico de TC no primeiro ano de vida foi 6 vezes maior (OR=6,65; IC95%: 2,47 a 17,91; $p<0,001$) do que entre as crianças filhas de mães com classificação de improvável ou não classificadas. A chance de TC entre as crianças filhas de mães classificadas como prováveis (OR=1,08; IC95%: 0,53 a 2,20; $p=0,84$) ou possíveis (OR=2,22; IC95%: 0,97 a 5,08; $p=0,058$) foi semelhante ao grupo de referencia (mães com classificação improvável ou não classificadas). Resultado semelhante foi obtido para essa análise quando ajustada por tratamento pré-natal, exceto pelo incremento da magnitude da associação entre ser filho de mãe classificada com toxoplasmose gestacional confirmada e TC. Nesse caso, crianças filhas de mães com essa classificação teve 9,6 vezes mais chance de confirmação da TC do que crianças filhas de mães classificadas com toxoplasmose gestacional improvável ou não classificadas (grupo de referência).

Na análise univariada, a ausência de tratamento pré-natal foi associada estatisticamente com TC, o que persiste mesmo após o ajuste pela classificação materna. As crianças que não receberam tratamento pré-natal tiveram uma chance 3 vezes maior (OR=3,01; IC95%: 1,61 a 5,64; $p=0,001$) de terem o diagnóstico confirmado de TC do que as crianças tratadas no pré-natal. Na análise “tipo de tratamento” foi novamente identificada a relevância do não tratamento para o aumento da chance de TC, porém o tipo de tratamento (esquema 2 ou 3 versus esquema 1) parece não ter relevância na chance de TC (OR= 0,19; IC95%: 0,02 a 1,51; $p=0,115$).

Quando analisada a associação entre trimestre de gestação de início do tratamento e TC, observa-se gradiente de risco, com aumento da probabilidade de TC nos 2º ou 3º trimestres de gestação *versus* 1º trimestre de gestação. A chance de TC no grupo tratado no 2º trimestre foi duas vezes maior (OR=2,15; IC95%: 0,54 a 8,55; $p=0,279$), e no 3º trimestre foi três vezes maior (OR=3,34; IC95%: 0,85 a 13,17; $p=0,085$), quando

comparados ao 1º trimestre. Os não tratados tiveram 6 vezes mais chance ($OR=6,24$; $IC95\%$: 1,83 a 21,22; $p=0,003$) de TC, ainda que ajustado pela classificação materna. Vale ressaltar que esse gradiente resultou estatisticamente significativo ($p=0,004$), porém apenas a categoria dos não tratados apresentou significância estatística ($p=0,008$).

Além disso, a adesão ao tratamento até o final da gestação (“tratamento completo”), foi fator protetor para TC, com risco de apenas 33% ($OR=0,33$; $IC95\%$: 0,17 a 0,64; $p=0,001$) de confirmação de doença quando comparado ao risco das crianças que não receberam tratamento pré-natal ou nas quais o tratamento foi interrompido antes do parto.

DISCUSSÃO

Apresentaram maior chance de ter seu diagnóstico confirmado de TC as crianças filhas de mães classificadas (segundo critérios de Lebech modificados pelos autores) com toxoplasmose “confirmada” (em comparação ao grupo de crianças filhas de mães improváveis/não classificáveis). Além disso, menor chance de TC foi observada entre crianças que tiveram tratamento específico pré-natal, completo, e iniciado no primeiro trimestre de gestação – ainda que ajustada a classificação materna de risco de toxoplasmose gestacional aguda.

A taxa de transmissão geral de TC na população de risco (gestantes com toxoplasmose aguda suspeita ou confirmada) analisada no presente estudo foi de 11,3%. Entre as gestantes com toxoplasmose aguda confirmada, foi de TC de 42,1%, não sendo considerado tratamento pré-natal ou o trimestre de gestação no qual ocorreu a soroconversão. Taxas de transmissão semelhantes foram descritas pelo Consenso Argentino de Toxoplasmose Congênita¹³ por Lebech e cols.¹², que consideraram o risco global de transmissão da TC de 40%.

As taxas de transmissão de TC foram significativamente menores entre os grupos de gestantes com toxoplasmose provável (10,8%) e possível (19,6%); em comparação ao grupo confirmado (42%). Não houve casos entre as gestantes classificadas com infecção improvável. Mombró e cols estudando mães em Turin na Itália, classificadas pelos critérios de Lebech, descreveram taxa de transmissão de 4,1% no grupo de gestantes com infecção provável e nenhum caso no grupo com infecção possível e infecção improvável²². Novamente essas pequenas discrepâncias podem estar associadas às taxas de infecção de toxoplasmose gestacional que variam conforme a região na qual foi realizado o estudo, e à proporção de mães imunes incluídas em cada grupo da classificação da coorte clínica acompanhada.

No presente estudo, a Classificação de Lebech foi utilizada não apenas por sua plausibilidade biológica, mas também por sua facilidade de aplicação¹². Ainda assim, 61,3% das mães (n=318/519) não puderam ser classificadas quanto à probabilidade de infecção devido a ausência ou incompletude de registros dos resultados de testes sorológicos, especialmente quanto a quantificação dos anticorpos e data de realização. Esses resultados indicam a necessidade de sensibilização da equipe de saúde quanto à

solicitação e registro adequado dos resultados dos testes sorológicos no cartão da gestante, assim como podem indicar problemas de acesso a exames complementares a serem realizados durante o pré-natal.

Também merece análise a grande ocorrência de casos de TC (n=59) entre gestantes classificadas com infecção provável (12 casos entre 111 gestantes), possível (9 casos entre 46 gestantes) e gestantes não classificáveis (30 casos entre 318 gestantes). A ocorrência desses casos de TC infere, retrospectivamente, falha no diagnóstico de infecção aguda na gestante e indica perda de oportunidade de diagnóstico durante o pré-natal e demonstra a dificuldade de diagnóstico assertivo da toxoplasmose aguda gestacional mediante soroconversão (infecção confirmada). São fatores que podem explicar esses achados: i) início tardio do pré-natal; ii) restrição ou dificuldades na oferta e utilização de testagens para IgG para descarte de mães imunes, e iii) ausência de testagem em curtos intervalos de tempo nas gestantes suscetíveis para identificação do momento em que ocorreu a soroconversão.

Além disso, verificou-se que entre as crianças filhas de mães consideradas “casos improváveis de toxoplasmose aguda gestacional” (n=25 mães), não houve nenhum caso de TC diagnosticado, e ainda assim, foi realizada investigação e iniciado tratamento precoce pós-natal em 11 crianças desse grupo. Esse resultado reflete, novamente, a incerteza quanto ao manejo clínico de crianças assintomáticas com base na classificação da toxoplasmose materna.

No Brasil, existem normas locais ou estaduais, porém não nacionais, que orientam o manejo clínico da criança filha de mãe com diagnóstico de toxoplasmose gestacional aguda confirmada na gestação (presença de IgM)^{11, 23}, o mesmo não ocorrendo para as crianças filhas de mães com suspeita de toxoplasmose gestacional, o que gera grande incerteza quanto à conduta adequada. A ausência de normatização leva a condutas médicas individuais, baseadas em diferentes interpretações do diagnóstico de toxoplasmose gestacional, podendo resultar em diagnóstico e tratamentos tardios ou desnecessários. Para auxiliar a tomada de decisão sobre o manejo clínico da TC, a Classificação de Lebech modificada pelos autores¹² considera diferentes perfis sorológicos e não apenas a presença de IgM, podendo ser útil para orientação e o manejo clínico da criança suspeita de TC de forma precoce.

No presente estudo, como esperado, a primeira categoria da classificação materna utilizada (“confirmada”) foi fortemente preditora de TC, sendo que crianças filhas desse grupo de mães tiveram 9,6 vezes mais chance de ter esse diagnóstico que as do grupo de referência (mães com toxoplasmose aguda improvável ou mães não classificáveis). No entanto, para as demais categorias, a utilidade dessa classificação na discriminação preditiva de TC não pode ser constatada no presente estudo. Em estudos futuros, outras classificações devem ser avaliadas quanto ao seu poder discriminatório para a incidência de TC.

Outros autores estudaram perfis sorológicos das gestantes, na tentativa de definir o diagnóstico de toxoplasmose aguda gestacional. Autores austríacos descreveram um “software” (ToxoNet)²⁴ que sugere o manejo clínico da gestante após inseridos os dados dos resultados de anticorpos das classes IgG e IgM e a data de realização, mas não classifica a gestante quanto à probabilidade de infecção. Estudo publicado na Revista de Saúde do Reino Unido aponta para o risco de infecção fetal entre as gestantes que soroconverteram na gestação, mas sem fazer associação com o risco de TC, além de não mencionar outras possibilidades de resultados de testes sorológicos nas gestantes²⁰. Alguns autores brasileiros também estudaram diagnóstico laboratorial na gestante. Camargo e cols, classificaram a gestante como imune, suscetível, com infecção recente e infecção tardia, baseados em resultados de testes sorológicos de hemaglutinação (HI) e Imunofluorescência (IF) para IgG e IgM. Porém, a classificação baseou-se em poucos perfis sorológicos e não faz a associação com a ocorrência de TC. Lopes e cols., também propuseram uma “Classificação da Gestante” baseando-se em resultados positivos IgG e IgM, IgA e de avidéz para IgG, porém os dois últimos testes têm limitações técnicas para realização na prática clínica²⁵.

No entanto, a maior parte das classificações propostas não são apresentadas com estudos de validade e/ou indicando seu poder preditivo, tanto da infecção na gestante quanto da TC. Além disso, nenhuma abrange o número de categorias apresentada por Lebech, por isso essa classificação foi escolhida para o presente estudo.

Tratamento Pré-Natal

Pouco mais da metade das gestantes recebeu tratamento pré-natal. Após a análise das associações entre características do tratamento pré-natal e taxas de transmissão de TC ajustando pela classificação materna, o tratamento pré-natal foi fator protetor para ocorrência TC, especialmente quando iniciado precocemente e continuado até o parto. As crianças que não receberam tratamento durante o pré-natal tiveram 3 vezes mais chance de TC do que as que receberam, mesmo ajustando pela classificação da probabilidade materna de toxoplasmose aguda gestacional. O efeito protetor do tratamento pré-natal para a redução da transmissão da TC é discutido na literatura mundial, persistindo divergências quanto aos resultados.

Estudo multicêntrico europeu não demonstrou significância estatística entre tratamento pré-natal e a prevenção da transmissão da TC em análise multivariada, ajustando pela idade gestacional em que ocorreu a infecção e a precocidade do tratamento pré-natal. No entanto, os autores descrevem diferenças importantes na etapa descritiva do estudo, com taxas de transmissão de 39% entre as mães tratadas, e de 72% entre as mães não tratadas¹⁶. Nesse mesmo ano de publicação (1999), Wallon e cols (1999)¹⁵ analisaram a produção de evidências em uma população semelhante a incluída no presente estudo. Os autores revisaram sistematicamente 9 estudos que incluíam mães, com toxoplasmose confirmada ou suspeita na gestação, divididas em dois grupos, tratadas e não tratadas, para comparação da ocorrência de TC. Diferente do presente estudo, porém, nessa revisão não foram considerados os tipos de esquemas terapêuticos e duração do tratamento. Cinco destes estudos mostraram que o tratamento foi efetivo na redução da ocorrência de TC e quatro não. Nenhum ensaio terapêutico (randomizados ou não) foi identificado para ser incluído na referida revisão. Os autores concluíram que não está claro que o tratamento pré-natal de gestantes com infecção suspeita reduza a transmissão congênita do *T. gondii*.

Entre as gestantes com toxoplasmose aguda confirmada e tratadas (n=12/519), no presente estudo, a taxa de transmissão da TC foi de 26,3%.(n=5/12) em contraste com uma taxa de transmissão de 33,33% (n=2/6) no grupo de crianças filhas de mães confirmadas e não tratadas. De maneira semelhante, estudos franceses, realizados por Dunn e cols (1999), em Lyon, com um grupo de 564 gestantes com confirmação de

toxoplasmose aguda e tratadas durante o pré-natal, e por Flori e cols (2008) , em Saint Etienne, com um grupo de 79 gestantes semelhantes, encontraram taxas de transmissão de 29% e 35%, respectivamente^{26,27}. Ainda na Europa, estudo multicêntrico realizado em 5 centros de referência de toxoplasmose (incluindo França, Bélgica, Noruega e Finlândia) investigou 144 gestantes com as mesmas características e descreveu taxa de transmissão de 39%¹⁶. As pequenas diferenças nas taxas de transmissão em gestantes com toxoplasmose aguda confirmada e tratadas entre o presente estudo e a literatura podem estar relacionadas à época em que a infecção foi adquirida pela gestante.

Mesmo assim, existe certa tendência em aceitar que a gestante com infecção aguda confirmada deva receber tratamento pré-natal, se não devido a evidências de redução da transmissão, mas pelas evidências de redução de possíveis sequelas. De fato, um número de diretrizes locais¹¹ e internacionais recomenda o tratamento nessas situações incluindo os Estados Unidos¹⁹. Critérios adotados para a introdução de tratamento pré-natal em gestantes apenas com suspeita de toxoplasmose aguda (sem soroconversão) são ainda menos definidos e, em parte, motivaram o presente estudo.

Como mencionado anteriormente, inexistem na literatura revisada ensaios randomizados controlados que abordam essa temática. Para ambas as situações - mães com toxoplasmose aguda confirmada ou suspeita – a realização desses ensaios sobre o efeito do tratamento pré-natal pode trazer conclusões mais definitivas sobre a existência e magnitude dos benefícios dessa intervenção.

Tipos de Tratamento Pré-Natal

Os três esquemas de tratamento pré-natal analisados pelos autores são os mais comumente preconizados em diferentes países, por centros de estudo de toxoplasmose, consensos e diretrizes, tais como: European Research Network on Congenital Toxoplasmosis, European Multicenter Study on Congenital Toxoplasmosis, SYROCOT²¹ study group, Royal Institute of Public Health em United Kingdom²⁰, National Center for Infectious Diseases CDC (2000), Consenso Argentino de Toxoplasmosis Congenita¹³ e pela Rede Brasileira de Toxoplasmose, SES do Paraná^{11, 23}. Além disso, orientações referentes a escolha de esquemas terapêuticos nessas

situações constará do Programa de Prevenção de Toxoplasmose do Ministerio da Saude em publicações futuras (comunicação pessoal).

A utilização mais frequente do esquema 1 se sustenta nas recomendações mundiais e nacionais (anteriormente referidas) que recomenda a espiramicina até que se confirme o diagnóstico fetal, pois a droga: i) parece ser eficaz na eliminação do *T. gondii* da placenta^{1, 20}, ii) tem melhor aceitação pela gestante por ser monoterápico, iii) produz menos efeitos adversos (como aplasia medular, causada pela pirimetamina) iv) e tem menor custo e maior disponibilidade na rede pública de saúde. Por outro lado, os dois outros esquemas de drogas são preferencialmente prescritos nos casos de confirmação de toxoplasmose fetal, pois a espiramicina não atravessa a barreira placentária, não sendo eficaz no tratamento fetal^{1, 28}.

No presente estudo não houve diferença significativa na transmissão de TC quando considerados os 3 esquemas de tratamento (comparando os esquema 2 e 3 ao esquema 1).

Não foram encontrados, na literatura revisada, outros estudos que fizessem associação entre as taxas de transmissão de TC e esquemas terapêuticos no pré-natal, exceto dois estudos franceses^{17,29}. Gilbert e cols, em estudo realizado em Lyon (França) com 544 gestantes infectadas, também não encontrou diferença na taxa de transmissão entre as gestantes tratadas com os esquemas 1 ou 2¹⁷. De maneira semelhante, Kieffer e col não encontraram significância estatística ao comparar o tratamento com espiramicina ou pirimetamina associada a sulfadiazina na redução das taxas de transmissão de TC entre 1438 gestantes estudadas²⁹.

Novamente conclusões mais definitivas devem ser originadas de ensaios terapêuticos, preferencialmente randomizados, que avaliem a eficácia desses esquemas e os compare entre si, seja com uso isolado ou combinado de drogas, conforme também destacado por Kravetz³⁰.

Trimestre de Início do Tratamento

Quanto ao trimestre de início do tratamento, a análise multivariada confirmou maior taxa de transmissão de TC associada a tratamento iniciado no 3º trimestre de gestação (comparado ao 1º trimestre de gestação), ainda que ajustada a classificação materna, o que pode estar associado à maior taxa de transmissão de TC no último trimestre de gestação ou ao início tardio do tratamento.

Essa análise seria muito enriquecida se houvesse, no Cartão da Gestante, a informação sobre o trimestre de gestação em que ocorreu a infecção para associação com o efeito do tratamento pré-natal. Wallon e cols concordam que o efeito protetor do tratamento é mais evidente quando a gestante infectada é tratada ainda no primeiro trimestre de gestação¹⁵. Dunn e cols estudaram 603 gestantes com toxoplasmose confirmada em laboratório de Lyon (França), cuja taxa de transmissão global foi de 29% elevando-se, marcadamente, ao longo da gestação até 72% na 36ª semana, mesmo tendo recebido tratamento pré-natal²⁶. Outros autores estudaram o tempo decorrido entre soroconversão da gestante e início do tratamento e a associação com a ocorrência de TC e encontraram menor risco quando o intervalo foi de 3 a 4 semanas^{17, 21, 29}. Como referido, análise com esse nível de detalhamento não pode ser desenvolvida no presente estudo devido a incompletude das informações presentes no cartão da gestante.

Tratamento Completo versus Incompleto

A grande proporção de gestantes (86,1%) que mantiveram o tratamento até o parto pode significar acesso continuado a medicação, assim como a conscientização da gestante pela equipe de saúde quanto à necessidade de se fazer o tratamento completo para redução da chance de ocorrência de TC. Resultados com menores proporções de continuidade do tratamento (57,1%) foram descritos para 290 gestantes do Sul do Brasil³¹.

O tratamento completo (até o fim da gestação) foi fator protetor para TC ($p=0,001$) provavelmente por prevenir a passagem tardia do taquizóito pela placenta, quando ela está mais vascularizada. Couto e cols enfatizam a necessidade do uso contínuo de espiramicina até o parto pelo seu efeito parasitostático, com consequente diminuição do risco de transmissão transplacentária³². Novamente, não foram encontrados, na literatura

revisada, estudos que analisassem a associação de completude de tratamento e ocorrência de TC.

Limitações

As limitações do presente estudo estão associadas à dificuldade de classificação da maioria das gestantes quanto à probabilidade de toxoplasmose aguda e de se confirmar a soroconversão. Além disso, a limitação inerente aos estudos observacionais quando objetivam a avaliação de efetividade terapêutica deve ser destacada. Viés de indicação pode ocorrer quando os grupos a serem comparados (ex. grupos tratados vs não tratados, e grupos submetidos a diferentes esquemas terapêuticos) tornam-se marcadamente distintos – devido a indicação – quanto a probabilidade do desfecho (risco infecção na gestação e da TC). No presente estudo foi observado que a decisão de tratar variou pouco em relação à confirmação (63,1%) ou não (55,5%) da toxoplasmose aguda na gestação, apontando para menor relevância do viés de indicação na associação entre tratamento e desfecho na criança. Isso talvez porque, no Brasil, a decisão de tratar e a escolha do esquema terapêutico, por vezes, seja fortemente influenciada unicamente pela positividade de anticorpos IgM na gestante. O ajuste das análises pela classificação da gestante pode ter ajudado, em parte, o controle dessa distorção.

Fortalezas

Baseado na literatura nacional e internacional revisada, este é o primeiro estudo analítico do tipo coorte clínica que teve como objetivo avaliar as associações existentes entre TC com a classificação materna e características do tratamento específico no pré-natal. Além disso, o uso de uma amostra relevante (554 crianças) agrega precisão aos resultados descritos. Esse fato torna-se ainda mais relevante se considerada a ausência de ensaios terapêuticos controlados sobre essa temática. Os resultados, especialmente da associação entre tipo, trimestre de início e duração do tratamento pré-natal com a ocorrência de TC, são relevantes já que podem auxiliar sobremaneira obstetras e pediatras no manejo clínico das crianças suspeitas de toxoplasmose, tanto na fase pré-natal quanto pós-natal.

CONCLUSÃO

A classificação de Lebech (modificada pelos autores) apresentou baixa capacidade para discriminar grupos de alto risco de TC, exceto no grupo de gestantes com infecção aguda confirmada. Esse baixo poder de discriminação da classificação de Lebech pode estar associada a grande proporção de gestantes não classificáveis.

Gestantes classificadas com toxoplasmose aguda confirmada, ausência de tratamento e/ou tratamento incompleto no pré-natal apresentaram risco aumentado de TC. O tratamento pré-natal foi fator protetor para ocorrência de TC, especialmente quando iniciado no primeiro trimestre de gestação e continuado até o parto. Porém, o esquema terapêutico não influenciou na transmissão de TC.

A impossibilidade de classificar 61,3% das gestantes, a não identificação do trimestre de soroconversão, assim como ausência de instituição de tratamento em parcela relevante de gestantes com toxoplasmose aguda confirmada, refletem a necessidade de melhoria de acesso ao pré-natal de qualidade, incluindo exames complementares e profissionais de saúde sensibilizados e capacitados quanto ao manejo clínico adequado da gestante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Montoya JG, Rosso F. Diagnosis and management of Toxoplasmosis. Clin Perinatol 2005;32:705-26.
2. Vogel N, Kirisits M, Michael E. Congenital toxoplasmosis transmitted from a immunologically Competent Mother Infected before conception. Clin Infect Dis 1996;23:1055-60.
3. Pinard JA, Irvine PJ. Maternal serologic screening for toxoplasmosis. J Midwifery Womens Health 2003;48:308-16.
4. Avelino MM, Campos Jr.D, Parada J, Castro AM. Risk factors for Toxoplasma gondii Infection in women of childbearing age. Braz J Infect Dis 2004;8(2):164-74.

5. Remington JS, Klein J. Infectious diseases of the fetus and Newborn Infant. (Toxoplasmosis). 5 ed. Philadelphia, W.B: Saunders, Co; 2006.
6. Jara M, Hsu HW, Eaton J, Demaria A. Epidemiology of congenital toxoplasmosis identified by population-based newborn screening in Massachusetts. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1132-5.
7. Hill D, Dubey P. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:634-40.
8. Caiaffa WT, Chiari CA, Figueiredo ARP, Orefice F, Antunes CMF. Toxoplasmosis and Mental Retardation – report of case control study. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 1993;88:253-61.
9. 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. S. Paulo* 2006;48:93-8.
10. Boyer KM, Holfels E, Roizen N, Swisher C, Mack M, Remington J. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:564-71.
11. Brasil. Secretaria do Estado de Saúde - DF. Manual de Toxoplasmose gestacional e congênita da Secretaria de Estado de Saúde. Brasília: GDF; 2000.
12. Lebech M, Joynson DHM, Seitz HM. 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.
13. Durlach R, Kaufer F, Carral L. Asociación Argentina de Zoonosis. Consenso argentino de toxoplasmosis congenita. *Medicina (Buenos Aires)* 2008;68:75-87.

14. McAuley J, Boyer KM, Patel D. 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.
15. Wallon M , C Liou, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ* 1999;318:1511-4.
16. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM, Jenum PA, Hedman K, Naessens A. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact of fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obst Gynecol* 1999;180:410-5.
17. Gilbert RE, Gras L, Wallon M. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *T. gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *Int J Epidemiol* 2001;30:1303-8.
18. Gilbert RE, Gras L. European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG* 2003;110:112-20.
19. Lopez A, Jones J, Wilson M. Congenital Toxoplasmosis. *Am Fam Physician* 2003;67:2131-8.
20. Elsheika HM. Congenital Toxoplasmosis: Priorities for further health promotion action. *N. Public Health* 2008;122:335-53.
21. The SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *The Lancet* 2007;369:115-22.
22. Mombrò M, Perathoner C, Leone A. Congenital toxoplasmosis: assessment of risk to newborns in confirmed and uncertain maternal infection. *Eur Pediatr* 2003;162:703-6.

23. Brasil. Secretaria do Estado de Saúde - PR. Manual Londrina Toxoplasmose gestacional e congênita: manual de vigilância em saúde, diagnóstico, tratamento e condutas. Londrina: SESA; 2010.
24. U.S. National Library of Medicine. ToxNet - Toxicology Data Network. National Library of Medicine; 2010.
25. Lopes FMR, Gonçalves DD, Navarro IT. Toxoplasma gondii Infection in Pregnancy. Braz J Infect Dis 2007;11(5):496-506.
26. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. Lancet 1999;353:1829-33.
27. Flori P, Bellete, Crampe C, Maudry A, Patural H, Chauleur C, Hafid J, Raberin H, Tran MSR. A technique for dating toxoplasmosis in pregnancy and comparison with the Vidas anti-toxoplasma IgG avidity test. Clin Microbiol Infect 2008;14:242-9.
28. Jones J, Lopez A, Wilson M. Congenital Toxoplasmosis. Am Fam Physician 2003;67:2131-8,2145-6.
29. Kieffer F, Thulliez P, Kassis M, Rigourd V, Magny JF. Prenatal treatment for congenital toxoplasmosis. Archives de Pédiatrie 2009;16:885-7.
30. Kravetz J, Federman D. Prevention of toxoplasmosis in pregnancy: knowledge of risk factors. Infect Dis Obst and Gynecol 2005;13(3):161-5.
31. Castilho-Pelloso MP, Falavigna DLM, Falavigna-Guilherme AL. Suspected acute toxoplasmosis in pregnant women. Rev Saúde Pública 2007;41(1):27-34.
32. Couto JCF, Melo RN, Rodrigues MV, Leite JM. Diagnóstico pré-natal e tratamento da toxoplasmosena gestação. Femina 2003;31(85-90).

6.3 ARTIGO 2

Sinais clínicos e alterações laboratoriais precoces preditores do diagnóstico de toxoplasmose congênita entre crianças atendidas em um serviço de referência de infectologia pediátrica do Distrito Federal, 1994-2009.

Early Clinical signs and Laboratory Findings Predictive of Congenital Toxoplasmosis Diagnosis at a Referral Service in the Federal District of Brasil, 1994-2009.

Liú Campello Porto (1), Elisabete Carmen Duarte (2), Elaine Cristina Rey Moura (3),

(1) Hospital Regional da Asa Sul (SES-DF) e Escola Superior de Ciências da Saúde (FEPECS-DF). Mestranda da Universidade de Brasília (UnB), Pos-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina.

(e-mail: liucampp@gmail.com)

(2) Universidade de Brasília (UnB), Faculdade de Medicina, Área de Medicina Social.

(e-mail: eduarte@unb.br)

(3) . Residente em Pediatria do Hospital Regional da Asa Sul (SES-DF).

(e-mail: elainemoura@gmail.com)

Autor para correspondência: Liú Campello Porto.

Endereço: SHIS QI 17 Conjunto 15 casa 03 Lago Sul - Brasília – DF.

Telefones: (61) 7811-3957 – (61) 3365-1307

e-mail: liucampp@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A prevenção das complicações da toxoplasmose congênita (TC) está associada ao diagnóstico e intervenção terapêutica oportunos. Além disso, um diagnóstico de TC descartado precocemente também evita o acompanhamento desnecessário de crianças saudáveis. A identificação de sinais clínicos e alterações de exames laboratoriais nos primeiros meses de vida associados a TC pode contribuir para maior acurácia na decisão clínica e terapêutica. **OBJETIVOS:** Analisar a associação existente entre sinais clínicos e alterações de exames laboratoriais precoces e a confirmação do diagnóstico de TC. **MÉTODOS:** Estudo observacional, analítico, tipo coorte clínica histórico-concorrente, com o uso de dados secundários. Foram acompanhadas 524 crianças elegíveis - cujas mães eram casos confirmados ou suspeitos de toxoplasmose aguda gestacional – até 1 ano de vida, a fim de identificar fatores de risco associados à probabilidade de confirmação do diagnóstico de TC e marcadores precoces (<3 meses de vida) da infecção. A análise das associações de interesse se deu por meio do cálculo das Razões de Chance (OR) e respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%). **RESULTADOS:** Crianças com os seguintes sinais clínicos tiveram maior probabilidade de confirmação de TC: retinocoroidite (OR=297,75%; IC95%: 36,26 a 2445,11%; $p<0,001$), dilatação ventricular (OR=19,24; IC95%: 4,04 a 91,53; $p<0,001$), calcificação intracraniana (OR=17,21; IC95%: 1,94 a 152,84; $p=0,011$), hepatomegalia (OR=15,57; IC95%: 3,96 a 61,15; $p<0,001$) e PIG (OR=3,62; IC95%: 1,32 a 9,90; $p=0,012$). Nenhum dos exames laboratoriais estudados foi associado significativamente à ocorrência de TC. **CONCLUSÕES:** As associações identificadas entre sinais clínicos e a confirmação da TC no primeiro ano de vida podem auxiliar a tomada de decisão clínica e terapêutica precoces na população de estudo.

Descritores: Toxoplasmose Congênita. Sinais clínicos. Exames laboratoriais. Acompanhamento. Prevenção.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The prevention of complications resulting from congenital Toxoplasmosis (CT) is associated with the timely diagnosis and therapeutic interventions. A precocious negative diagnosis of the disease avoids the unnecessary monitoring of healthy children. Identifying the clinical signs as well as interpreting the laboratory test results associated with CT in the first months of life may contribute to greater effectiveness in making the correct therapeutic and clinical choices. Aims: The analysis of the interrelation between the precocious diagnostic of clinical signs in conjunction with laboratory exams and the confirmatory diagnosis of CT. **METHODS:** A total of 524 children suspected of having CT-whose mothers were suspected of having acute toxoplasmosis in pregnancy- went through a follow up until they were 12 months old to identify precocious clinical signs plus laboratory test results (0-3months) associated to the probability of confirmation of TC. The analysis of the associations of interest was made using the odds ratio (OR) and the respective confidence intervals of 95% (CI 95%). **RESULTS** The clinical signs exhibiting strong association with CT ($p < 0.05$) were as follows: retinochoroiditis (RC) (OR=297,75%; 95%CI:36,26 a 2445,11; $p < 0,001$), ventricular enlargement (OR=19,24; 95%CI:4,04 a 91,53; $p < 0,001$), intracranial calcification (OR=17,21; 95%CI:1,94 a 152,84; $p = 0,011$), hepatomegaly (OR=15,57; 95%CI:3,96 a 61,15; $p = < 0,001$) e Small for Gestational Age (SGA) (OR=3,62; 95%IC:1,32 a 9,90; $p = 0,012$). None of the laboratory tests were associated to TC. **CONCLUSION:** The identified associations between precocious clinical signs and confirmatory diagnosis of CT in the first year of life may help with the precocious clinical and therapeutical choices in the population study.

KEY WORDS: Congenital toxoplasmosis. Clinical signs. Laboratory tests; Follow up. Prevention.

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma infecção causada pelo *T. gondii*, auto-limitada e benigna no indivíduo imunocompetente, exceto quando acomete a gestante. Nessa situação, pode

resultar em abortamento, morte fetal, ou em toxoplasmose em sua forma congênita (TC), resultando em doença generalizada e sérios danos ao conceito, como sequelas neurológicas e oculares.^{1,2,3,4}

Os sinais clínicos conhecidos da forma generalizada de TC são: hepatomegalia, esplenomegalia, palidez, icterícia prolongada e petéquias, e os da forma neurológica são: encefalite, dilatação ventricular, calcificações intracranianas, microcefalia, atraso mental e psicomotor, epilepsia e surdez e lesões oculares (retinocoroidite, cegueira).^{1,5,6} Porém, aproximadamente 90% das crianças com TC, não apresentam sinais ou sintomas ao nascimento que podem se manifestar, mais comumente, ao longo dos 3 primeiros meses de vida.¹

Embora ainda seja tema controverso, autores consideram como o principal fator capaz de reduzir a probabilidade de transmissão, o diagnóstico e tratamento precoces da infecção no período fetal e neonatal.^{7,8,9} Mesmo em crianças assintomáticas ao nascimento, o tratamento pode prevenir a ocorrência de sequelas tardias, neurológicas e oculares como coriorretinite, incidentes em cerca de 85% dos casos^{10,11,12,13} e atraso no desenvolvimento neuro-psicomotor, incidente em até 40% dos casos^{7,12} Outros autores apontam a necessidade de estudos randomizados que confirmem essas observações.^{7,8,11}

Mesmo na ausência de estudos randomizados, países com altas incidências como o Brasil têm adotado, formalmente, o tratamento fetal e pós – natal em crianças suspeitas de TC, ainda que assintomáticas.^{7,8,11,14}

A suspeita diagnóstica de TC inicia-se com o diagnóstico de toxoplasmose aguda na gestante baseado em testes sorológicos específicos para anticorpos IgG e IgM, disponíveis no SUS. No entanto, um número relevante de gestantes não é submetida a essa investigação o que compromete a confirmação diagnóstica e o adequado manejo clínico da criança, como descrito e discutido por diferentes autores.^{15, 16,17}

Além disso, a confirmação da doença fetal pelo teste de PCR realizado no líquido amniótico, depende de procedimento invasivo e tem limitações financeiras, já que o exame não está disponível na rede do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil.

Quando perdida a oportunidade de diagnóstico pré-natal de TC, o diagnóstico pós-natal dependerá da presença de sinais clínicos e da realização de novos exames, tais como: hemograma completo, fundoscopia, estudo do líquido céfalo raquidiano (LCR), testes sorológicos para detecção de anticorpos específicos anti-*Toxoplasma gondii*, radiografia (Rx), ultrassonografia (US) e tomografia computadorizada de crânio (TOMO). Os procedimentos diagnósticos podem ser invasivos, tecnicamente complexos e de alto custo, por vezes e desnecessário em crianças não infectadas pelo *T. gondii*, o que onera o sistema de saúde e causa sofrimento à criança e ansiedade às suas famílias^{1,8,14}.

Considerando-se esses fatores, deve-se conhecer a associação entre sinais clínicos e alterações precoces de exames complementares na ocorrência de TC, para o auxílio na tomada de decisão sobre a investigação das crianças suspeitas e indicação do tratamento específico oportuno.

Dessa forma, o objetivo desse estudo é verificar as associações existentes entre sinais clínicos e alterações precoces de exames complementares selecionados de aparecimento até os 3 meses de vida e a confirmação da TC no primeiro ano de vida de crianças em um serviço ambulatorial de referência.

METODOLOGIA:

Foi realizado um estudo de coorte clínica com todas as crianças elegíveis atendidas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Materno-Infantil de Brasília (AIP-HMIB) no período de maio de 1994 a outubro de 2009.

O AIP-HMIB é destinado ao acompanhamento de crianças com infecção congênita e é serviço de referência para investigação, acompanhamento e tratamento de toxoplasmose congênita no Distrito Federal.

As crianças elegíveis para o estudo (n=533) eram filhas de mães suspeitas de toxoplasmose gestacional classificadas segundo os critérios estabelecidos por Lebech e colaboradores (e modificada pelos autores)¹⁹ Foram excluídas da população de estudo as crianças que: i) iniciaram o seguimento após um ano de idade; ii) que abandonaram o seguimento clínico antes da conclusão diagnóstica; iii) que não dispunham de dados

clínicos e/ou exames laboratoriais nos prontuários médicos ao nascimento ou até os 3 meses de vida.

Todas as crianças elegíveis foram examinadas ao nascimento por um pediatra geral. Os sinais clínicos estudados, associados à forma generalizada da doença foram classificados como “sinais clínicos gerais” (SCG) e foram eles: prematuridade, Pequeno para Idade Gestacional (PIG), baixo peso, hepatomegalia, esplenomegalia, palidez. Os sinais estudados, associados à forma neurológica da TC foram classificados como “sinais neurológicos” (SN) e compreenderam: convulsão, microcrania, macrocrania, dilatação ventricular, calcificação intracraniana (IC), estrabismo e retinocoroidite.

Desde o encaminhamento da criança ao AIP, as crianças foram, então, acompanhadas mensalmente com exames clínicos por um mesmo médico até a conclusão diagnóstica acerca da incidência de TC. Os exames oftalmológicos e laboratoriais foram realizados na primeira semana de vida e repetidos a critério clínico, e incluíram: hemograma completo, testes sorológicos específicos para TC, exames radiológicos [radiografia (Rx) de crânio, Ultrassonografia (US) cerebral, Tomografia Computadorizada de crânio (TOMO), estudo do líquido céfalo-raquidiano (LCR)]. Em geral, a testagem sorológica para anticorpos IgG e IgM específicos anti-*T. gondii* foi realizada ao nascimento e repetida nas idades de 1, 3, 5, 8 e 12 meses ou até a negação dos anticorpos IgG. A detecção desses anticorpos foi realizada pelos serviços de saúde que dispõem de três métodos sorológicos distintos: Hemaglutinação Indireta (para IgG), Imunofluorescência indireta (para IgG e IgM) e ELFA VIDAS TOXO (para IgG e IgM). Os resultados das sorologias foram categorizados em negativo, positivo alto e positivo baixo. Detalhamento dos testes realizados, níveis séricos e unidade de medida encontra-se em PORTO, LC¹⁵.

Para o período anterior ao encaminhamento ao AIP, os dados de acompanhamentos clínico e laboratorial das crianças foram recuperados a partir dos prontuários médicos das crianças e das mães, cartão da criança e da gestante. SCG e SN observados até os três meses de vida foram considerados, nesse estudo, como sinais precoces da TC.

O diagnóstico de TC foi confirmado pela persistência de anticorpos IgG até os 12 meses de vida. Para a identificação da associação entre SCG, SN e exames complementares (específicos e inespecíficos) precoces com a confirmação do diagnóstico de TC, foram estimados modelos de regressão linear com o auxílio do programa STATA (versão 13)¹⁶.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa das Ciências da Saúde do Distrito Federal (FEPECS).

RESULTADOS

Do total de crianças elegíveis (n=533), nove abandonaram o seguimento clínico antes da conclusão diagnóstica, resultando em 524 crianças de 519 mães analisadas (cinco eram mães de gemelares). A incidência de TC no grupo de crianças acompanhadas foi de 11,3% (IC95%: 7,6 a 15,0; n=59/524).

Dentre os sinais clínicos analisados, a maior proporção de crianças com TC ocorreu entre as crianças que apresentaram icterícia (100%; IC95%: 39,8 a 100), petéquias (100%; IC95%: 54,1 a 100) e convulsão (100%; IC95%: 15,8 a 100).

Também apresentaram maiores proporções de confirmação diagnóstica de TC as crianças que apresentavam outros sinais neurológicos da doença, sendo 96,9% (83,8 a 99,9) para o grupo com retinocoroidite, 89,5% (IC95%: 75,7 a 100) para o grupo que apresentou calcificação IC, 84,6% (IC95%: 65 a 100) para o grupo com microcrania, 78,6% (IC95%: 57,1 a 100) para o grupo com estrabismo, 75% (IC95%: 34,9 a 96,8) para o grupo com macrocrania, 73,3% (IC95%: 51,0 a 95,7) para o grupo com dilatação ventricular (Tabela 1). As crianças que apresentavam sinais clínicos gerais como hepatomegalia e esplenomegalia tiveram confirmação de TC em 70,0% (IC95%: 49,9 a 90,1) e de 61,9% (IC95%: 41,1 a 82,7), respectivamente. A proporção de confirmação de TC foi menor que 25% entre as crianças que foram PIG (25%; IC95%: 14,7 a 35,3), prematuridade (24%; IC95%: 14,3 a 33,7) e baixo peso (20%; IC95%: 12,0 a 28,0).

Tabela 1: Proporção (%) de confirmação do diagnóstico de toxoplasmose congênita nos primeiros 12 meses de vida segundo sinais clínicos gerais e neurológicos precoces (<3 meses de vida) em coorte clínica de crianças atendidas no AIP-HRAS¹, entre maio de 1994 e outubro de 2009.

Variável	N	Casos	%	IC (95%)
<u>Sinais Clínicos Gerais</u>				
Icterícia				
Sim	4	4	100	(39,8 a 100)
Não	520	55	10,6	(8,1 a 13,5)
Petéquias				
Sim	6	6	100	(54,1 a 100)
Não	518	53	10,1	(7,8 a 13,2)
Hepatomegalia				
Sim	20	14	70,0	(49,9 a 90,1)
Não	504	45	8,9	(6,4 a 11,4)
Esplenomegalia				
Sim	21	13	61,9	(41,1 a 82,7)
Não	503	46	9,1	(6,6 a 11,7)
Palidez				
Sim	42	16	38,1	(23,4 a 52,8)
Não	482	43	8,9	(6,4 a 11,5)
PIG*				
Sim	68	17	25,0	(14,7 a 35,3)
Não	456	42	9,2	(6,6 a 11,9)
Prematuridade				
Sim	75	18	24,0	(14,3 a 33,7)
Não	449	41	9,1	(6,5 a 11,8)
Baixo peso				
Sim	95	19	20,0	(12,0 a 28,0)
Não	429	40	9,3	(6,6 a 12,1)

Tabela 1: Proporção (%) de confirmação do diagnóstico de toxoplasmose congênita nos primeiros 12 meses de vida segundo sinais clínicos gerais e neurológicos precoces (<3 meses de vida) em coorte clínica de crianças atendidas no AIP-HRAS¹, entre maio de 1994 e outubro de 2009. (Continuação)

Variável		N	Casos	%	IC (95%)
<u>Sinais Neurológicos</u>					
Convulsões	Sim	2	2	100,0	(15,8 a 100)
	Não	522	57	10,9	(8,4 a 13,9)
Retinocoroidite	Sim	32	31	96,9	(83,8 a 99,9)
	Não	326	22	6,75	(4,3 a 10,0)
	NI/NR***	166	6	3,61	(1,3 a 7,7)
Calcificação IC**	Sim	19	17	89,5	(75,7-100)
	Não	505	42	8,3	(5,9 a 10,7)
Microcrania	Sim	13	11	84,6	(65,0 a 100,0)
	Não	511	48	9,4	(6,9 a 11,9)
Estrabismo					
	Sim	14	11	78,6	(57,1 a 100,0)
	Não	510	48	9,4	(6,9 a 12,0)
Macrocrania	Sim	8	6	75,0	(34,9 a 96,8)
	Não	516	53	10,3	(7,8 a 13,2)
Dilatação ventricular					
	Sim	15	11	73,3	(51,0 a 95,7)
	Não	509	48	9,4	(6,9 a 12,0)

1- Ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Materno Infantil de Brasília

*Pequeno para Idade Gestacional-Segundo curva de crescimento intra-uterino (Margotto PR. J Pediatr 71:11, 1995)

**Calcificações intracranianas

*** NI=não informado, NR=não registrado

Considerando-se os exames complementares realizados nos primeiros três meses de vida, a proporção de TC foi maior entre as crianças com hiperproteinorraquia (83,3%; IC95%: 53,5 a 99,8) e anemia (57,1%; IC95%: 38,8 a 75,5) (Tabela 2)

No entanto, a confirmação de casos entre crianças com hipercelularidade (33,3%; IC95%: 0,1 a 71,1), neutropenia (24,0%; IC95%: 7,3 a 100) e eosinofilia (28,0%; IC95%: 10,4 a 100), ocorreu em proporções semelhante a das crianças que não apresentavam essas características (Tabela 2).

Tabela 2. Proporção (%) de confirmação do diagnóstico de toxoplasmose congênita nos primeiros 12 meses de vida segundo resultados de exames laboratoriais inespecíficos (<3 meses de vida) em coorte clínica de crianças atendidas no AIP-HRAS¹, entre maio de 1994 e outubro de 2009.

Variável	N	Casos	%	IC (95%)
Hiperproteínoorraquia				
Sim	6	5	83,3	(53,5 a 99,8)
Não	197	22	11,2	(6,8 a 15,6)
NI/NR*	321	32	10	(6,7 a 13,3)
Anemia				
Sim	28	16	57,1	(38,8 a 75,5)
Não	281	35	12,5	(8,6 a 16,3)
NI/NR*	215	8	3,7	(1,2 a 6,3)
Hipercelularidade				
Sim	6	2	33,3	(0,1 a 71,1)
Não	197	25	12,7	(6,7 a 13,3)
NI/NR*	321	32	10	(1,2 a 6,3)
Eosinofilia				
Sim	25	7	28	(10,4 a 100,0)
Não	125	31	24,8	(17,2 a 100,0)
NI/NR*	374	21	5,6	(3,3 a 8,0)
Neutropenia				
Sim	25	6	24	(7,3 a 100,0)
Não	125	32	25,6	(18,0 a 100,0)
NI/NR*	374	21	5,6	(3,3 a 8,0)

1-Ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Materno Infantil de Brasília

* Não informado/não realizado

Foram estudados os resultados de exames sorológicos para detecção de IgG e IgM registrados ao nascimento e durante os 3 primeiros meses de vida, incluindo os exames realizados aos 30 dias, 2 e 3 meses (Tabela 3). Todas as crianças que apresentavam, ao nascer, níveis séricos altos de anticorpos IgM, tiveram confirmação diagnóstica de TC

(100,0%; IC95%:71,5 a 100). Essa proporção foi marcadamente maior que a proporção de confirmação diagnóstica das crianças com níveis séricos baixos de IgM (40,0%, IC95%: 15,2 a 64,8) ou negativos para essa sorologia (6,3%; IC95%: 3,5 a 9,0).

Para as crianças com níveis séricos altos de IgG, ao nascer, a proporção de confirmação de TC observada (15,1%; IC95%: 9,6 a 20,5) foi semelhante a das crianças com níveis séricos baixos (12,0%; IC95%: 3,4 a 16,6) ou negativos para essa sorologia (8,3%; IC95%: 1,5 a 19,4).

Ao longo dos 3 primeiros meses de vida, observou-se gradiente na proporção de confirmação diagnóstica segundo comportamento longitudinal dos níveis séricos de IgG. A proporção de crianças com TC entre as que tiveram IgG descendente foi de 8,4% (IC95%:3,4 a 13,4), e aumentou para as crianças com IgG estável (20,0%; IC95%:1,6 a 44,8) e ascendente (27,3%; IC95%:1,0 a 53,6).

Por outro lado, diferenças mais relevantes foram observadas entre as crianças com IgM positivo quando comparadas as negativa ao longo dos 3 meses de vida, sendo que o primeiro grupo teve confirmação de TC em 50,0% (IC95%: 10,0 a 90,0), em contraste com o segundo grupo com 7,9% (IC95%: 4,3 a 11,5) das crianças confirmadas.

Chama atenção a semelhança entre a proporção de casos de TC entre as crianças com IgG alto ao nascimento (15,1%, IC95%: 9,6 a 20,5) e as crianças que não foram investigadas para infecção (12,3%, IC95%: 7,2 a 17,3), indicando a possibilidade de positivos entre esses últimos.

Tabela 3. Proporção (%) de confirmação do diagnóstico de toxoplasmose congênita nos primeiros 12 meses de vida segundo resultados de exames laboratoriais específicos (<3 meses de vida) em coorte clínica de crianças atendidas no AIP-HRAS¹, entre maio de 1994 e outubro de 2009

Resultados testes sorológicos ²			N.	Casos	%	IC (95%)*
Ao nascer						
<u>IgG (n=361)</u>	Positivo	Baixo	160	12	7,5	(3,4 a 11,6)
		Alto	166	25	15,1	(9,6 a 20,5)
		Não				
		quantificado	11	0	0,0	(0 a 28,5)
	Total					
	positivo		337	37	11,0	(7,6 a 14,3)
<u>IgM (n=336)</u>	Negativo		24	2	8,3	(1,5 a 19,4) *
	Não					
	realizado		163	20	12,3	(7,2 a 17,3)
	Positivo	Baixo	15	6	40,0	(15,2 a 64,8)
		Alto	11	11	100,0	(71,5 a 100) *
		Não				
<u>IgM (n=336)</u>	quantificado		6	4	66,7	(28,9 a 99,8)
		Neg	304	19	6,3	(3,5 a 9,0)
		Não				
	realizado		188	19	10,1	(5,8 a 14,4)
	Total					
	positivo		32	21	65,6	(49,2 a 82,1)

Tabela 3. Proporção (%) de confirmação do diagnóstico de toxoplasmose congênita nos primeiros 12 meses de vida segundo resultados de exames laboratoriais específicos (<3 meses de vida) em coorte clínica de crianças atendidas no AIP-HRAS¹, entre maio de 1994 e outubro de 2009 (Continuação)

Até 3 meses de vida						
<u>IgG (n=182)</u>	Positivo	Descendente	119	10	8,4	(3,4 a 13,4)
		Estável	10	2	20,0	(1,6 a 44,8)
		Ascendente	11	3	27,3	(1,0 a 53,6)
	Negativo		42	3	7,1	(1,8 a 14,9)
	Não realizado		342	41	12,0	(8,5 a 15,4)
<u>IgM (n=224)</u>						
	Positivo		6	3	50,0	(10,0 a 90,0)
	Negativo		215	17	7,9	(4,3 a 11,5)
	Não realizado		300	39	13,0	(9,2 a 16,8)

* IC95% exato, baseado na distribuição binomial (uni-caudal)

1- Ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Materno Infantil de Brasília

2 - Detalhamento dos testes realizados, níveis séricos e unidade de medida encontra-se em PORTO, LC.¹⁵

Na análise univariada, (Tabela 4) os seguintes SCG foram associados estatisticamente com TC: PIG, prematuridade, baixo peso ao nascer, hepatomegalia, esplenomegalia e palidez. Entre os SN, foram: retinocoroidite, calcificação intracraniana, microcrania, estrabismo, dilatação ventricular e macrocrania.

Após análise ajustada, persistiram significativas estatisticamente ($p < 0,05$) as seguintes variáveis: retinocoroidite, dilatação ventricular, calcificação intracraniana, hepatomegalia e PIG. O sinal de retinocoroidite foi o mais fortemente associado ao desfecho: crianças com esse sinal apresentaram 297 vezes (OR=297,75%; IC95%: 36,26 a 2445,11%; $p < 0,001$) mais chance de confirmação do diagnóstico da TC que as que não apresentavam esse sinal, ainda que ajustadas as demais características do estudo. Em seguida, associações também relevantes e fortemente preditoras do desfecho, foram observadas (em ordem decrescente) para as crianças com dilatação ventricular (OR=19,24; IC95%: 4,04 a 91,53; $p < 0,001$), calcificação intracraniana (OR=17,21; IC95%: 1,94 a 152,84; $p = 0,011$), hepatomegalia (OR=15,57; IC95%: 3,96 a 61,15; $p < 0,001$) e PIG (OR=3,62; IC95%: 1,32 a 9,90; $p = 0,012$).

Tabela 4. : Associação [razão de chances (OR) e intervalos de confiança (IC95%)] entre taxa de transmissão de toxoplasmose congênita (TC) e sinais clínicos gerais e neurológicos precoces (<3 meses de vida) em coorte clínica de crianças atendidas no AIP-HRAS¹, entre maio de 1994 e outubro de 2009.

Variável n=524	Modelos Univariados		Modelo Final ajustado		
	OR (IC 95%)		OR ajustado (IC 95%)		
	OR (IC95%)	Valor p	OR ajustado	(IC95%)	Valor p
PIG ²	3,29 (1,74 a 6,19)	<0,001	3,62	1,32 a 9,90	0,012
Prematuridade	3,14 (1,69 a 5,84)	<0,001	-		
Baixo peso	2,43 (1,34 a 4,25)	0,004	-		
Hepatomegalia	23,8 (8,72 a 74,96)	<0,001	15,57	3,96 a 61,15	<0,001
Esplenomegalia	16,14 (6,36 a 40,98)	<0,001	-		
Palidez	6,28 (3,13 a 12,61)	<0,001	-		
Calcificação IC ³	93,70 (20,93 a 419,45)	<0,001	17,21	1,94 a 152,84	0,011
Macrocrania	26,21 (5,16 a 133,14)	<0,001	-		
Microcrania	53,05 (11,42 a 246,40)	<0,001	-		

Tabela 4. : Associação [razão de chances(OR) e intervalos de confiança (IC95%)] entre taxa de transmissão de toxoplasmose congênita (TC) e sinais clínicos gerais e neurológicos precoces (<3 meses de vida) em coorte clínica de crianças atendidas no AIP-HRAS¹, entre maio de 1994 e outubro de 2009. Continuação

Retinocoroidite					
Sim	428,4 (55,8 a 3286,7)	<0,001	297,75	36,26 a 2445,11	<0,001
NI/NR ⁴	0,52 (0,2 a 1,3)	0,163	0,47	0,16 a 1,39	0,171
Dilatação ventricular	26,41 (8,10 a 86,15)	<0,001	19,24	4,04 a 91,53	<0,001
Estrabismo	35,29 (9,51 a 130,89)	<0,001	-		
Hiperproteinorra-					
quia					
Sim	39,77 (4,44 a 356,21)	0,001	-	-	-
NA/NR ⁴	0,88 (0,50 a 1,56)	0,665	-	-	-
Hiper celularidade					
Sim	3,44 (0,59 a 19,76)	0,166	-	-	-
NI/NR ⁴	0,76 (0,44 a 1,33)	0,338	-	-	-
Anemia					
Sim	9,37 (4,09 a 21,45)	<0,001	-	-	-
NI/NR ⁴	0,27 (0,12 a 0,60)	0,001	-	-	-
Neutropenia					
Sim	0,92 (0,34 a 2,50)	0,867	-	-	-
NI/NR ⁴	0,17 (0,09 a 0,31)	<0,001	-	-	-
Eosinofilia					
Sim	1,18 (0,45 a 3,09)	0,737	-	-	-
NI/NR ⁴	0,18 (0,10 a 0,33)	<0,001	-	-	-

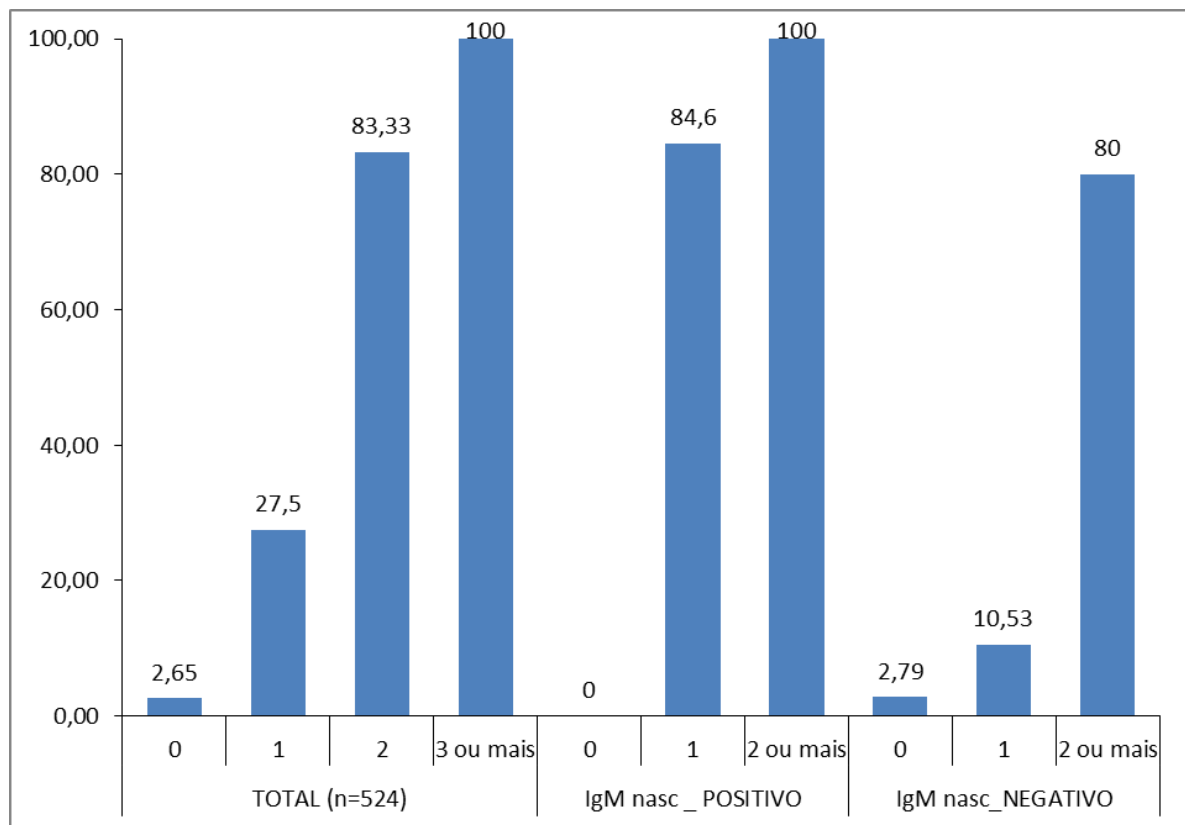
1. Ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Materno Infantil de Brasília

2.PIG= Pequeno para idade gestacional; 3.IC=Intracraniana; 4. NI/NR=Não informado ou Não registrado

Considerando-se o número de sinais clínicos que mantiveram significância estatística após ajuste (CIUR, hepatomegalia, calcificações intracranianas, retinocoroidite e dilatação ventricular), dentre as crianças que apresentaram 3 ou mais desses sinais, 100% (IC95%: 71,5 a 100) foram casos confirmados de TC, o que representou número de casos quase quatro vezes maior do que entre as crianças que apresentaram um sinal clínico apenas (27,5%; IC95%:18,1 a 38,6) e 50 vezes maior que as crianças que assintomáticas (2,65%; IC95%: 1,33 a 4,69) (Gráfico 1).

Quando consideradas as crianças com IgM positivo, nota-se marcada diferença na confirmação da TC entre as crianças sem nenhum sinal clínico ao nascer, para as quais nenhum caso de TC foi confirmado, e aquelas com dois ou mais sinais, para as quais 100% tiveram TC confirmada. Entre as crianças com IgM negativo e sem sinais clínicos, houve baixa proporção de confirmação de TC (2,79%), com aumento de gradiente de confirmação da infecção entre as que apresentaram um (10,53%) e dois ou mais (80,0%) sinais clínicos. Relevante diferença é demonstrada entre os 2 grupos de crianças, com IgM positivo e negativo, e que apresentaram apenas 1 sinal. No primeiro grupo, a proporção de confirmação de TC foi aproximadamente 8 vezes maior que no segundo grupo.

Gráfico 1 Proporção de confirmação de toxoplasmose congênita segundo número de sinais e resultado de IgM ao nascer



DISCUSSÃO

A identificação de sinais clínicos e alterações de exames complementares de manifestação precoce são de grande relevância para o diagnóstico, tratamento e prevenção das graves sequelas da TC. O presente estudo analisou sinais clínicos gerais e neurológicos, assim como exames laboratoriais específicos e inespecíficos apresentados por 524 crianças atendidas em serviço de referência de Infectologia Pediátrica no Distrito Federal a fim de avaliar a predição de confirmação diagnóstica para TC.

Após o modelo ajustado para os sinais clínicos gerais e neurológicos identificados até os três meses de vida da criança, identificou-se forte associação com TC para: retinocoroidite (OR=297,75%), dilatação ventricular (OR=19,24), calcificação intracraniana (OR=17,21), hepatomegalia (OR=15,57) e PIG (OR=3,62).

Remington et al, encontraram, em um grupo de pacientes assintomáticos ao nascer, microcrania, calcificações intracranianas, retinocoroidite, icterícia, como os sinais clínicos de manifestação mais frequentes durante o primeiro ano de vida.¹

Dentre os sinais neurológicos analisados microcrania, macrocrania e estrabismo não apresentaram associação significativa com TC. No presente estudo, convulsão teve poder preditor perfeito do desfecho, não permitindo análise no modelo multivariado. Os demais sinais neurológicos (retinocoroidite, calcificação IC e dilatação ventricular) apresentaram forte associação com TC, confirmando achados de que esses sinais são referidos por outros autores como marcadores importantes da doença. Além disso, quando esses sinais são identificados ao nascimento considera-se quadro de pior prognóstico. Por outro lado, Patel e cols referem que a presença de calcificações IC não é um sinal indicativo de atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e que pode haver diminuição das mesmas após tratamento específico da infecção.¹⁹

No presente estudo, 32 das 524 crianças estudadas (6,10%) apresentaram retinocoroidite até os três meses de vida, e 31 (96,87%) dessas crianças tiveram confirmação de TC. Além disso, 52,54% (31/59) dos casos confirmados de TC apresentaram esse sinal nos primeiros 3 meses de vida. A ocorrência de retinocoroidite é referida na literatura como

o marcador mais relevante de TC.^{1,14} Outros autores relatam que, nas formas neurológicas, a retinocoroidite está presente em 85% dos casos e em até 40% das crianças assintomáticas ao nascer^{1,9,12,13}. Em qualquer uma das formas, 85% dos pacientes com TC desenvolverão retinocoroidite durante a infância e adolescência. Esses achados justificam a realização de fundoscopia em todos os pacientes considerados suspeitos de TC, além de acompanhamento ocular durante toda a vida, nos casos confirmados.

Dentre os sinais clínicos gerais apenas PIG e hepatomegalia apresentaram associação com confirmação diagnóstica de TC. Vale destacar, que semelhante ao observado para a convulsão, também as crianças que apresentaram icterícia ou petéquias tiveram confirmação de TC em 100% delas, impedindo a análise no modelo multivariado. Embora esses sinais - icterícia ou petéquias - possam estar presentes em infecções congênicas de diferentes etiologias, elas ocorreram apenas entre os casos, sendo, assim considerados marcadores muito específicos da TC no presente estudo.

Os sinais de esplenomegalia e hepatomegalia também devem ser considerados marcadores nos casos suspeitos de TC, dada as fortes associações com os casos confirmados identificadas nesses estudos. No entanto, no presente estudo devido à alta colinearidade desses sinais - hepatomegalia e esplenomegalia - optou-se por usar apenas a hepatomegalia como variável escolhida para análise ajustada. O sinal de hepatomegalia é um sinal inespecífico que pode estar presente em crianças com outras patologias além das de origem infecciosas¹. Entre as crianças do presente estudo, hepatomegalia foi o SCG de mais forte associação com TC.

Dentre as variáveis associadas ao peso e idade gestacional – PIG, prematuridade e baixo peso - a variável PIG foi a melhor preditora de confirmação de TC na população de estudo. Nesse estudo, crianças com história de PIG apresentaram probabilidade 3 vezes maior de confirmação diagnóstica para TC que as demais crianças. Prematuridade e baixo peso ao nascer não foram indicadores associados ao desfecho, ainda que na presença desses sinais proporções marcadamente maiores de crianças apresentaram confirmação de TC do que quando na ausência deles (porém não significativo estatisticamente). Freeman e cols, em estudo prospectivo multicêntrico europeu, mostraram associação entre prematuridade e TC, sem, contudo, explicar o mecanismo

biológico que levou a essa associação. Por outro lado, não encontraram associação de TC com baixo peso ao nascer ou com *PIG*.⁴ Diferentemente do presente estudo, a referida análise foi ajustada apenas por país de nascimento da criança e paridade.

No presente estudo, a associação de TC com prematuridade foi inicialmente significativa em análise bruta, porém perdeu significância estatística quando ajustados pelas demais variáveis do modelo estatístico. O mesmo foi observado para o baixo peso ao nascer. O fato dessas variáveis serem fortemente correlacionadas, com mecanismos biológicos semelhantes e forte plausibilidade de sua associação com TC, faz refletir sobre o papel das opções metodológicas de análise estatística como explicações para as controvérsias aparentes encontrada na literatura, mais do que diferenças reais de resultados.

Quanto às alterações dos exames laboratoriais inespecíficos, apenas a presença de hiperproteínoorraquia (83,3%; IC95%: 53,5 a 99,8) e anemia (57,1 IC95%: 38,8 a 75,5) estiveram significativamente associadas à maior proporção de confirmação de TC na análise bruta. No modelo multivariado nenhum dos resultados de exames laboratoriais inespecíficos apresentaram associação significativa com o desfecho. De acordo com as orientações do Manual de Toxoplasmose Congênita da SES-DF¹⁹ o estudo do LCR deve ser realizado em todas as crianças consideradas suspeitas de TC (mães suspeitas de toxoplasmose gestacional e crianças com sinais de TC). A realização obrigatória desse procedimento tem sido questionada por alguns pediatras por se tratar de procedimento considerado invasivo. A presente análise confirma que o estudo do LCR em crianças suspeitas de TC é desnecessário para a decisão diagnóstica na presença de uma avaliação clínica criteriosa.

Embora, eosinofilia seja classicamente associada à TC, essa alteração hematológica não foi estatisticamente associada à TC, no presente estudo, indicando ausência de evidências de que esse seja um marcador relevante de TC entre crianças suspeitas da infecção.^{1, 21}

A realização de testes sorológicos para o *T.gondii* durante a gestação na rotina dos serviços de saúde no Brasil é irregular, não uniforme e de difícil acesso para as classes econômicas menos privilegiadas. A ausência de suspeição de toxoplasmose gestacional faz com que a investigação na criança seja por vezes adiada ou não realizada. Esse

contexto justifica um número elevado de crianças, no presente estudo, que não apresentaram resultados de testes sorológicos. De fato, menos da metade das crianças foi testada para os anticorpos IgG ou IgM aos 3 meses de vida. Uma explicação reside também na possibilidade do diagnóstico de toxoplasmose ter sido descartado antes desse período e não se fez necessário repetir o exame.

Devido ao grande número de crianças não testadas, os resultados dos testes sorológicos foram considerados apenas como variável de estratificação segundo sintomatologia apresentada pela criança.

Quanto ao perfil sorológico das crianças, observou-se maior relevância dos resultados de IgM para a predição de TC do que dos níveis séricos de IgG. Quanto ao níveis séricos de IgG, um gradiente de positividade de TC foi observado para os perfis de IgG descendente, estável e ascendente, porém não significativo estatisticamente. A maior porcentagem de resultados de IgG descendentes durante os 3 primeiros meses de vida traduz, na maioria das vezes, a presença de anticorpos passivos (de origem materna) em crianças não infectadas pelo *T. gondii* e que irão negativar-se posteriormente, até os 12 meses de vida, na maioria entre os 5 e 8 meses. Os anticorpos que permanecem positivos aos 12 meses de vida, confirmam os casos de toxoplasmose congênita. Além disso, é importante destacar que houve casos de TC mesmo entre as crianças com anticorpos IgG negativos ao nascimento. A ausência de anticorpos pode ser devida à produção tardia de anticorpos por crianças cujas mães receberam tratamento pré-natal, ou por crianças que foram infectadas próximo ao parto. Chama atenção a ocorrência de desfecho (12,3%) entre o grupo que não realizou o teste de IgG, demonstrando possível perda de oportunidade de diagnóstico precoce da doença.

Quanto a testagem de IgM, observou-se que entre as crianças testadas e com TC, cerca de apenas 50% (21/40) delas resultaram IgM positivas, indicando sensibilidade dos métodos sorológicos aquém da preconizada pelos laboratórios de referência mundiais e/ou ausência de produção de anticorpos pelas crianças imunoincompetentes.

Como esperado, entre crianças semelhantes quanto ao número de sinais, houve maior proporção de casos de TC quando positivas para IgM em comparação às negativas.

Existem muitas interrogações quanto ao início do tratamento nas crianças com suspeita de TC. É usualmente recomendado que a decisão deve basear-se em investigação clínica e laboratorial das crianças e na classificação sobre a probabilidade de toxoplasmose na gestante. Segundo orientação da SES-DF, as crianças com anticorpos IgM ou IgG persistentemente positivos e ascendentes devem ser tratadas.²⁰ Martin também sugeriu o tratamento de crianças com essas mesmas característica, acrescentando o tratamento precoce de recém nascido cujas as mães soroconverteram no terceiro trimestre de gestação, até que a infecção fosse confirmada.²² Em países de alta incidência e prevalência da toxoplasmose, como o Brasil, são adotadas, como medidas de rotina, a triagem sorológica e tratamento específico nos períodos pré e pós-natais, visando a diminuição de transmissão de TC e a diminuição de sequelas da doença.^{3,7, 23, 24,25}

Os resultados dos testes sorológicos realizados no pré-natal são, frequentemente, de interpretação complexa, gerando incertezas na confirmação da toxoplasmose aguda na gestante e dúvidas quanto a decisão de investigação fetal.^{7,24} A confirmação de TC é, então, postergada para o período pós-natal, que pode se estender ao longo do acompanhamento ambulatorial. Essa situação é exemplificada por esse estudo, dado o acompanhamento 554 crianças suspeitas de TC encaminhadas ao ambulatório, dos quais 495 crianças tiveram seu diagnóstico descartado.

O presente estudo indica que uma coleção limitada de resultados de sinais clínicos permite, com acurácia aceitável, a predição da confirmação da TC independente dos achados laboratoriais, inclusive sorológicos. Nesse sentido, parece necessário refletir sobre as diretrizes atuais referentes a decisão diagnóstica e terapêutica, no sentido de melhorar o manejo clínico da TC e minimizar o ônus financeiro do estado e emocional para a família envolvida.

A fortaleza do presente estudo consiste no fato de que as crianças foram acompanhadas sempre pelo pesquisador, durante o período que antecedeu à confirmação diagnóstica e classificadas quanto a diferentes sinais e resultados de exames laboratoriais, e a probabilidade de confirmação da TC foi comparada entre esses grupos de crianças. Essa abordagem permitiu minimizar o viés de aferição (pela abordagem prospectiva do estudo) na avaliação da associação entre presença desses sinais e achados de

manifestação precoce e TC. Além disso, não foram identificados, na literatura revisada estudos de coorte que tenham o mesmo objetivo do presente estudo.

Conclui-se que o conhecimento de sinais clínicos precoces e a associação deles com a presença de TC pode auxiliar sobremaneira o diagnóstico precoce da TC e pode contribuir para prevenir o tratamento tardio, ampliando as chances de prevenção das graves sequelas. Além disso, o estudo aponta para a pouca relevância dos resultados laboratoriais analisados para a conclusão diagnóstica quando na presença de avaliação clínica adequada nos primeiros 3 meses de vida entre crianças suspeitas de TC.

REFERÊNCIAS

1. Remington JS, Klein J. Infectious Diseases of the fetus and Newborn Infant. (Toxoplasmosis), 5ª ed. Philadelphia, W.B: Saunders, Co., 2006.
2. Garza-Leon M, Muccioli C, Arellanes-Garcia L. Toxoplasmosis in pediatric patients. *Int Ophtalmol* 2008;48(3):75-78.
3. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman, NICE October2003:<http://www.nice.org.uk/pdf/CG6ANCNICEguideline.pdf>
4. Freeman K, Oakley L, Pollak A, Buffolano W, Petersen E, Semprini AE et al. Association between congenital toxoplasmosis and preterm birth, low birthweight and small for gestational age birth. *I J Obstet Gynaecol* 2005;112:31-37.
5. Durlach R, Kaufer F, Carral L et al; Asociación Argentina de Zoonosis. Consenso argentino de toxoplasmosis congenita. *Medicina (Buenos Aires)*2008;68:75-87.
6. Long-term follow- up of patients with congenital ocular toxoplasmosis. *N Eng J Med*.1996;334:993-4.
7. Rudin C, Boubaker K, Raeber PA e et al. Toxoplasmosis during pregnancy and infancy. *Swiss Med Wkly*. 2008;138:49-50.
8. Elsheika HM. Congenital toxoplasmosis: Priorities for further health promotion action. *Public Health* 2008; 122:335-353.
9. Douche C, Benabdesselam A, Mokhtari F et al. Value of prevention of congenital toxoplasmosis. *J Fr Ophtalmol*. 1996;19:330-4.
10. Ciardelli L, Meroni V, Avanzini MA, et al. Early and accurate diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:12-129.

11. Fahnehjelm KT, Malm G, Ygge J, et al. Ophthalmological findings in children with congenital toxoplasmosis. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2000;78:569-575.
12. Gibert R, Tan HK, Cliffe S, et al. Syntomatic toxoplasma infection due to congenital and postnatally acquired infection. *Arch Dis Child* 2006;91:495-498.
13. Kodjikian L, Wallon M, Fleury J et al. Ocular manifestations in congenital toxoplasmosis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophtalmol* 2006; 244:14-21.
14. Carral L, Kaufer F, Durlach R et al. Estudio Multicentrico para la prevencion de la toxoplasmosis prenatal en Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 2008;68:417-422.
15. Porto LC. Fatores de risco e marcadores precoces no diagnóstico da toxoplasmose congênita [Dissertação]. [Brasília (DF): Universidade de Brasília. Faculdade de Ciências Médicas; 2010.
16. StataCorp. 2007. Stata Statistical Software: release 10. College Station, TX:
17. Higa LT, Ramos J, Suetake H, Antoniassi P, Mantovan HF, Castllo-Pelloso M et al. Relato de dois casos de toxoplasmose em gestantes atendidas no noreste do Paraná, Brasil. *Scientia Medica, Porto Alegre.* 2010; 20(1), accepted article.
18. Reis MM, Tessaro MM, D'Azevedo PA. Toxoplasma-IgM and IgG-Avidity in single samples from áreas with a high infection rate can determine the risk of mother-to-child transmission. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo.* 2006;48(2):93-8.
19. Patel DV, Holfs EM, Vogel NP, Boyer KM, Mets MB, Swisher CN e cols. Resolution of intracranial calcifications in infant with treated congenital toxoplasmosis. *Radiology*, 1996;433-40.
20. Toxoplasmose Gestacional e Congênita, Brasília, Distrito Federal: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal/Departamento de Saúde Pública. 2000.

21. Farhat CK, Carvalho ES, Carvalho LH, Succi RC. Infectologia pediátrica. 2ª ed. São Paulo: Editora Atheneu,1998.
22. Martin, FC. Toxoplasmosis congénita. Una enfermedad con demasiados interrogantes *An Pediatr (Barc)* 2004;61(2):115-7.
23. Gratzl R, Hayde M, Kohlhauser M, et al. Follow-up of infants with congenital toxoplasmosis detected by polimerase chain reaction analysis of amniotic fluid. 1998;17:853-858.
24. Caiaffa W T, Chiari C A, Figueiredo A R P, Orefice F, Antunes C M F: Toxoplasmosis and Mental Retardation – Report of Case Control Study. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 1993; 88: 253-261.
25. Kankova S, Flegr J. Longer pregnancy and lower fetal development in woman with latent a “asintomatic” toxoplasmosis. *BMC Infect Dis* 2007;7:114.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo de várias décadas de estudo sobre toxoplasmose congênita (TC), muitos conhecimentos foram acumulados sobre diversos aspectos: formas de transmissão, manifestações clínicas, testes diagnósticos, eficiência de drogas anti-toxoplásmicas e prevenção. Ainda assim, observam-se altos coeficientes de incidência e prevalência da infecção em diferentes regiões do mundo.

Sabendo-se que a doença é prevenível e tratável, que as sequelas da doença são dramáticas, que o acompanhamento e tratamento dos casos são longos e onerosos financeiramente ao Estado e, emocionalmente às famílias, justifica-se o investimento na prevenção dessa infecção.

As formas de prevenção já conhecidas, são primária, secundária e terciária. A prevenção primária constitui-se em evitar que a gestante suscetível adquira a infecção pelo *T. gondii*, e que transmita o parasita ao feto. A prevenção secundária consiste em diagnosticar a infecção materna e usar drogas específicas para evitar a efetivação da transmissão transplacentária do parasito ao feto. A prevenção terciária consiste em tratamento do feto ou da criança infectada.

Embora a forma primária de prevenção seja conhecida na literatura mundial como a mais eficiente forma de prevenção da TC, o mesmo não ocorre em relação às formas de prevenção secundárias e terciárias, pois ainda não há consenso sobre a efetividade do tratamento específico na prevenção da transmissão transplacentária do parasito, bem como na prevenção de sequelas da forma congênita da doença.

A perda de oportunidade de prevenção primária resulta em necessidade de investigação diagnóstica e decisão sobre o início e manutenção do tratamento tanto da gestante quanto da criança. Essa decisão é, muitas vezes, de difícil execução na rede pública de saúde do DF, devido à ausência de recomendações baseadas em evidências sobre manejo clínico da TC, deficiência na capacitação da equipe de saúde, pela limitação ao acesso a exames específicos para o diagnóstico (testes sorológicos) e à medicação específica.

Considera-se que, para que haja investimento em prevenção primária para a diminuição da incidência de TC seja necessário o conhecimento das características da doença e da

população na qual se vai intervir. Assim, o presente estudo descreveu algumas características da população de crianças com suspeita de TC atendidas no AIP-HRAS, bem como de suas mães.

Além disso, foram analisados os fatores de risco para a ocorrência de TC nessa população, sinais clínicos da doença, alterações de exames complementares e a interferência do tratamento na ocorrência de TC.

Os resultados do presente estudo visam auxiliar as equipes de saúde responsáveis pelo acompanhamento dos pacientes suspeitos infecção pelo *T. gondii*, no manejo clínico mais adequado da doença, bem como fornecer dados que possam ser úteis na estruturação de programas de governo dirigidos à prevenção da TC.

8 APÊNDICES

/

9 ANEXOS

Artigo 1- Enviado para International Journal of Infectious Diseases (IJID)
Association between the risk of congenital toxoplasmosis and the classification of
toxoplasmosis in pregnant women and prenatal treatment in Brazil, 1994-2009

Liú Campello Porto (1), Elisabeth Carmen Duarte (2)

(1) Hospital Regional da Asa Sul (SES-DF) and the Escola Superior de Ciências da
(2) Saúde (FEPECS-DF). In process of Master course at the Universidade de
Brasília (UnB), Post-graduation in Medical Science at the Faculdade de Medicina.
Universidade de Brasília (UnB), Faculdade de Medicina, Social Medicine
Department.

Corresponding author:

Liú Campello Porto

Corresponding address: SMHN Q.3, conjunto A, BL 1, Ed. FEPECS

CEP: 70710-907

Brasília (DF), Brazil

Telephone: 55 61 78113957

e-mail: liucampp@gmail.com

ABSTRACT:

Objective: To analyze the association between the classification of toxoplasmosis in the pregnant woman (TP) according to Classification of Lebech and the incidence of congenital toxoplasmosis (CT), considering prenatal treatment. **Methods:** A clinical cohort study of 524 children followed-up for 1 year of age was conducted to assess the study association. Adjusted Odds Ratios (OR) were estimated by logistic regression. **Results:** 61.3% of the pregnant women were not classified due to the incompleteness of hospital reports. Among the pregnant women classified as confirmed cases of TP (n=19), the CT risk was 6 times greater than in the probable/possible group. No case of CT was identified in the group of pregnant women classified unlikely to TP. The children with no prenatal treatment (46.18% n=242/524) presented a risk almost 3 times greater of CT than the treated children (OR=2.77; 95%CI: 1.54 to 4.97; p=0.001). Complete prenatal treatment was identified as a protecting factor for CT (OR=0.35; 95%CI: 0.19 to 0.65; p=0.001). **Conclusion:** Lack or incomplete prenatal treatment was identified as important risk factor for CT in this study. The relevant proportions of non-classified mothers and children with no prenatal treatment reflect the need for improving prenatal care in Brazil.

KEY WORDS: risk factors, congenital toxoplasmosis, toxoplasmosis in the pregnant woman, toxoplasmosis treatment, Classification of Lebech

Introduction

Congenital Toxoplasmosis (CT) can cause serious neurological and ocular sequels even among asymptomatic children. CT is a preventable and treatable infection^{1,2,3,4} and precocious approach to identify risk factors of transmission during pregnancy may help

adequate clinical management of suspected children. Well known risk factors are: acute toxoplasmosis in pregnancy (TP) and time of occurrence (the later the appearance of the infection, the greater the chance of transmission^{5,6}. Considering that 90% of women with TP are asymptomatic the diagnosis of TP is based on the results of serological tests.

In Brazil, the TP and CT screening is performed at an irregular basis, with limited access to lab tests. Although, there is no guideline from the Health Ministry, in the Federal District (FD) clinical control of CT is guided by the Manual of Gestational and Congenital Toxoplasmosis.⁷ However, even in the FD, the diagnosis of TP is difficult, especially for testing IgG systematically, IgA and avidity test for IgG antibodies. Thus, the diagnosis of GT is usually based on accessible tests (IgG and IgM) not always conclusive in relation to the occurrence of infection.

Lebech et al. correlated various serological profiles to the probability of TP, classifying the pregnant women as: confirmed or presumed (probable, possible or unlikely) infection.⁸ Because this classification is possible regardless systematic testing for IgG, IgA and avidity test for IgG, it was more suitable to the present study. However, studies assessing the association between the classification of Lebech et al. of TP and CT were not identified in the reviewed literature.

There is controversy of the roll of the prenatal treatment for reducing vertical transmission.⁹⁻¹⁷

Therefore, the objective of the study is to analyze the associations between the classification of TP and prenatal treatment with the risk of CT, in a clinical cohort of children identified during 15 years and followed-up until the first year of life in a

reference service for CT in the FD. These results may help obstetricians and pediatricians in the appropriate diagnosis and treatment of pregnant women and children who are suspected to have CT, in relation to laboratorial investigation and therapeutic intervention.

Methodology

Study population:

Eligible children (n = 33) were those ones whose mothers were considered suspected or definite cases of TP and were identified during the period from May 1994 to October 2009 at the outpatient unit of pediatric infectious diseases of the Hospital Regional of Asa Sul (PID-HRAS). This is the only service center of reference for the investigation, follow-up and treatment of CT of the State Health Secretary, FD (SHS/FD). Of all eligible children (n=33), 9 were lost to clinical follow-up before diagnosis.

The diagnosis of CT was confirmed by the persistence of IgG antibodies up to 12 months of life. All of the children were examined at birth, had a clinical follow-up performed by the infectologist and ophtalmologist and laboratorial testing starting within the first three months of life. The laboratorial investigation was repeated according to clinical criteria, and it included: complete specific serological tests, hemogram, radiology exam [Rx of the skull, ultrasonogram (US) and C.A.T. scan of the brain, study of the cerebrospinal fluid (CSF)]. Serological testing was repeated at 1, 3, 5, 8 and 12 months or until IgG antibodies are negative.

The mothers of eligible children were classified into 4 groups according to the probability of TP, using the classification of Lebech et al, as follows⁸ 1-Definite; 2-

Probable; 3-Possible; 4-Unlikely. The fifth group “Not Infected” was excluded because all children included in the studied was born from mother suspected of TP. A new group (5-“Not Classified”: a group of mothers with non-quantified IgG antibodies results) was created, to prevent their exclusion, since they correspond to a large number of mothers.

The prenatal treatment aims to prevent transplacental transmission of *T.gondii* and to treat fetuses which are possibly infected. The therapeutic regimens studied were: 1- spiramicyn (2 tablets every 12 hours) for 21 days; 2-pyrimetamine (2 tablets once a day, at the same time) associated with sulfadiazine (2 tablets every 6 hours), associated with folinic acid (1 tablets 3 times a week); 3-regimen 1 and 2 alternately every 21 days.

Other analyzed variables related to treatment were: the trimester of initiation and duration of treatment. Treatment was considered continued when given until delivery.

Study design:

This historical cohort study was based on medical records of clinical and laboratorial data related to pregnancy and children follow-up.

Data Analysis:

Data analysis included descriptive and analytic stages. In the descriptive stage, the incidence of CT was studied for each group of pregnant woman classified according to the Classification of Lebech⁸. Prenatal treatment data were described, with the corresponding 95% confidence intervals (CI95%) based on the exact method.

In the analytic stage, associations between the selected explicative variables (classification of TP according to the Classification of Lebech⁸ and data of prenatal treatment) and CT were estimated using logistic regression models. Crude and adjusted

Odds Ratios were estimated along with their respective 95% confidence intervals (CI95%). For the statistical significance of the hypothesis tests, accepted type 1 error was 5%. For all the analyses, the STATA software (version 10) was utilized¹⁸.

The protocol of the research conforms to Brazilian Resolution no. 196/96, concerning ethical aspects of research on human beings. It was approved and authorized by the director of the Hospital Regional of Asa Sul and by the Research Ethics Committee of SHS/FD.

RESULTS

Among 519 mothers analyzed (n=5 mothers of twins) it was not possible to classify 318 (61.3%) of them according to Classification of Lebech et al⁸ due to uncompleted information about serological tests (Table 1). Another 19 (3.7%) mothers were classified as definite, 111 (21.4%) as probable, 46 (8.9%) as possible and 25 (4.8%) as unlikely cases of TP.

Overall, the incidence of CT in this study was 11.4% (n=524). The TC incidence was larger for pregnant women classified as definite case [42.1% (CI95%: 19.90 to 64.31%)] comparing to the other groups of mothers classified as possible case [10.8% (CI95%: 5.03 to 16.59%)] and probable case of CT [19.6% (CI95%: 8.10 to 31.03%)]. For these last two groups, the Classification of Lebech⁸ had limited discriminatory power to identify CT. In contrast, there were no CT cases among mothers classified as unlikely case of TP.

Children whose mothers were listed as definite case of TP (n=19) had a risk almost 4 times greater of having CT than those born from mothers listed as presumed case (n=182). In the first group, 63.1% (n=12/19) received specific prenatal treatment during

pregnancy and in the second group, 55.5% (n=101/182) received such treatment (data not presented).

Among children treated during the prenatal period, the probability of CT was 6.7% (95%CI: 3.81 to 9.66%) in contrast to the group that was not treated, whose probability rose to 16.7% (95%CI: 11.76 to 21.57%). Thus, children that were not treated during the prenatal period showed a risk 2.8 (95%CI:1.54 to 4.97) times greater of been a CT case than those that was treated.

The risk of CT among untreated children and those who had no record of receiving prenatal treatment was rather similar, indicating that in this last group, the majority of children were probably untreated during the prenatal stage (Table 1).

Among 19 pregnant women listed as definite case of TP, 12 were treated, 6 were not and 1 had no information regarding treatment (data not presented). The transmission rate of CT among the group of definite case when treated was 41.6% (n=5/12) and when untreated was 33.3% (n=2/6). The rates of CT transmission were even lower among probable, possible and unlikely cases (n=182) when untreated (17.3%, n=14/81) or when treated during prenatal (6.0%, n=6/101) (data not presented).

The rate of CT among children whose mothers was given regimen 1 of prenatal treatment (spiramicin) (n=210) was 8.1% (95%CI: 4.41 % to 11.78%). This rate decreased to 2.9% (CI95%: 0 to 8.38%) among children whose mothers received regimen 2 (n=35) and to 0% among children whose mothers was given regimen 3 (n=18). The group of 19 children whose mothers was given treatment during prenatal, with no information regarding the drugs, showed a rate of 5.3% (95%CI: 0.0 to 15.3%) of CT (Table 1).

Among 95 children who had treatment initiation in the first trimester of pregnancy the rate of CT was 3.2% (CI95%: 0 to 6.67%). The rate of CT increased for the children whose mother started the treatment during the other two trimesters of pregnancy: 6.5% (95%CI: 1.86 to 11.23%) when started in the 2nd trimester of pregnancy; and 11.3% (95%CI: 4.33 to 18.17%) when initiated in the 3rd trimester.

The prenatal treatment was considered continuous for the majority of children (243), and CT rate in this group was 6.2% (95%CI: 3.15 to 9.20%). Among children whose treatment was interrupted before birth (n=39), CT rate increased to 10.3% (95%CI: 0.73 to 19.78%).

The results of the logistical regression for the association of TC rate and the classification of TP (according to Lebech et al.⁸ modified by the authors) and the prenatal treatment are described in Table 2.

Initially, the analysis of association between classification of TP and CT indicates that among definite cases of TP the rate of CT was 6 times greater (OR=6.65; 95%CI: 2.47 to 17.91; $p < 0.001$) than among unlikely or not classified cases of TP. The probability of CT among probable (OR=1.08; CI95%: 0.53 to 2.20; $p = 0.84$) or possible (OR=2.22; CI95%: 0.97 to 5.08; $p = 0.058$) cases of TP were similar to the reference group (unlikely or not classified cases of TP). A similar result was obtained when results were adjusted for prenatal treatment, except for the enhancement of the magnitude of association between definite cases of TP and CT: rate of CT was 9.6 greater among definite cases of TP than unlikely or non-classified cases of TP (reference group).

In the univariate analysis, the lack of prenatal treatment was statistically associated to CT rate, which remains even after controlled by classification of TP. Children who did

not received prenatal treatment had a chance of CT 3 times greater (OR=3.01; 95%CI: 1.61 to 5.64; $p=0.001$) than the children who were treated during prenatal. Regimen of treatments does not seem to have any influence on the TC rate (regimen 2 or 3 versus regimen 1: OR=0.19; $p=0.115$).

When association between time of prenatal treatment initiation and CT (adjusting by classification of the TP) was analyzed, an increasing trend of the CT rate was observed. When compared to children treated since the 1st trimester, the chance of CT in the group that was treated since the 2nd trimester was 2 times greater (OR=2.13; 95%CI: 0.52 to 8.67; $p=0.291$), and since the 3rd trimester it was 3 times greater (OR=3.34; 95%CI: 0.85 to 13.17; $p=0.085$). Children who were not treated during prenatal had 6 times more chance (OR=6.24; 95%CI: 1.83 to 21.22; $p=0.003$) of CT than those who were treated since 1st trimester, even after adjusting by classification of TP. It is worthwhile mentioning that, overall, this gradient resulted in a statistically significant association ($p=0.004$), yet only the category of the untreated children presented a significant p -value ($p=0.008$).

Treatment compliance until the end of pregnancy (continuous treatment), was identified as a protective factor: children with continuous treatment presented only 33% (OR=0.33; CI95%: 0.17 to 0.64; $p=0.001$) of the chance of confirmation of CT than children who did not receive prenatal treatment or interrupted it before birth.

DISCUSSION

The children born from mothers listed as definite case of TP (according to the criteria of Lebech et al.⁸ modified by the authors) had greater chance of CT if compared to group of children born from mothers listed as unlikely or not classified cases of TP. In

addition, less chance of CT was observed among children who received specific continuous prenatal treatment and initiated it during the first trimester of pregnancy (in contrast to reference groups).

The overall CT rate in the study population was 11.3%. Among women listed as definite case, the CT rate was 42.1%. Similar rates were described by the Argentine Consensus on Congenital Toxoplasmosis¹⁹ and by Lebech et al.⁸, who estimated 40% for the overall CT rate.

In contrast to the definite cases of TP, transmission rates of CT were considered less significant in groups of women listed as probable (10.8%) and possible (19.6%) cases. There were no cases among women listed as unlikely infection in pregnancy. Mombró et al., while studying mothers in Turin, Italy, classified by Lebech criteria⁸, described the rate of transmission as being 4.1% among possible and unlikely TP.²⁰ Once again, these small discrepancies can be attributable to rates of TP which varies according to geographic regions and immune status of the study population.

In the present study, Classification of Lebech⁸ was used not only for its biological plausibility, but also for its easy application. Still, 61.3% of mothers (n=318/519) could not be classified according to the probability of infection, due to incompleteness of records of serological test results. These findings indicate that health staff has to be aware of the prenatal guidelines, improving compliance to requisition and registration of serological testing. In addition, health sector must improve universal access to complementary exams to help relevant diagnostic testing during pregnancy.

Congenital transmission occurs only among women that acquired *T. gondii* during pregnancy (definite case), except in very unusual situations. However, a large absolute

number of CT cases occurred among women listed as probable (n=12), possible (n=9) and non-classified (n=30) cases of TP. These findings demonstrated difficulties in diagnosis of acute TP and loss of opportunities of prenatal treatment. In addition, it was demonstrated that among mothers who were considered unlikely case of TP (n=25 mothers), no cases of CT were actually confirmed. Still, 11 children born from this group of mothers went through lab investigation and treatment right after birth, which were probably unnecessary. These results raise the hypothesis of uncertainty in clinic management of presumed CT cases based, sometimes, on unreliable classifications of maternal toxoplasmosis.

In Brazil, the local and state guidelines of clinical management of children born from mothers considered to be a case of acute TP is based on positivity of IgM at any time during pregnancy.⁷ However, there is no national guidelines concerning CT. Moreover, there are no – national or local - guidelines for children born from mothers listed as probable, possible and unlikely case of TP, as proposed by Lebech et al.⁸ The lack of clinical guidelines leads to individual medical decision, based on different interpretations of the probabilities of TP, which could result in delayed or unnecessary diagnosis and treatment. To aid decision making on clinical management of CT, the Classification of Lebech⁸ as modified by the authors considers different serologic profiles and not only the positivity of IgM; and may be useful in clinical management of children suspected of CT in developing countries where prenatal screening may be unreliable.

As expected, in this study, the definite category used for maternal classification of TP was strongly predictive of CT: children born from this group of mothers were 9,6 times more likely to be a case of CT than those born from mothers listed as unlikely case or that was not listed. However, the predictive values of CT considering the other three

categories in the Classification of Lebech⁸ were not relevant. In future studies, other classifications should be equally assessed for their predictive capability of the probability of CT.

Prenatal Treatment

A little over half of pregnant women were treated during the prenatal period. However, prenatal treatment was identified in this study as a protective factor for the occurrence of CT, especially when started early on during pregnancy and continued up until delivery. Children whose mothers were not given treatment were 3 times more likely to be diagnosed with CT than those who did, even adjusting to the classification of probability of TP.

The protective effect of prenatal treatment in preventing and/or reducing transmission of CT is controversial in the literature worldwide. A multicenter European study showed no statistical significance between prenatal treatment and prevention of transmission of TC in multivariate analysis adjusted by the time the infection occurred and the precocity of the prenatal treatment.¹⁰ The authors, however, identified some important differences between groups being compared in the descriptive phase of this study: a 39% transmission rate was reported among mothers who were given prenatal treatment and a 72% transmission rate among untreated mothers ($p>0.05$).¹⁰

In another study, Wallon et al⁹ carried out a systematic review including nine studies, involving women listed as definite or presumed cases of TP, to assess the effect of prenatal treatment on CT rates. Five of these studies showed that treatment was effective in reducing CT occurrence while four others did not. Unlike the present study, however, the authors did not consider the regimen of drugs or duration of treatment in

the analysis. No clinical trial (randomized or not) considering prenatal treatment was identified in that review. The authors concluded that it is still unclear whether prenatal treatment actually reduces congenital transmission of *T. gondii*.

In this study, transmission rate of CT among definite cases of TP was 26,3% (n=5/12) when treatment was given during prenatal, in contrast to a transmission rate of 33, 3% (n=2/6) when it was not. French studies in Lyon were conducted ²¹ on a group of 564 pregnant women who were infected by *T. gondii* during pregnancy and treated, as well as in Saint Etienne²² with a similar group of 79 pregnant women. Similar to our results (26,3%), the authors show transmission rates of 29% and 35%, respectively. In Europe, multicenter study in five toxoplasmosis reference centers (including France, Belgium, Norway and Finland), investigated 144 pregnant women with the same characteristics (pregnant infected by *T. gondii* and treated during prenatal), and described a transmission rate of 39%.¹⁰ The small differences between the results related to CT rates in pregnant infected and treated during prenatal on the present study and the ones reported by the literature, may be related to the period of time that acute infection occurred, the treatment initiation and regional variations.

Regardless the lack of definitive evidences about prenatal treatment impact on CT rates in the reviewed literature, some local guidelines⁷ and nationwide programs²³ states that definite case of TP must be treated during pregnancy. On the other hand, there are no recommendations regarding treatment of presumed case of TP. As mentioned earlier, it is imperative to conduct randomized and controlled clinical trials to assess the effect of prenatal treatment on CT transmission rates which may generate high quality evidences to help clinical decision.

Regimen of drugs

The three prenatal treatment regimens analyzed by the authors are the ones most commonly recommended in different countries by study groups on toxoplasmosis, consensus and guidelines, such as: EMSCOT (European Multicenter Study on Congenital Toxoplasmosis)²⁴, SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group²⁵, Royal Institute of Public Health in the United Kingdom¹⁶, (CDC) National Center for Infectious Diseases²³, The Argentine Congress of Congenital Toxoplasmosis²⁶ and, from Brazil, The Brazilian Network of Toxoplasmosis, and SHS/Paraná²⁷ and SHS/FD⁷. Furthermore, future publications of the Program of Toxoplasmosis of the Ministry of Health in Brazil will include guidelines on regimens of specific drugs (personal communication).

The regimen 1, was the most frequent because of global and national recommendations (mentioned above) which propose the use of spiramycin until fetal diagnostic is confirmed. This regimen is considered to be effective in eliminating *T. gondii* from placenta^{14,16}, has good compliance since it is based on only one drug and causes less side-effects (in contrast to pyrimethamine that may causes bone marrow aplasia), and is of a lower cost and greater availability in public health services. On the other hand, the two other regimens of drugs are mainly prescribed if fetal toxoplasmosis is confirmed, since spiramycin does not cross the placental barrier which makes it ineffective in fetal treatment.^{14,28,29}

In the present study, there were no significant differences on CT transmission rates when regimen 2 and 3 were compared to regimen 1. In the reviewed literature, only two French studies associated transmission rates of TC to regimens of drugs. One of them, by Gilbert et al¹¹ found no difference in the transmission rates among 544 infected pregnant women treated with spiramycin or pyrimethamine combined with sulfadiazine in relation to the reducing of transmission. Similarly, Kieffer et al³⁰ found no statistical

significance comparing these different treatments (as presented in our study) to the rates of CT among the 1438 pregnant women studied. Again, more definite scientific evidences should be building from, preferably, randomized therapeutic trials to evaluate the effectiveness of the drug regimens on preventing CT.

Time of treatment

The multivariate analysis confirmed higher transmission rate of CT when treatment begun in the 3rd trimester of pregnancy (in comparison to the 1st trimester of pregnancy) even after adjusting for the classification of TP. In this study population, was not possible to differentiate time of infection during pregnancy from time of treatment initiation, since the time of seroconversion was not identified. Therefore, this result may confirm the well-known higher transmission of **T. gondii** due to high placental vascularization in the last trimester of pregnancy and/or may reflect a delay of treatment if infection occurred earlier during pregnancy. This analysis would be greatly enhanced if the information about the trimester on which infection occurred was available for association with the effect of prenatal treatment. Wallon et al⁹ agreed that the protective effect of the treatment becomes more evident when the infected pregnant woman is treated during the 1st trimester of pregnancy. Dunn et al²¹ studied 603 pregnant women with toxoplasmosis confirmed in the laboratory of Lyon (France). The overall transmission rate was 29%, rising considerably during the pregnancy up to 72% in the 36th week of pregnancy (3rd trimester), even though these patients were given treatment.

Duration of treatment

Among women who received treatment (n=243), the majority of them (86, 1%) maintained it until delivery; it can means further access to medication as well as

pregnant woman awareness regarding the need to comply with treatment in order to reduce the chance of CT. Similarly, study from the South of Brazil reported a lower degree of uninterrupted treatment (57%) for 290 pregnant women.³¹

In the present study, the continuous treatment (until the end of pregnancy) was a protective factor against CT ($p = 0.001$), probably because it prevents the transmission of *T. gondii* in the last trimesters of pregnancy when the placenta is more vascularized. Couto et al³² strongly recommend that spiramicyn should be given up until delivery. Once again, no studies analyzing the association of continuous treatment and the occurrence of CT were found in the reviewed literature.

LIMITATIONS

The limitations of this study are directly associated with possible misclassification of the mothers associated to the difficulty of estimate the likelihood of acute toxoplasmosis as well as confirming seroconversion. Besides, the limitations inherent to observational studies when the aim is to evaluate therapeutic effectiveness should be highlighted.

Indication bias may occur when the groups being compared (for example, treated groups versus non treated groups, and groups who were submitted to different treatment regimens) become notably different, due to medical indication. However, proportion of treated mothers varied little in relation to TP classification, preventing the occurrence of such bias. For example, definite cases (63,1%) and presumed cases (55,5%) had similar probability of being treated. This may be due to the fact that, in Brazil, the decision of given treatment and the choice in favor of therapeutic regimens is, at times, strongly influenced by the positivity of IgM antibodies in pregnant women and not by the classification (Lebech et al⁸) used in this study. The adjustment of the analysis by the classification of the pregnant woman may have helped, in part, to control this distortion.

STRENGTHS:

Based on the reviewed literature both national and international, this is the first large group analytical study claimed to clinically evaluate the association between occurrence of CT and classifications of TP and prenatal treatment. Furthermore, the use of a relevant sample (524 children) adds precision to the results described. This study becomes even more relevant when the lack of controlled therapeutic trials on the literature related to this subject is considered. The results, especially the association between the time and duration of prenatal treatment as well as the type, with the occurrence of CT, can greatly assist obstetricians and pediatricians in the clinical management of children suspected of toxoplasmosis in both the post and prenatal phases.

Conclusion:

Classification of Lebech⁸ (modified by the authors) showed a low predictive capability of describing the high risk groups of CT in detail, except for definite case of TP group. This may be associated to the great majority of pregnant women that could not be classified.

Among definite cases of TP, there was an increased chance of CT when prenatal treatment was not given. The protective effect of the prenatal treatment was noticed especially when treatment was given during the 1st trimester of pregnancy and continued until delivery. However, the regimen of drugs was not associated to rate of transmission of CT.

The impossibility to list 61,3% of the pregnant women, the inability to identify the trimester of seroconversion as well as the absence of treatment in large proportion of definite case of TP, reflect the need for guidelines and improvement towards higher

quality of prenatal care including universal access to essential laboratory investigation and qualification of professional in clinical management of pregnant women.

Acknowledgements

We thank the relevant help received from the professionals Francisca Lucena who helped us on the statistical analysis and Dalva Nagamini Mota who helped us on data mining from the Health Surveillance Information System. We are also grateful to the help of Elaine Cristina Rey Moura in data entry.

“Funding source”: The study sponsor had no funding source involvement

“Conflict of Interest statement”

The authors have no competing interest to declare.

References

1. Jara M, Hsu HW, Eaton J, Demaria A. Epidemiology of congenital toxoplasmosis identified by population-based newborn screening in Massachusetts. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:1132-5.
2. Avelino MM, Campos Jr.D, Parada J, Castro AM. Risk factors for *Toxoplasma gondii* Infection in women of childbearing age. *Braz J Infect Dis* 2004;8(2):164-174.
3. Hill D, Dubey P. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:634-640.

4. Caiaffa W T, Chiari C A, Figueiredo A R P, Orefice F, Antunes C M F. Toxoplasmosis and Mental Retardation – Report of Case Control Study. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 1993;88:253-261.
5. Reis M M, Tessaro M M, D’Azevedo P A. 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. S. Paulo. 2006;48:93-98.
6. Pinard JA, Irvine PJ. Maternal serologic screening for toxoplasmosis. J Midwifery Womens Health 2003; 48:308-316.
7. Manual de Toxoplasmose Gestacional e Congênita. Brasília, FD. Secretary of Health Statement.
8. Lebech M, Joynson DHM, Seitz HM et al. Classification System and case Definitions of *Toxoplasma gondii* Infection in Immunocompetent Pregnant Women and Their Congenitally Infected Offspring. Eur. J. Microbiol. Infect. Dis 1996;15:799-805.
9. Wallon M , C Liou, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ* 1999;318:1511-14.
10. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM, Jenum PA, Hedman K, Naessens A. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact of fetal transmission and children’s sequelae at age 1 year. *Am J Obst Gynecol*, 1999; 180: 410-415.
11. Gilbert RE, Gras L, Wallon M, et al. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *T. gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *Int J Epidemiol* 2001;30:1303-8.
12. Gilbert RE, Gras L. European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG* 2003;110:112-20.

13. Jones J, Lopez A, Wilson M. Congenital Toxoplasmosis. Am Fam Physician 2003;67:2131-8.
14. Montoya J G, Rosso F. Diagnosis and Management of Toxoplasmosis. Clin Perinatol 2005;32:705-726.
15. Boyer K M, Holfels E, Roizen N, Swisher C, Mack M, Remington J. e al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. Am J Obstet Gynecol 2005; 192:564-71.
16. Elsheika HM. Congenital Toxoplasmosis: Priorities for further health promotion action. Public Health 2008;122: 335-353.
17. The SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. The Lancet 2007; 369: 115-22.
18. StataCorp. 2007. Stata Statistical Software: release 10. College Station, TX: StataCorp LP.
19. Durlach R, Kaufer F, Carral L et al. Consenso Argentino de Toxoplasmosis Congénita. MEDICINA (Buenos Aires) 2008;68:75-87.
20. Mombrò M, Perathoner C, Leone A, Buttafuoco V, Zotti C, Lievre M A, Fabris C. Congenital toxoplasmosis: assessment of risk to newborns in confirmed and uncertain maternal infection. Eur J Pediatr 2003;162:703-6.
21. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. Lancet 1999; 353:1829-33.
22. Flori P, Belleste, Crampe C, Maudry A, Patural H, Chauleur C, Hafid J, Raberin H, Tran M S R. A technique for dating toxoplasmosis in pregnancy and comparison

with the Vidas anti-toxoplasma IgG avidity test Clin Microbiol Infect 2008; 14: 242–249.

23. CDC Preventing Congenital Toxoplasmosis. MMWR 2000;49:57-75). Available from:<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4902a5.htm> 2010, November 1st

24. 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 centres. Acta Pediatr 2005; 94:1721-31.

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

26. CONSENSO ARGENTINO 2008- Durlach R, Kaufer F, Carral L et al; Asociación Argentina de Zoonosis. Consenso argentino de toxoplasmosis congenita. Medicina(Buenos Aires) 2008;68:75-87.

27. Londrina Manual of gestational and congenital toxoplasmosis : manual de vigilância em saúde, diagnostic, treatment and conduct. Londrina, Paraná, Brazil.

28. Jones J, Lopez A, Wilson M. Congenital Toxoplasmosis. Am Fam Physician 2003;67:2131-8,2145-6.

29. Remington JS, Klein J. Infectious Diseases of the fetus and Newborn Infant. (Toxoplasmosis), 5^a ed. Philadelphia, W.B: Saunders, Co; 2006, p 229-31.

30. Kieffer F, Thulliez P, Kassis M,. Rigourd V, Magny JF. Prenatal treatment for congenital toxoplasmosis. Archives de Pédiatrie 2009;16:885-7.

31. Castilho-Pelloso MP, Falavigna DLM, Falavigna-Guilherme AL. Suspected acute toxoplasmosis in pregnant women. Rev Saúde Pública 2007;41(1):27-34.

32. Couto JCF, Melo RN, Rodrigues MV, Leite JM. Diagnóstico pré-natal e tratamento da toxoplasmose na gestação. *Femina* 2003;31:85-90.

Table 1:

Classification of probability of toxoplasmosis infection in pregnancy (TP) and prenatal treatment among mothers (n=519) of eligible children from PID-HRAS¹, Brasília, May 1994 - October 2009.

Variable	Cases	N	%	95%CI
Category of infection (n=519 mothers)				
Definite	8	19	42.1	(19.9 a 64.31)
Probable	12	111	10.8	(5.03 a 16.59)
Possible	9	46	19.6	(8.10 a 31.03)
Unlikely	0	25	0.0	- -
Not classified	30	318	9.4	(6.22 a 12.65)
Prenatal treatment (n=524 children)				
Yes	19	282	6.7	(3.81 a 9.66)
No	37	222	16.7	(11.76 a 21.57)
No information	3	20	15.0	(0.00 a 30.65)
Treatment² (n=524 children)				
Regimen 1	17	210	8.1	(4.41 a 11.78)
Regimen 2	1	35	2.9	(0.00 a 8.38)
Regimen 3	0	18	0	- -
No information about the regimen	1	19	5.3	(0.00 a 15.30)
No treatment / no information	40	242	16.5	(11.85 a 21.21)
Time of treatment (n=524 children)				
1o trimester	3	95	3.2	(0.00 a 6.67)
2o trimester	7	107	6.5	(1.86 a 11.23)
3o trimester	9	80	11.3	(4.33 a 18.17)
No treatment / no information	40	242	16.5	(11.85 a 21.21)
Duration of treatment³ (n=524 children)				

Continuous		243	6.2	(3.15 a 9.20)
Discontinuous	4	39	15	(0.73 a 19,78)
No therapy , no information	40	242	16.5	(11.85 a 21,21)
Total	59	524	11.3	(7.57 a 14.95)

1-Pediatric Infectious Diseases of the Hospital Regional of Asa Sul

2- Regimen 1 = Spiramicyn; Regimen 2 = Pyrimethamine+ sulfadiazine+ acid folinic; Regimen 3 = Regimen 1 e 2 alternated each 21 days;

3-Continuous = Therapy continued until the end of pregnancy; Discontinued=Therapy discontinued before the end of pregnancy.

Table 2:

Estimates of the association between congenital toxoplasmosis (CT) and selected variables (based on logistic regression analysis) among children from PID-HRAS¹,
Brasilia, May 1994 - October 2009

Variable	Unadjusted regression model			Adjusted regression model ²			
	OR (crude)	95%CI	p-value	OR (adjusted)	(95%CI)	p-value	p-value (overall)
Category of infection							0.002
Definite	6.65	(2.47 a 17.91)	<0.001	9.59	(3.41 a 26.94)	<0.001	
Probable	1.08	(0.53 a 2.20)	0.841	1.51	(0.73 a 3.17)	0.267	
Possible	2.22	(0.97 a 5.08)	0.058	1.97	(0.85 a 4.56)	1.112	
Unlikely/ non-classified (ref.)							
Prenatal treatment							0.002
Yes (ref.)							
No	2.77	(1.54 a 4.97)	0.001	3.01	(1.61 a 5.64)	0.001	
No information	2.44	(0.66 a 9.08)	0.182	2.68	(0.68 a 10.56)	0.159	
Type of treatment							0.005
Regimen 1 (ref.)							
Regimen 2 ou 3	0.22	(0.03 a 1.68)	0.144	0.19	(0.02 a 1.51)	0.115	
No information about the regimen	0.63	(0.08 a 5.02)	0.663	0.43	(0.05 a 3.76)	0.444	
No treatment (+20 children with no treatment information)	2.25	(1.23 a 4.10)	0.008	2.36	(1.24 a 4.46)	0.008	
Time of treatment							0.004
1 st trim (ref.)							

2 nd trim	2.15	(0.54 a 8.55)	0.279	2.13	(0.52 a 8.67)	0.291	
3 rd trim	3.89	(1.02 a 14.89)	0.048	3.34	(0.85 a 13.17)	0.085	
No treatment/ no information	6.07	(1.83 a 20.14)	0.003	6.24	(1.83 a 21.22)	0.003	
Duration of treatment							0.001
Continuous	0.35	(0.19 a 0.65)	0.001	0.33	(0.17 a 0.64)	0.001	
Other (ref.)		-					

1-Pediatric Infectious Diseases of the Hospital Regional of Asa Sul

2- Variables adjusted for Classification of Lebech et al.

OR=Odds ratios; 95%CI=95% confidence intervals.

