

Secretaria do Estado de Saúde do Distrito Federal
Hospital Regional da Asa Sul
Programa de Residência Médica em Pediatria

Elaine Cristina Rey Moura

**Desafios no diagnóstico da toxoplasmose congênita: como sinais e
sintomas precoces podem auxiliar o pediatra**

Brasília- DF

2009

www.paulomargotto.com.br

Elaine Cristina Rey Moura

**Desafios no diagnóstico da toxoplasmose congênita: como sinais e
sintomas precoces podem auxiliar o pediatra**

Monografia apresentada ao Supervisor da Residência Médica em Pediatria da Secretaria de Estado de Saúde Distrito Federal, como requisito parcial para a obtenção do título de especialista em Pediatria.
Orientadora: Dra Liú Campello Porto.
Área de atuação: Infectologista Pediátrica.

Brasília- DF

2009

MOURA, Elaine Cristina Rey

Desafios no diagnóstico da toxoplasmose congênita: como sinais e sintomas precoces podem auxiliar o pediatra/ Elaine Cristina Rey Moura. Brasília: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, 2009. VII, 37f.

Trabalho de Conclusão da Residência Médica (Especialização) em Pediatria– Hospital Regional da Asa Sul.
Orientadora: Liú Campello Porto.

Challenges on diagnosis of congenital toxoplasmosis: how can early signals and signs help the pediatrician.

1. Toxoplasmose Congênita 2. Sinais e sintomas precoces 3. Diagnóstico

AGRADECIMENTOS

A Deus pela oportunidade de conhecer a Medicina e, em especial, a Pediatria, com todos os seus encantos.

Aos pequenos pacientes, mestres no nosso aprendizado diário.

Aos queridos mestres da Pediatria do HRAS, que tanto nos ensinaram ao longo desses dois anos, com a experiência e sabedoria de cada um.

A todos os funcionários do HRAS, pelo auxílio, compreensão e paciência ao longo do nosso aprendizado.

Ao Dr Jefferson, ao Dr Filipe, ao Dr Eduardo e à Dra Cláudia pelo auxílio para a realização da formatação deste trabalho.

À querida orientadora, Dra Liú, pela sua dedicação, sua experiência e seu carinho, tão presentes na realização deste trabalho.

A todos que contribuíram para a nossa formação como cuidadores dos pequenos pacientes.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais queridos, Deolindo e Dirce, aos meus irmãos, Ed Carlos e Ewandro, e ao meu namorado Cid, por todo o apoio, incentivo, carinho e compreensão ao longo de mais esta jornada. Essa conquista, mais uma vez, é de cada um de vocês.

Aos amigos residentes, colegas de dúvidas, de certezas, de alegrias e também de tristezas ao longo desses dois anos. Amigos, que terão sempre lugar especial em meu coração.

As crianças, que com sua inocência, alegria e espontaneidade cultivaram a vontade de realização de mais este sonho, a Pediatria.

A Deus, que permitiu a conclusão de mais uma etapa em nossas vidas.

RESUMO

Introdução: A toxoplasmose é uma zoonose causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) e tem como característica ser auto-limitada e benigna no indivíduo imunocompetente. O mesmo não se observa na sua forma congênita (transmissão intra-uterina) que pode trazer graves danos à criança infectada, como hidrocefalia, coriorretinite e calcificações intracranianas que são descritos como a tríade clássica da doença. Na toxoplasmose congênita predomina a forma sub-clínica (70 a 90% dos casos). Porém, mais de 85% desses pacientes desenvolverão coriorretinite durante a infância e adolescência e 40% apresentarão seqüela neurológica. A identificação dos sinais e sintomas precoces na toxoplasmose congênita (TC) poderá auxiliar no diagnóstico e tratamento precoces ou a descartar a doença, evitando acompanhamento longo e desnecessário e garantindo melhores desfechos nos casos de toxoplasmose congênita. **Objetivos:** Analisar a associação existente entre sinais clínicos precoces e a confirmação do diagnóstico de TC. **Metodologia:** De maio de 1998 a maio de 2008 foram acompanhadas 390 crianças no ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Materno Infantil em Brasília-DF (AIP-HMIB) com suspeita de TC. A confirmação da TC no primeiro ano de vida ocorreu em 39 crianças (casos) e o descarte desse diagnóstico em 351 crianças (controles). Foram, então, estudados os sinais clínicos com aparecimento precoce - até os 3 primeiros meses de vida - nesses dois grupos de pacientes (casos e controles) a partir dos prontuários médicos. A análise das associações de interesse foi realizada por meio do cálculo das Razões de Chance (OR) e respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%). **Resultados:** Os sinais clínicos com forte associação com TC ($p < 0,05$) foram: Coriorretinite (OR=214,96), microcrania (OR=75,69), calcificação (OR=52,58), estrabismo (OR=31,36), hepatomegalia (OR=20,52), dilatação ventricular (OR=17,92), esplenomegalia (OR=10,63), palidez (OR=9,12) e anemia (OR=7,36). Prematuridade (OR=3,32) e pequeno para idade gestacional (PIG) (OR=2,89) também apresentaram associação com TC ($p < 0,05$), porém de menor magnitude. Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, macrocrania, icterícia, petéquias e convulsões foram eventos presentes apenas entre os casos. **Conclusão:** As associações identificadas entre sinais clínicos precoces e a confirmação da toxoplasmose congênita no primeiro ano de vida podem auxiliar a tomada de decisão clínica e terapêutica precoces na população de estudo, evitando as graves seqüelas da doença.

ABSTRACT

Introduction: Toxoplasmosis is a zoonosis caused by the protozoal *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), usually asymptomatic and self-limited in immunocompetent individuals. These characteristics are not observed in congenital toxoplasmosis (CT) (intra-uterine transmission), which can cause serious damage to the conceptus, like hydrocephalia, chorioretinitis and intracranial calcifications, known as the classic triad of the disease. The subclinical form is the most frequent in congenital toxoplasmosis (70% to 90% of the cases). However, over 85% of this children will develop chorioretinitis and 40% will develop neurological problems over childhood or adolescence. The identification of early signs and symptoms in congenital toxoplasmosis can help as the prompt diagnosis and treatment of the disease as to discard the disease, in order to avoid long and unnecessary monitoring and to ensure greater outcomes in cases of congenital toxoplasmosis. **Aims:** The analysis of the interrelation between the precocious diagnostic of clinical signs and the confirmatory diagnosis of CT. **Methods:** A total of 390 children suspected of having CT were monitored at the Pediatric Infectology Ambulatory Unit of the Maternal-Infant Hospital in Brasília - DF, Brazil (AIP-HMIB) between May of 1998 and May of 2008. A confirmatory diagnosis of CT was exhibited by 39 children in the first year of life (case studies) whereas a discarded diagnosis occurred in 351 children (control group). The precocious clinical - up to three months of life - of the two above groups (case studies and control) were studied based on the medical records. 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: Chorioretinitis (OR = 214.96), microcrania (OR = 75.69), calcification (OR = 52.58), strabismus (OR = 31.36), hepatomegaly (OR = 20.52), ventricular dilatation (OR = 17.92), splenomegaly (OR = 10.63), pallor (OR = 9.12) and anemia (OR = 7.36). Also associated with CT ($p < 0.05$) albeit to a lesser degree, were prematurity (OR= 3.32) and small for gestational age (SGA) (OR = 2,89). Delays in neuropsychomotor development, macrocrania, jaundice, petechias and seizures were present only among the case studies. **Conclusions:** 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.

SUMÁRIO

| | |
|-------------------------------------|----|
| 1- Introdução | 01 |
| 2- Justificativa | 06 |
| 3- Objetivos | 07 |
| 4- Metodologia | 08 |
| 5- Resultados | 17 |
| 6- Discussão | 21 |
| 7- Conclusão | 24 |
| 8- Referências Bibliográficas | 25 |
| 9- Anexo I | 28 |

1. INTRODUÇÃO:

1.1 Magnitude e distribuição

A toxoplasmose é uma zoonose causada pelo protozoário coccídeo *Toxoplasma gondii* com distribuição universal, atingindo no Brasil 50% a 80% de prevalência na população geral e 60 a 75% entre mulheres em idade fértil.^{1,2,3,4,5} 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.

No Estado de São Paulo foi encontrada alta incidência de toxoplasmose congênita de 16 casos novos assintomáticos por 1.000 nascidos vivos e 5 casos sintomáticos por 1.000 nascidos vivos³. A prevalência sorológica em puérperas com idade entre 15 e 44 anos foi de 747 por 1000 mulheres³.

Na cidade do Rio de Janeiro, em 1987, a prevalência de sorologia positiva foi de 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 anos⁶. 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^{3,6}. 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 recente⁴.

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

As maneiras mais freqüentes de se adquirir a doença são: ingestão de alimentos crus ou mal lavados, contatos com fezes dos gatos e transmissão transplacentária na forma de taquizoíto, denominada transmissão vertical (TV).^{6,7,8,9,10,11} A forma de transmissão de maior importância clínica é a vertical devidos aos graves danos observados na forma congênita da toxoplasmose.³

A transmissão vertical pode ocorrer após a infecção aguda materna. A passagem do toxoplasma para o feto se faz por via transplacentária, obrigatoriamente.

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, levando freqüentemente a 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^{2,12,13}. DUNN et al., 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 a longo prazo².

Quando o tratamento não é iniciado intra-uterinamente, será grande a probabilidade de ser adiado, mais uma vez, após o nascimento, pois a maioria das crianças infectadas pelo toxoplasma é assintomática ao nascer.¹⁴ A falta de precisão no diagnóstico fetal e neonatal leva a 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.

1.3 História natural e clínica 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 intra-uterina) 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 toxoplasmose.¹

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 congênitas, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, convulsões, macro e microcrania, icterícia, anemia, petéquias, hepatoesplenomegalia e estrabismo.⁸

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 Apgar.² 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 fetal.⁶

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) seqüela ou reativação de infecção não diagnosticada durante a infância, ou adolescência; ou (4) infecção sub-clínica. As formas (3) e (4) são as formas mais comuns de apresentação da doença.¹

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

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

A forma sub-clínica ocorre em 70 a 90% dos casos de toxoplasmose congênita. Porém, mais de 85% das crianças com a forma sub-clínica desenvolverão coriorretinite durante a infância e adolescência e 40% apresentarão seqüela neurológica. Dessa forma, não se trata de manifestação tardia, mas de um reconhecimento tardio da doença, prejudicando o diagnóstico e o tratamento.¹⁰ Os sinais e sintomas costumam se manifestar aos 2 meses, em recém-nascidos (RN) a termo e aos 3 meses em RN prematuros e são eles: sinais relacionados a infecção generalizada (hepatoesplenomegalia, icterícia prolongada, linfadenopatia), comprometimento do SNC (encefalite, hidrocefalia ou microcefalia, atraso mental e psicomotor, epilepsia ou surdez); ou lesões oculares (coriorretinite, estrabismo, cegueira), que podem aparecer meses ou anos mais tarde. As seqüelas são predominantemente oculares e, em alguns casos, neurológicas.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.¹ São indicados, ainda, a realização de 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 coriorretinite, retardo mental, alteração do PC, calcificações intracranianas, retardo neuro-psicomotor ou convulsões. Koppe descreveu a ocorrência de coriorretinite em até 95% e seqüelas neurológicas em até 50% dos pacientes com a forma sub-clínica durante a infância ou adolescência. Lesões oculares tardias são amplamente documentadas mesmo em crianças tratadas no 1º ano de vida. A maior freqüência de seqüelas 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

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

Os principais fatores prognósticos conhecidos que podem positivamente alterar a história clínica da toxoplasmose congênita e reduzir a probabilidade de desfechos desfavoráveis são o diagnóstico e tratamento precoces iniciados, idealmente, durante a gestação.^{15,16,17} Caso o tratamento não ocorra durante a gestação, ele deve ser iniciado nos recém-nascidos cujas mães tiveram diagnóstico de toxoplasmose aguda na gestação.^{18,19} 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.

Caso as oportunidades de diagnóstico fetal sejam perdidas, deve-se procurar definir o diagnóstico o mais precocemente possível no período pós-natal. O diagnóstico nesse período baseia-se em sinais e sintomas e exames complementares.

2. JUSTIFICATIVA:

É importante que se faça o diagnóstico da toxoplasmose congênita precocemente para que se inicie o tratamento e sejam evitadas as graves sequelas da doença. Porém, cerca de 85% das crianças infectadas são assintomáticas ao nascer e os sinais e sintomas, nesses casos, podem se manifestar até os 3 meses de vida. A clínica pouco exuberante e a dificuldade de se confirmar o diagnóstico precocemente pelos métodos sorológicos disponíveis, acarretam em longo acompanhamento ambulatorial e tratamento, muitas vezes desnecessários, exigindo sacrifício da família, da criança, dispendendo tempo da equipe de saúde e gerando ônus ao serviço público de saúde.²⁰

A identificação dos sinais e sintomas precoces mais frequentes na toxoplasmose congênita poderá auxiliar no diagnóstico e tratamento precoces ou a descartar a doença, evitando acompanhamento longo e desnecessário e garantindo melhores desfechos nos casos de toxoplasmose congênita.

3. OBJETIVOS:

3.1 Geral:

3.1.1 Diagnosticar precocemente crianças com toxoplasmose congênita para instituição de medidas terapêuticas e prevenção das seqüelas.

3.2 Específico:

3.2.1 Identificar marcadores clínicos precoces (sinais e sintomas) em crianças com toxoplasmose congênita.

4. METODOLOGIA:

4.1. Tipo de estudo

Este é um estudo observacional, analítico, tipo caso-controle no qual serão estudadas crianças cujas mães eram casos confirmados ou suspeitos de toxoplasmose aguda a fim de identificar fatores associados à chance de desenvolvimento de toxoplasmose congênita.

4.2. População estudada

Crianças elegíveis para o estudo foram todas aquelas atendidas no ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Regional da Asa Sul (HRAS) no período de maio de 1998 a maio de 2008, filhas de mães que foram classificadas como casos de toxoplasmose gestacional confirmados ou suspeitos (prováveis, possíveis ou improváveis).

A definição das categorias da infecção materna aguda foi baseada nos critérios estabelecidos por Lebech et al e são elas:

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, sem IgM, 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 sem IgM no início da gestação.

As crianças cujas mães são classificadas em qualquer um desses grupos, são rotineiramente encaminhadas ao ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Regional da Asa Sul (HRAS) e acompanhadas neste serviço de saúde por período de

tempo suficiente para a conclusão diagnóstica a cerca da incidência de toxoplasmose congênita.

O HRAS, embora seja um Hospital Regional da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES/DF) exerce a função de Hospital Materno-Infantil. O ambulatório de Infecções Congênita e Infectologia Pediátrica do HRAS é destinado ao acompanhamento de crianças com infecção congênita e é serviço de referência para investigação, acompanhamento e tratamento de toxoplasmose congênita. As crianças atendidas nesse ambulatório são encaminhadas por médicos do próprio HRAS, assim como de outras Regionais de Saúde da SES/DF, da rede de hospitais particulares e das Forças Armadas. Crianças atendidas nesses serviços são procedentes do Distrito Federal e de outros estados.

No quadro 1 são apresentados os dados sobre a incidência de casos de toxoplasmose congênita notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e aqueles atendidos no serviço de ambulatório de Infectologia Pediátrica do HRAS no Distrito Federal nos anos de 1996 a 2006.

Quadro 1: Números de casos de toxoplasmose congênita ocorridos no DF notificados ao SINAN* e/ou atendidos no Hospital Regional da Asa Sul (HRAS), período de 1993 a 2007.

| Ano | SINAN* | Ambulatório de Infectologia Pediátrica do HRAS |
|-------------------------|------------|---|
| | No. | No. (%) |
| 1993 | ... | 3 ... |
| 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) |
| Total do período | 901 | 465 (51,7) |

* SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação; ** O pequeno número de casos registrados no HRAS nos anos de 1997 e 2001 deve-se ao afastamento da pesquisadora por motivos pessoais.

4.3. Amostra

Os dados do estudo foram obtidos a partir de amostra de conveniência, incluindo todos os pacientes elegíveis atendidos no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HRAS no período de maio de 1998 a maio de 2008.

i. Definição de Caso

Caso de toxoplasmose congênita foi definido, nesse estudo, como crianças elegíveis que apresentaram anticorpos da classe IgG persistentemente positivos até após os 12 meses de vida.^{1,2}

ii. Definição de Controle

Definiu-se como controle as crianças elegíveis cujos anticorpos da classe IgG negataram-se antes dos 12 meses de vida.

iii. Critérios de exclusão

Foram excluídas da população de estudo as crianças:

1. Cujas mães já tinham tido toxoplasmose congênita antes da gestação atual (mediante apresentação de teste sorológico positivo realizado antes da última gestação);
2. Que iniciaram o seguimento após um ano de idade (pois a infecção pode não ser congênita e o encaminhamento ter critérios diferentes não compatíveis com a população-base do estudo);
3. Que abandonaram o seguimento clínico antes da conclusão diagnóstica.

4.4. Fonte dos dados

As informações para o estudo foram obtidas a partir de dados coletados dos prontuários médicos das crianças e das mães, cartão da gestante e cartão da criança do ambulatório de Infectologia Pediátrica do HRAS. O cartão da gestante e o cartão da criança são cartões padronizados pela Secretaria de Estado de Saúde do GDF (SES/DF) que são de posse do paciente e utilizados no acompanhamento da gestante e da criança, respectivamente.

Os dados foram transcritos para os formulários de coleta de dados da pesquisa que são individuais e padronizados para todos os pacientes (Anexo I), e incluem características demográficas, clínicas e resultados de exames complementares das crianças desde o parto até os 3 meses de vida e de suas mães durante a gravidez e parto.

4.5. Variáveis do estudo

As variáveis estudadas, constantes nos formulários de coleta de dados da pesquisa, foram:

4.5.1 Dados referentes à criança:

i. Demográficos

- Data da primeira consulta (dia, mês e ano)
- Idade da criança na primeira consulta, em meses
- Sexo: feminino ou masculino
- Classificação quanto à maturidade, de acordo com a idade gestacional (IG) em semanas: prematuro (IG menor que 37 semanas), a termo (IG entre 37 e 42 semanas), pós-termo (IG maior que 42 semanas)
- Classificação quanto ao peso de nascimento e a idade gestacional: PIG (pequeno para a idade gestacional), AIG (adequado para a idade gestacional), GIG (grande para idade gestacional)

ii. Clínicos

- Microcrania identificada ao nascimento e durante o acompanhamento: presente, ausente, (valor numérico do PC, em cm, abaixo do percentil 10 da curva de crescimento do PC)
- Macrocrania identificada ao nascimento e durante o acompanhamento: presente, ausente (valor numérico do PC, em cm, acima do percentil 90 da curva de crescimento do PC).
- Estrabismo identificado ao nascimento e durante o acompanhamento: presente ou ausente

- Icterícia identificada ao nascimento e durante o acompanhamento: presente ou ausente
- Petéquias identificada ao nascimento e durante o acompanhamento: presente ou ausente
- Hepatomegalia identificada ao nascimento e durante o acompanhamento: ausente ou presente (medida do fígado abaixo do rebordo costal maior que 3 cm)
- Esplenomegalia identificada ao nascimento e durante o seguimento: ausente ou presente (medida do baço, em cm, palpável no rebordo costal esquerdo) ao nascimento e durante o acompanhamento
- Coriorretinite identificada ao nascimento e durante o acompanhamento: presente ou ausente.

iii. Laboratoriais

- Imunoglobulina G (IgG) avaliados por testes sorológicos de Hemaglutinação (HI) ou Enzime Linked Immunosorbent–Assay (ELISA) ao nascimento e durante o acompanhamento: valores dados em títulos ou índices. O teste de HI tem sensibilidade e especificidade de cerca de 80%. O teste de ELISA tem alta sensibilidade e especificidade (acima de 90%).
- Imunoglobulina M (IgM) avaliados por testes sorológicos (ELISA) ao nascimento e durante o acompanhamento. Valores dados em índices.
- Ambos os testes são padronizados pela SES-DF e a escolha do método baseia-se na disponibilidade no laboratório de Regional de Saúde à época da solicitação.
- Anemia: avaliada ao nascer: ausente ou presente (valores de hematócrito e hemoglobina abaixo dos valores de referência para a idade).
- Eosinofilia: avaliada ao nascer: ausente ou presente (valores dos eosinófilos acima de 4%).
- Hiperproteinemia no LCR: presente ou ausente (valores de proteína acima de 1g/dl)
- Calcificações intracranianas: presença ou ausência e localização
- Dilatação ventricular: presença ou ausência.
- Hiperecogenicidade: presença ou ausência.

4.5.2 Dados referentes à mãe:

i. História obstétrica:

- a) número de gestações: valor numérico absoluto
- b) número de abortamentos: valor numérico absoluto
- c) número de natimortos: valor numérico absoluto
- d) tipos de parto: vaginal ou cesariana

ii. Exames complementares realizados no pré-natal

- Imunoglobulina G (IgG) avaliados por testes sorológicos de HI ou ELISA valores dados em títulos ou índices. O teste de HI tem sensibilidade e especificidade de cerca de 80%. O teste de ELISA alta sensibilidade e especificidade (acima de 90%).
- Imunoglobulina M (IgM) avaliados por testes sorológicos (ELISA) ao nascimento e durante o acompanhamento. Valores dados em índices.-

As variáveis a seguir foram estudadas para descrição do perfil da população: peso de nascimento, em gramas, categorizado em: baixo peso se abaixo de 2500 gramas e normal se igual ou maior que 2500 gramas; estatura do nascimento, em centímetros; perímetro cefálico do nascimento, em centímetros; índice de Apgar: baseado na avaliação clínica do recém-nascido no primeiro e quinto minutos de vida; plaquetopenia; neutropenia; aumento de celularidade do LCR; alteração de parênquima cerebral: presença ou ausência e afinidade dos anticorpos anti-toxoplasma ao antígeno medidos pelo teste de avidéz.

4.6 Acompanhamento ambulatorial das crianças para definição diagnóstica na rotina do serviço de saúde (HRAS):

As crianças suspeitas de infecção pelo toxoplasma são acompanhadas bimestralmente pelo serviço de infectologia pediátrica. Na primeira consulta são anotados, no prontuário da criança, dados da história clínica e transcritos dados obtidos do: i) Cartão da Criança: dados demográficos, primeiro exame físico e exames

complementares realizados nos primeiros dias de vida; ii) Cartão da Gestante: resultados de exames complementares e tratamento recebido.

Nas consultas posteriores, são anotados dados sobre aparecimento de sintomas relatados pela mãe e de sinais de toxoplasmose congênita presentes ao exame físico, além de resultados de exames complementares solicitados.

Os exames complementares realizados durante o acompanhamento da criança são os testes sorológicos, hemograma completo e tomografia computadorizada de crânio.

São realizados exames de fundo de olho (fundoscopia) trimestralmente pela equipe de oftalmologia do HRAS, durante o período de acompanhamento do caso.

O tratamento é iniciado nas crianças cujas mães são classificadas como casos comprovados ou prováveis de toxoplasmose aguda na gestação. O tratamento que já havia sido iniciado antes da primeira consulta no ambulatório de Infectologia Pediátrica é suspenso quando a criança atinge 2 meses e permaneça assintomática, sem alteração à fundoscopia, com títulos de IgM negativos e de IgG descendentes. Do contrário, o tratamento é mantido por 12 meses.

Caso seja confirmado o diagnóstico de toxoplasmose congênita, a criança é acompanhada no ambulatório especializado por toda vida. Quando o caso é descartado, a criança recebe alta para acompanhamento em Unidade Básica de Saúde, com resumo clínico por escrito do acompanhamento.

4.7. Procedimento de análise de dados

Análise do estudo caso-controle.

Foi criada uma máscara de dados no programa Surveywi com os campos referentes aos dados a serem analisados, citados anteriormente (ANEXO I).

Os dados foram digitados pelo pesquisador e analisados pelo software SPSS 13 e calculadas as medidas de associação (OR) .

4.8 Considerações éticas:

Os dados incluídos no estudo foram exclusivamente dados secundários. Os procedimentos do estudo não causaram risco ou constrangimento aos pacientes e não comprometeram o acompanhamento clínico, nem restringiram à realização de exames complementares ou tratamento dos pacientes. O protocolo de pesquisa 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 FEPECS, sendo aprovado pelo mesmo. Os resultados dessa pesquisa serão amplamente divulgados após sua conclusão.

5. RESULTADOS:

No presente estudo foram elegíveis 422 crianças, das quais 32 não tiveram seu desfecho aferido - principalmente por perda durante o acompanhamento - 39 foram identificados como casos novos de TC e 351 controles.

Como esperado, dentre os sinais clínicos analisados, TC apresentou associação forte e estatisticamente significativa com coriorretinite (OR=214,96; Tabela 1). Outros sinais clínicos que também apresentaram associação forte com TC e significância estatística, foram: microcrania (OR= 75,69), calcificação (OR= 52,58), estrabismo (OR= 31,36), hepatomegalia (OR= 20,62), dilatação ventricular (OR= 17,92), esplenomegalia (OR=10,63), palidez (OR= 9,12), prematuridade (OR= 3,32) e pequeno para idade gestacional (PIG; OR= 2,89).

Um percentual de 23,1% das crianças com TC apresentaram baixo peso ao nascer em contraste com apenas 12,0%, porém essa associação não foi estatisticamente significativa (OR= 2,21; IC 95%: 0,98–4,97). Importante destacar que outros sinais clínicos pesquisadas neste estudo - atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, macrocrania, icterícia, petéquias e convulsões - estavam presentes apenas entre os casos o que impede o cálculo da medida de associação, indicando, porém, forte relação com a TC.

TABELA 1: Associação entre os sinais clínicos até os 3 meses de vida e confirmação do diagnóstico de toxoplasmose congênita nos primeiros 12 meses de vida – Hospital Regional da Asa Sul (HRAS), 1998-2008.

| Variável | Casos | | Controles | | OR | (IC 95%) | |
|-----------------------|-------|--------------|---------------|---------------|--------|----------|---------|
| | N | % | N | % | | LI | LS |
| Prematuridade | | | | | | | |
| | Sim | 10 25,6% | 33 9,4% | 33 9,4% | 3,32 | 1,49 | 7,42 |
| | Não | 29 74,4% | 318 90,6% | 318 90,6% | | | |
| PIG | | | | | | | |
| | Sim | 9 23,1% | 33 9,4% | 33 9,4% | 2,89 | 1,26 | 6,61 |
| | Não | 30 76,9% | 318 90,6% | 318 90,6% | | | |
| Baixo peso | | | | | | | |
| | Sim | 9 23,1% | 42 12,0% | 42 12,0% | 2,21 | 0,98 | 4,97 |
| | Não | 30 76,9% | 309 88,0% | 309 88,0% | | | |
| Microcrania | | | | | | | |
| | Sim | 7 17,9% | 1 0,3% | 1 0,3% | 75,69 | 9,03 | 634,58 |
| | Não | 32 82,1% | 346 99,7% | 346 99,7% | | | |
| Estrabismo | | | | | | | |
| | Sim | 6 15,4% | 2 0,6% | 2 0,6% | 31,36 | 6,09 | 161,63 |
| | Não | 33 84,6% | 345 99,4% | 345 99,4% | | | |
| Hepatomegalia | | | | | | | |
| | Sim | 9 23,1% | 5 1,4% | 5 1,4% | 20,52 | 6,46 | 65,14 |
| | Não | 30 76,9% | 342 98,6% | 342 98,6% | | | |
| Esplenomegalia | | | | | | | |
| | Sim | 7 17,9% | 7 2,0% | 7 2,0% | 10,63 | 3,51 | 32,19 |
| | Não | 32 82,1% | 340 98,0% | 340 98,0% | | | |
| Palidez | | | | | | | |
| | Sim | 14 38,9% | 12 6,5% | 12 6,5% | 9,12 | 3,75 | 22,20 |
| | Não | 22 61,1% | 172 93,5% | 172 93,5% | | | |
| Coriorretinite | | | | | | | |
| | Sim | 23 63,9% | 2 0,8% | 2 0,8% | 214,96 | 45,68 | 1011,66 |
| | Não | 13 36,1% | 243 99,2% | 243 99,2% | | | |
| Calcificação | | | | | | | |
| | Sim | 14 48,28% | 3 1,74% | 3 1,74% | 52,58 | 13,57 | 203,66 |
| | Não | 15 51,72% | 169 98,26% | 169 98,26% | | | |
| Dilatação ventricular | | | | | | | |
| | Sim | 7 24,14% | 3 1,74% | 3 1,74% | 17,92 | 4,32 | 74,42 |
| | Não | 22 75,86% | 169 98,26% | 169 98,26% | | | |

OR: Odds ratio (razão de chances); LI=Límite inferior; LS=Límite superior do Intervalos de Confiança de 95% (IC 95%).

Quanto aos exames laboratoriais complementares foram analisados a hiperproteinorraquia, hipercelularidade, anemia, neutropenia e eosinofilia nos primeiros 3 meses de vida (Tabela 2). Comparados aos controles, os casos tiveram mais chance ($p < 0,05$) de apresentarem hiperproteinorraquia (OR=5,59), anemia (OR=7,36) e eosinofilia (OR=6,31). Casos de TC também apresentaram maior chance de apresentar hipercelularidade no líquido (OR=9,21; IC 95%: 0,56-150,25) e neutropenia (OR=1,87; IC 95%: 0,52-6,76) no hemograma completo, do que os controles, porém essa associação não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$). A associação entre a presença de plaquetopenia e TC não pode ser aferida pois apenas os pacientes casos apresentaram tal manifestação.

TABELA 2. Associação entre resultados de exames laboratoriais e confirmação do diagnóstico de toxoplasmose congênita nos primeiros 12 meses de vida – Hospital Regional da Asa Sul (HRAS), 1998-2008.

| Variável | Casos | | Controles | | OR | (IC 95%) | | |
|-----------------------------|-------|-------|-----------|-------|------|----------|--------|--|
| | n | % | N | % | | LI | LS | |
| Hiperproteinorraquia | | | | | | | | |
| (Líquor) | | | | | | | | |
| Sim | 5 | 12,8% | 9 | 2,6% | 5,59 | 1,77 | 17,62 | |
| Não | 34 | 87,2% | 342 | 97,4% | | | | |
| Hipercelularidade | | | | | | | | |
| (Líquor) | | | | | | | | |
| Sim | 1 | 2,6% | 1 | 0,3% | 9,21 | 0,56 | 150,25 | |
| Não | 38 | 97,4% | 350 | 99,7% | | | | |
| Anemia (HC) | | | | | | | | |
| Sim | 12 | 30,8% | 20 | 5,7% | 7,36 | 3,25 | 16,64 | |
| Não | 27 | 69,2% | 331 | 94,3% | | | | |
| Neutropenia (HC) | | | | | | | | |
| Sim | 3 | 7,7% | 15 | 4,3% | 1,87 | 0,52 | 6,76 | |
| Não | 36 | 92,3% | 336 | 95,7% | | | | |
| Eosinofilia (HC) | | | | | | | | |
| Sim | 5 | 12,8% | 8 | 2,3% | 6,31 | 1,95 | 20,35 | |
| Não | 34 | 87,2% | 343 | 97,7% | | | | |

OR: Odds ratio (razão de chances); LI=Limite inferior; LS=Limite superior do Intervalos de Confiança de 95% (IC 95%). HC= Hemograma completo.

6. DISCUSSÃO:

A identificação de sinais clínicos e laboratoriais associados a confirmação de toxoplasmose congênita nos primeiros 12 meses de vida são de grande importância para o diagnóstico e tratamento precoces e prevenção das graves seqüelas da doença.

A fortaleza do presente estudo consiste no fato de que os dados foram pesquisados em todos os pacientes acompanhados, referentes ao período que antecedia a confirmação diagnóstica e comparados entre um grupo de casos de toxoplasmose congênita e um grupo controle. Essa abordagem permitiu minimizar o viés de aferição na avaliação da associação entre presença desses sinais clínicos e laboratoriais e toxoplasmose congênita. Além disso, são desconhecidos estudos de caso-controle que abordem os sinais clínicos e laboratoriais de aparecimento nos 3 primeiros meses de vida.

O presente estudo identificou fortes associações entre toxoplasmose congênita e diferentes sinais clínicos identificados até os 3 meses de vida da criança, que, em ordem decrescente de força de associação foram: coriorretinite (OR= 214,96), microcrania (OR= 75,69), calcificações intra-cranianas (OR=52,58), estrabismo (OR= 31,36), hepatomegalia (OR= 20,62), esplenomegalia (OR= 10,63), dilatação ventricular (OR= 17,92) e palidez. (OR= 9,12). As variáveis prematuridade e PIG apresentaram associação positiva com a toxoplasmose congênita, o mesmo não ocorrendo para baixo peso ao nascer.

Em vários estudos, a prematuridade é descrita como presente em alto percentual (25 a 50%) das crianças com toxoplasmose congênita.^{1,21} No presente estudo, 25,6% dos casos apresentou essa característica, o que contrasta com apenas 9,4% dos controles. A prematuridade resulta da infecção placentária pelo toxoplasma e por interrupção da gestação por sofrimento fetal agudo. Essa associação depende da avaliação dessas variáveis em novo estudo. Os sinais de atraso no desenvolvimento, macrocrania, convulsões, icterícia e petéquias ocorreram apenas entre os casos, sendo considerados características muito específicas de toxoplasmose congênita e foram associados, nesses estudos, com as formas graves da doença (neurológica e generalizada). Remington et al, encontraram, entre um grupo de pacientes assintomáticos ao nascer, atraso no desenvolvimento, microcrania, calcificações intracranianas, coriorretinite, icterícia, como os sinais clínicos mais frequentes

durante o primeiro ano de vida.¹ O estudo de Andrade et al, realizado em Minas Gerais, identificou associação de toxoplasmose congênita com prematuridade, alterações liquóricas e elevações de IgM sérica, sendo que achados de palidez, hepatomegalia e esplenomegalia não tiveram significância.²²

A toxoplasmose congênita é uma das principais causas de coriorretinite. A ocorrência de coriorretinite é referida na literatura como o marcador mais importante da doença.^{1,23} Nas formas neurológicas, a coriorretinite está presente em 85% dos casos. Na forma sub-clínica, a coriorretinite pode ser o único marcador da doença e pode estar presente em até 40% das crianças assintomáticas ao nascer. Em qualquer uma das formas, 85% dos pacientes com toxoplasmose congênita desenvolverão coriorretinite durante a infância e adolescência.^{1,22,24,25} Esses achados justificam a realização de fundoscopia em todos os pacientes considerados suspeitos de toxoplasmose congênita, além de acompanhamento ocular durante toda a vida, nos casos confirmados.

Achados como calcificações intracranianas e dilatação ventricular são referidos como marcadores importantes da doença, dado confirmado no nosso estudo. Quando esses sinais são identificados ao nascimento, bem como microcrania ou macrocrania, considera-se quadro de pior prognóstico. Patel et al referem que a presença de calcificações não é sinal indicativo de alterações neurológicas e que pode haver diminuição das mesmas após tratamento.

A identificação desses sinais é feita com radiografia de crânio e a ultrassonografia nos casos suspeitos e pela tomografia computadorizada de crânio nos casos confirmados.²⁵

Nesse estudo o estrabismo diagnosticado nos primeiros 3 meses de vida também foi identificado, e associado à toxoplasmose congênita. Esse achado reforça a idéia de que deve-se estar atento ao estrabismo como um sinal de doença nos casos suspeitos e não devendo ser interpretada, apenas, como um sinal fisiológico dos primeiros 6 meses de vida.

A presença de hepatomegalia, esplenomegalia e palidez foram identificadas como marcadores da forma generalizada da doença e são considerados inespecíficos

para toxoplasmose congênita, pois podem estar presentes em várias doenças infecciosas congênitas. Mas, esses achados devem ser considerados como marcadores nos casos suspeitos de toxoplasmose congênita, dadas as fortes associações com os casos confirmados de toxoplasmose congênita identificadas nesse estudo.

De acordo com as normas do Manual de Toxoplasmose Congênita da SES-DF a realização de punção lombar para o estudo do líquido céfalo-raquídeo (LCR) foi solicitada em todas as crianças consideradas casos suspeitos. Questiona-se, por vezes, a necessidade da realização desse procedimento, considerado invasivo, necessidade essa, confirmada no presente estudo pela associação de hiperproteino-raquia aos casos (OR= 5,59).²⁵

Plaquetopenia esteve presente apenas entre os casos, estando associada às formas generalizadas da doença.

Embora achados de anemia e eosinofilia ao hemograma sejam considerados pouco específicos, os casos apresentaram 7,36 vezes mais chance de anemia e 6,31 vezes mais chance de eosinofilia do que os controles. Esses achados podem auxiliar no diagnóstico precoce de toxoplasmose congênita, considerando-se a facilidade de realização dos exames para sua identificação.

Em países de alta incidência e prevalência da toxoplasmose, como o Brasil, são adotadas medidas de rotina, tais como triagem sorológica e tratamento fetal e neonatal, visando o diagnóstico e tratamento precoces.^{25,26,27,28,29}

Embora a realização dos testes sorológicos seja recomendada durante o pré-natal no serviço público, existe uma grande dificuldade na realização e interpretação dos mesmos, gerando incertezas no diagnóstico materno e fetal e, por vezes, acompanhamentos e tratamentos desnecessários.^{28,29} A confirmação diagnóstica é, então, postergada para o período pós-natal, durante um longo acompanhamento ambulatorial. Essa situação é exemplificada por esse estudo, dado o acompanhamento de 390 crianças suspeitas de TC encaminhadas ao ambulatório, dos quais 351 crianças tiveram seu diagnóstico descartado. Mesmo nos casos confirmados, que foram considerados assintomáticos ao nascer, há dúvidas entre a ausência de sinais ou a dificuldade de identificá-los precocemente.

7. CONCLUSÃO:

Conclui-se que o conhecimento de sinais clínicos precoces e a associação de cada um deles com a presença de toxoplasmose congênita pode auxiliar para o diagnóstico precoce e pode contribuir para evitar o tratamento tardio, ampliando as chances de prevenção das graves seqüelas da doença.

8. REFÊRENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Remington JS, Klein J. Infectious Diseases of the fetus and Newborn Infant. (Toxoplasmosis), 5th ed. Philadelphia; 2006.
2. Kaniak CE. Toxoplasmose Congênita: estudo da forma inaparente em Brasília–DF. [Mestre] Brasília: Universidade de Brasília, 1991.
3. Vogel N, Kirisitis M, Michael E, et al. Congenital Toxoplasmosis Transmitted from an Immunologically Competent Mother Infected Before Conception. *Clin Infect Dis.* 1996; 23:1055-60.
4. Caiaffa WT, Chiari CA, Figueiredo ARP, et al: Toxoplasmosis and Mental Retardation – Report of Case Control Study. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 1993; 88: 253-261.
5. Boyer KM, Holfels E, Roizen N, et al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192:564-71.
6. Ferreira A, Ávila S. Diagnóstico Laboratorial das Principais Doenças Infecciosas e auto-Imunes. 2^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
7. Roman E, Zamir CS, Rilkis I, Bem-David H. Congenital toxoplasmosis-prenatal aspects of *Toxoplasma gondii* infection. *Reproductive Toxicology* 2006; 21: 458-472.
8. Tonelli E. Doenças Infecciosas na Infância. Rio de Janeiro: Medsi; 1987.
9. The Epidemiology of Toxoplasmose [Editorial]. *The Lancet.* 1981.
10. Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal; Departamento de Saúde Pública. Manual de Toxoplasmose Gestacional e Congênita, 2000. Brasília (Distrito Federal); 2000.
11. Silveira C, Ferreira R, Muccioli C. Toxoplasmosis Transmitted to a Newborn From the Mother Infected 20 Years Earlier. *Am J Ophthalmol.* 2003; 136: 370-371.

12. Mombrò M, Perathoner C, Leone A, et al. Congenital toxoplasmosis: assessment of risk to newborns in confirmed and uncertain maternal infection. *Eur J Pediatr.* 2003; 162: 703-706.
13. Armstrong L, Isaacs D, Evans N. Severe toxoplasmosis after third trimester maternal infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23: 968-969.
14. 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: 93-98.
15. Gras L, Wallon M, Pollak A, et al. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: A cohort study in 13 European centres. *Acta Pediatr.* 2005; 94: 1721-1731.
16. Nogueira AA, Bettiol H, Duarte G, et al. Toxoplasmose congênita – diagnóstico e tratamento durante a gravidez. *Revista Medicina Ribeirão Preto.* Ribeirão Preto. 1990; 23: 265-268.
17. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: A multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:410-5.
18. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA. Management of toxoplasmosis drugs. 1994;48:179-188.
19. Patel D, Holfels E, Vogel N, et al. Resolution of intracranial calcifications in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Radiology,* 1996;199:433-440.
20. Elsheika HM. Congenital toxoplasmosis: Priorities for further health promotion action. *Public Health* 2008; 122:335-353.
21. Freeman K, Oakley L, Pollak A, et al. Association between congenital toxoplasmosis and preterm birth, low birthweight and small for gestational age birth. *Int J Obstet Gynecol.* 2005; 112:31-37.

22. Andrade GM, Carvalho AL, Carvalho IR, et al. Toxoplasmose congênita - orientação prática sobre prevenção e tratamento. Rev Med Minas Gerais. 2004; 14: 85-91.
23. 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.
24. Douche C, Benabdesselam A, Mokhtari F, et al. Value of prevention of congenital toxoplasmosis. J Fr Ophtalmol. 1996;19:330-4.
25. SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL. Toxoplasmose Gestacional e Congênita. SES-DF 1998.
26. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman, NICE, October 2003:<http://www.nice.org.uk/pdf/CG6ANCNICEguideline.pdf>
27. CARTA AO EDITOR – Long-term follow- up of patients with congenital ocular toxoplasmosis. N Eng J Med.1996;334:993-994
28. Rudin C, Boubaker K, Raeber PA, et al. Toxoplasmosis during pregnancy and infancy. Swiss Med Wkly. 2008;138:1-8.
29. Caiaffa WT, Chiari CA, Figueiredo ARP, et al. Toxoplasmosis and Mental Retardation – Report of Case Control Study. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 1993; 88: 253-261.

9. ANEXOS:**ANEXO I – VARIÁVEIS PESQUISADAS****1. Dados referentes à criança:****i. Demográficos:**

Data da primeira consulta: __/__/____

Idade na primeira consulta (ingresso): __ meses __ dias

Sexo: masculino femininoClassificação da Idade Gestacional: Termo Pré-termo Pós-termoClassificação do Peso x Idade Gestacional: AIG PIG GIGBaixo peso: Sim NãoDados do nascimento: Peso: _____ g Estatura: ____ cm Perímetro cefálico: ____
cm

Apgar: ____ 1º minuto ____ 5º minuto

ii. Clínicos:Macrocrania: Sim NãoMicrocrania: Sim NãoAtraso no desenvolvimento neuropsicomotor: Sim NãoEstrabismo: Sim NãoIcterícia: Sim NãoHepatomegalia: Sim NãoEsplenomegalia : Sim Não

Anemia: Sim Não

Petéquias: Sim Não

Convulsões: Sim Não

Coriorretinite: Sim Não

iii. Laboratoriais:

Sorologias do paciente:

A nascer: IgG: _____ IgM: _____

1 mês: IgG: _____ IgM: _____

2 meses: IgG: _____ IgM: _____

3 meses: IgG: _____ IgM: _____

Análise do liquor ao nascer:

Hiperproteinorraquia: Sim Não

Hipercelularidade: Sim Não

Hemograma Completo:

Anemia: Sim Não

Neutropenia: Sim Não

Plaquetopenia: Sim Não

Eosinofilia: Sim Não

Exames de imagem (ao nascer e aos 3 meses de idade):

Ecografia transfontanela:

Calcificação Dilatação Hiperecogenicidade Normal Não realizada

Raio X de crânio:

Calcificação Dilatação Hiperdensidade Normal Não realizada

Tomografia computadorizada de crânio:

Calcificação Dilatação Hiperecogenicidade Normal Não realizada

iv. Tratamento no período fetal:

Sim Não Idade gestacional de início do tratamento: ____ (meses)

Duração do tratamento: ____ meses

v. Tratamento pós-natal:

Sim Não Idade de início do tratamento : ____ (meses)

Duração do tratamento: ____ (meses)

2. Dados maternos:

i. História Obstétrica:

Idade materna: ____ anos

Gesta: ____ Para: _____ Aborto: _____ Cesárea: _____

Número de consultas pré-natal : < 6 ≥ 6

Ingestão de carne crua ou malpassada durante a gestação: Sim Não

Ingestão de verduras crua durante a gestação: Sim Não

Contato com gatos durane a gestação: Sim Não

Sorologias maternas no pré-natal:

1° trimestre: IgG: ____ IgM: ____

2° trimestre: IgG: ____ IgM: ____

3° trimestre: IgG: ____ IgM: ____

Parto: IgG: ____ IgM: ____

