

**Secretaria de Estado de Saúde do Governo do Distrito Federal
Hospital Regional da Asa Sul (HRAS)
Programa de Residência Médica em Pediatria**

Mychelle Barros Vieira

**TOXOPLASMOSE CONGÊNITA- RELATO DE UM CASO
ATÍPICO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.**

Brasília,DF

2008

www.paulomargotto.com.br

Mychelle Barros Vieira

**TOXOPLASMOSE CONGÊNITA- RELATO DE UM CASO ATÍPICO E
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.**

Monografia apresentada ao Supervisor do Programa de Residência Médica em Pediatria da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Pediatria sob a orientação da preceptora Dra. Liú Campello

Brasília,DF

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
FEPECS

VIEIRA, Mychelle Barros

Relato de um paciente acompanhado no Ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Regional da Asa Sul de Brasília – DF. /Mychelle Barros Vieira – 2008. 41 f: II

Toxoplasmose Congênita(Especialista em Pediatria) – Secretaria de Saúde do Distrito Federal Hospital Regional da Asa Sul, 2008

“Orientação da Dra.Liú Campello”

1.Toxoplasmose Congênita 2.Relato de Caso 3. DraLiúCampello

CDU: 612

Mychelle Barros Vieira

TOXOPLASMOSE CONGÊNITA- RELATO DE UM CASO ATÍPICO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

Monografia apresentada ao Supervisor do Programa de Residência Médica em Pediatria da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Pediatria sob a orientação da preceptora Dra. Liú Campello.

Data de aprovação: ____/____/____

Nome e assinatura do preceptor/orientador

Nome e assinatura do membro que representa a comunidade

Nome e assinatura do 3º membro da Banca Examinadora

Brasília,DF

2008

AGRADECIMENTOS

Aos profissionais de saúde do Hospital Regional da Asa Sul, pela paciência, compreensão e dedicação que demonstraram nestes dois anos de residência médica.

Em especial a equipe de staffs e preceptores, que sempre estavam dispostos a nos ajudar nas infinitas dúvidas e medos. Hoje o pouco que sabemos, com certeza agradecemos boa porcentagem a eles. À equipe, em especial do Pronto-Socorro, onde se concentra boa parte do nosso aprendizado e que particularmente me identifico.

Ao Dr. Jefferson e Dr. Eduardo por ajudar na formatação do meu trabalho e pela paciência que tiveram.

À Dra. Liú Campello pela sua didática maravilhosa, pelo seu ambulatório onde muito aprendemos e pela sua enorme paciência e carinho em todos os momentos de sua orientação neste trabalho.

À Deus que é razão disso tudo.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Socorro e Raimundo Vieira e às minhas irmãs, Michela, Marilângela e Micheline, que apesar da distância sempre me apoiaram e me incentivaram desde o início da faculdade e agora num momento tanto quanto especial que é concluir minha residência médica.

Aos meus colegas de residência, meus companheiros de plantões, das noites mal dormidas e do estress da sala de reanimação, sei que hoje além de colegas de profissão tenho também excelentes amigos.

Aos pacientes, em especial os nossos da pediatria, que podemos dizer que são seres abençoados por Deus, que num simples gesto conseguem demonstrar sua dor, seu sofrimento e o melhor de tudo seu sorriso cativante.

À Deus que com certeza é a razão disso tudo.

É melhor tentar e falhar,

que preocupar-se e ver a vida passar;

é melhor tentar, ainda que em vão,

que sentar-se fazendo nada até o final.

Eu prefiro na chuva caminhar,

que em dias tristes em casa me esconder.

Prefiro ser feliz, embora louco,

que em conformidade viver ..."

Martin Luther King

RESUMO

Introdução: A toxoplasmose congênita é uma infecção causada pelo protozoário, *Toxoplasma gondii* (*T.gondii*), geralmente assintomática e auto-limitada, podendo causar graves sequelas ao concepto (retardo mental e coriorretinite) quando adquirida pela gestante. A maioria (80%) dos recém-nascidos (RN) infectados são assintomáticos ao nascer sendo necessário acompanhamento ambulatorial (clínico e sorológico) para que se faça a confirmação diagnóstica. Na maioria dos casos, a observação da evolução dos anticorpos IgG permite a confirmação ou a exclusão de um caso de toxoplasmose congênita.

Os lactentes infectados e assintomáticos ao nascer apresentam sinais ou sintomas aos dois meses de vida e valores de anticorpos IgG estáveis ou ascendentes ao longo do acompanhamento e que permanecem positivos após um ano de idade.

O paciente do estudo era um caso de toxoplasmose congênita assintomático que ao nascer os anticorpos da classe IgG foram decrescentes durante os primeiros meses e que ascenderam posteriormente dificultando o diagnóstico precoce da infecção.

O diagnóstico e o tratamento precoces são importantes por diminuírem a chance de sequelas nas crianças infectadas que adquiriram toxoplasmose congenitamente.

Objetivo: Relatar um caso de toxoplasmose congênita de evolução sorológica atípica, acompanhado no ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Regional da Asa Sul e apresentar uma revisão sobre toxoplasmose congênita.

Metodologia: Foi realizado um estudo do tipo relato de caso no qual será apresentado um paciente com toxoplasmose congênita com evolução sorológica atípica, acompanhado no ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Regional da Asa Sul (HRAS) no ano de 2007. Os dados do estudo foram coletados de prontuário médico. A revisão bibliográfica teve como base de dados Scielo e Medline.

Discussão: O diagnóstico da toxoplasmose congênita baseia-se, em grande parte, nos resultados de testes sorológicos. As crianças que apresentam anticorpos da classe IgG ao nascer e não estão infectadas, mostram uma curva descendente até a negativação. As crianças que estão infectadas têm seus anticorpos ascendendo ao longo do acompanhamento, os quais permanecem positivos. O paciente estudado apresentou-se assintomático com resultados de anticorpos da classe IgG descendentes até os cinco meses de vida, comportando-se como paciente não infectado. Porém, os anticorpos mostraram curva ascendente após os cinco meses e permaneceram positivos após um ano de vida, confirmando-se o diagnóstico de toxoplasmose congênita. A explicação para esse perfil sorológico pode ser: 1. Infecção adquirida no fim da gestação resultando em produção de anticorpos tardia, 2. Produção de anticorpos dificultada pelo uso de medicação anti-toxoplásmica na gestação.

Conclusão: O acompanhamento das crianças com suspeita de toxoplasmose congênita deve ser feito até que os anticorpos da classe IgG estejam negativos para que se possa descartar a doença com segurança. A curva descendente de anticorpos não exclui o diagnóstico de toxoplasmose congênita.

ABSTRACT

Introduction: Congenital toxoplasmosis is an infection caused by a protozoan, *Toxoplasma gondii*, usually asymptomatic and self-limited that can cause serious consequences to the concept (mental retardation and chorioretinitis) when acquired by pregnant women. Most of the infected newborns (NB) are asymptomatic at birth (80%) and ambulatory monitoring (clinical and serological) is needed to confirm diagnosis. In most cases, the observation of IgG antibodies development allows confirmation or exclusion of a congenital toxoplasmosis case.

Infected and asymptomatic newborns show signs or symptoms at 2 months of age and values of IgG antibodies stable or upward while monitoring and that remains positive after one year of age.

The patient in study was a case of congenital asymptomatic toxoplasmosis that IgG class antibodies had been decreasing since birth until the first months and after increased hindering early diagnosis of infection.

The early diagnosis and treatment are important to reduce the chance of injuries in infected child who acquired congenital toxoplasmosis infection.

Purpose: Report an atypical serological development of a congenital toxoplasmosis case, together Pediatric Infectious Diseases Clinic of the Hospital Regional da Asa Sul (HRAS) and make a review about congenital toxoplasmosis.

Methodology: This is a case report that studied a congenital toxoplasmosis's patient with atypical development serological together the Pediatric Infectious Diseases Clinic of the HRAS in 2007. The study data were collected from medical records. The bibliographic review was based on Scielo and Medline data basis.

Discussion: The diagnosis of congenital toxoplasmosis is based largely on the results of serological tests. Children who have IgG class antibodies at birth and are not infected, show a downward trend until negativity. Children who are infected have their antibodies rising while monitoring, which remained positive. The patient studied showed asymptomatic with the results of IgG class antibodies descending until 5 months of age, like an uninfected patient. However, the antibodies showed upward trend after 5 months and remained positive after one year of life, confirming the diagnosis of congenital toxoplasmosis. The explanation for this profile serological can be: i. Infection acquired at the end of pregnancy resulting in delayed production of antibodies; ii. Antibodies production is hampered by use of anti-toxoplasmic medication during pregnancy.

Conclusion: The monitoring of children with congenital toxoplasmosis suspicion should be done until the IgG class antibodies are negative so it may be possible to discard the disease safely. The decreasing curve of antibodies does not exclude the congenital toxoplasmosis diagnosis.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	5
3	RELATO DE CASO.....	6
4	COMENTÁRIO DO CASO	9
5	REVISÃO DA LITERATURA.....	10
5.1	HISTÓRICO	10
5.2	EPIDEMIOLOGIA	10
5.3	AGENTE ETIOLÓGICO	11
5.4	RESERVATÓRIO	12
5.5	TRANSMISSÃO.....	12
5.6	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	13
5.7	DIAGNÓSTICO	16
5.7.1	NA POPULAÇÃO GERAL	17
5.7.2	NA GESTANTE	19
5.7.3	FETAL	20
5.7.4	APÓS O NASCIMENTO	21
5.8	TRATAMENTO	22
5.8.1	NA GESTANTE	22
5.8.2	NO RECEM- NASCIDO	23
5.9	EFEITOS COLATERAIS	24
5.10	SEGUIMENTO	25
5.11	PREVENÇÃO	25
5.12	NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA	26
6	CONCLUSÃO	26
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

1. INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma infecção causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii* (*T.gondii*) sendo uma das infecções mais comuns em humanos. Estudos mostram que a distribuição é universal, sendo que a incidência de soropositividade aumenta com a idade em todas as populações. A prevalência varia em diferentes regiões do mundo sendo que, no Brasil é de 50% a 80%.

No Brasil estima-se uma prevalência de soropositividade para toxoplasmose de 60 a 75% entre mulheres em idade fértil. Durante a gestação, espera-se que ocorra incidência de soroconversão 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 Brasil ; 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 anos.

As maneiras mais frequentes de se adquirir a doença são: 1. ingestão de carne crua ou mal-passada, leite não pasteurizado e ovo cru contaminadas por cistos do *T. gondii* (que contém os bradizoítos) 2. ingestão de frutas, verduras e água contaminadas por oocistos (que contém os esporozoítos) do parasita, liberados pelas fezes dos gatos; 3. transmissão transplacentária do parasita para o feto que se faz na forma de taquizoíto e é denominada transmissão vertical (TV).

A forma de transmissão de maior importância clínica é a vertical, isto é, da mãe para o feto, devidos aos graves danos observados na forma congênita da toxoplasmose.

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 gastro-intestinal de animais e humanos.

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: quanto mais próximo à concepção a gestante é infectada, menor é a chance de transmissão vertical, porém as formas clínicas são mais graves.

Pelo fato de cerca de 80% das crianças infectadas serem assintomáticas ao nascer, o diagnóstico baseia-se em exames complementares no período fetal e pós-natal.

Para o diagnóstico fetal, podem ser realizados testes sorológicos na gestante, cordocentese para exame direto do parasita, teste de PCR (Polimerase Chain Reaction) no líquido amniótico e ultrassonografia. 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.

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.

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 subclínica. As formas (3) e (4) são as formas mais comuns de apresentação da doença.

A doença neonatal e pós-natal manifesta-se na forma generalizada, neurológica ou ambas com presença de coriorretinite, convulsões e calcificações intra-cranianas e menos frequentes, hidrocefalia e microcefalia. A forma generalizada manifesta-se, em geral, nos primeiros dois 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 coriorretinite durante a infância e adolescência e 40% apresentarão seqüela neurológica

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; exames complementares, como testes sorológicos, hemograma completo, estudo do LCR , ultrassonografia e tomografia de crânio devem ser realizados.

Nos casos de suspeita de toxoplasmose congênita em lactentes cujas mães tiveram doença aguda na gestação, faz-se o tratamento com drogas antitoxoplásmicas desde a fase fetal (drogas administradas à gestante) e durante os dois primeiros meses de vida. Os testes sorológicos são feitos no primeiro dia de vida do recém-nascido, aos 30 dias, aos 3, 5 e 12 meses . Considera-se caso confirmado de toxoplasmose, os lactentes cujos anticorpos da classe IgM sejam positivos, e ou, os da classe IgG sejam ascendentes. Descarta-se a hipótese de toxoplasmose congênita nos lactentes assintomáticos, sem anticorpos IgM e com valores de IgG descendentes, até a negatificação. Nos casos em que não houve infecção (descartados), temos os resultados de IgG descendentes desde o nascimento, 50% negatificação aos 5 meses de vida, 80% aos 8 meses e 100% aos 12 meses.

Quanto ao tratamento, deverá ser iniciado, idealmente no período fetal, diminuindo, assim, a ocorrência das graves seqüelas (neurológicas e oculares) causadas pela toxoplasmose congênita.

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.

A prevenção da toxoplasmose congênita é feita pelo diagnóstico de toxoplasmose na gestante, tratamento fetal e pós-natal. Tão importantes quanto esses fatores de prevenção, são as orientações educativas envolvendo programas de educação e saúde pública com o objetivo de oferecer orientação higieno-dietéticas às gestantes, evitando a ocorrência de infecção aguda e transmissão para o bebê

2. OBJETIVO GERAL

O objetivo deste trabalho é relatar um caso de toxoplasmose congênita com evolução sorológica incomum, acompanhado no Ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Regional da Asa Sul em Brasília.

2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estudar o perfil dos resultados dos testes sorológicos ao longo do acompanhamento ambulatorial;
2. Discutir a exclusão e a confirmação diagnóstica de um caso de toxoplasmose congênita baseado nos resultados de testes sorológicos;
3. Apresentar uma revisão sobre toxoplasmose congênita.

3. RELATO DE CASO

PMM, nascido dia 25 de maio de 2006, masculino, pardo, procedente da Candangolândia –DF encaminhado ao ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Regional da Asa Sul, no dia 09/06/2006, aos 16 dias de vida. Segundo dados coletados do cartão da gestante, a data da última menstruação ocorreu em 18/08/2005, a paridade era G1P1A0 e as sorologias realizadas constam no Quadro 1:

Quadro 1: Testes sorológicos realizados no pré-natal

	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre
VDRL			NR
Teste Avidéz			5,4%
Toxoplasmose (ELISA)			
IgG	Neg		3390 UI/ml
IgM	Neg		1,09 UI/ml

Após o diagnóstico de infecção aguda adquirida, a gestante recebeu tratamento com espiramicina, iniciada no oitavo mês de gestação até o momento do parto. Refere ingestão de carne mal passada e verdura crua. Nega contato com gatos.

Os dados antropométricos da criança ao nascer foram peso de 3640g, estatura de 50 cm e perímetro cefálico de 34 cm. Ao exame físico, o recém-nascido apresentava bom estado geral, assintomático, eupnéico, corado, ausculta pulmonar normal, ritmo cardíaco regular em dois tempos com bulhas normofonéticas. Abdome globoso, flácido, ponta de baço palpável.

Os resultados dos exames laboratoriais do recém-nascido realizados nos 2 primeiros dias de vida foram: 1) Testes sorológicos para Toxoplasmose (método ELISA) IgG 1340 e IgM negativo e para citomegalovírus IgG = 43 UI/ml e IgM negativo, 2) hemograma completo com 14600 leucócitos, hematócrito de 58.9% e 165.000 plaquetas; 3) líquido céfalo-raquidiano (LCR) com 43 leucócitos, 565,5mg/L de proteínas. O exame de fundo de olho e a ecografia transfontanelar foram normais. Foi iniciado o tratamento com Sulfadiazina, Pirimetamina, Ácido Folínico, conforme protocolo para caso suspeito de toxoplasmose congênita (mãe com infecção aguda na gestação) e Prednisolona cujo motivo da prescrição não foi justificado.

Após a primeira consulta, manteve-se o acompanhamento bimestral no ambulatório de Infectologia Pediátrica e trimestral pelo oftalmologista. Os testes sorológicos foram repetidos a cada 2 meses para observação da evolução dos anticorpos (queda ou ascensão) e o hemograma a cada 20 dias para prevenção de neutropenia pelo uso de pirimetamina. Foi mantido o mesmo esquema de tratamento inicial.

Paciente retornou ao ambulatório com um mês e sete dias de vida, 30/06/2006, assintomático, pesando 4050 g, em uso de sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico, com os seguintes resultados de exames laboratoriais: hematócrito de 45,7%, leucócitos de 8100 e plaquetas de 237.000. Estava em aleitamento materno exclusivo. Foi orientado a manter a medicação e retornar em dois meses com novo resultado de teste sorológico e de hemograma.

Aos dois meses e quinze dias de vida, 04/08/2006, paciente permanecia assintomático. Os resultados dos testes sorológicos (ELISA) para toxoplasmose foram: IgG 207 UI/ml e IgM negativos e do hemograma: hematócrito de 36,4% e plaquetas de 335.000.

Foi, então, suspensa a medicação devido ao não aparecimento de sinais clínicos da doença aos dois meses de vida e à queda dos títulos de anticorpos IgG.

Retornou aos três meses de vida em bom estado geral sem anormalidades ao exame físico segmentar. Os resultados dos testes sorológicos (ELISA) para toxoplasmose foram IgG =142UI/ml e IgM não reagente e o exame de fundo de olho, normal. Foi mantido o acompanhamento ambulatorial, sem uso da medicação e marcado retorno a cada dois meses.

Aos oito meses de idade, o lactente retorna com peso de 7.950 g (no p50) e PC =47 (p90), sem alteração ao exame físico e desenvolvimento adequado à idade, porém com aumento dos valores dos anticorpos IgG, com os seguintes resultados: IgG= 747 UI/ml e IgM negativo. Foi, então, solicitado novo exame de fundo de olho, ultrassonografia transfontanelar e teste sorológico e reiniciado o tratamento para toxoplasmose congênita devido à elevação dos títulos sorológicos.

Aos nove meses de idade, o lactente mantinha-se com exame físico inalterado, exceto pelo aumento do PC (do p 90 para o p 97). O desenvolvimento era adequado à idade. O resultado dos testes sorológicos (ELISA) para toxoplasmose foram: IgG =336 UI/ml e IgM = 0,42. e solicitada tomografia computadorizada de crânio (TCC), após avaliação do neurologista infantil.

Aos dez meses de vida, o lactente permanecia assintomático, sendo as últimas sorologias de toxoplasmose : IgG 453 UI/ml e IgM 0,15. O resultado da TCC foi: "discreta assimetria ventricular com maiores dimensões do ventrículo lateral direito em relação ao lado oposto". Fez uso da medicação até um ano de idade sendo repetido teste sorológico (ELISA) aos 13 meses com resultados de IgG =569 UI/ml e IgM=0,1, sendo confirmado o diagnóstico de toxoplasmose congênita pela presença de anticorpos IgG anti-toxoplasma após 12 meses de vida.

O paciente permanece em acompanhamento ambulatorial, assintomático, desenvolvimento adequado e sem lesões retinianas.

4. COMENTÁRIO DO CASO

O paciente do estudo foi admitido no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HRAS para investigação de toxoplasmose congênita. Segundo dados coletados do cartão da gestante, a mãe do paciente apresentava sorologias no segundo trimestre para toxoplasmose IgG e IgM negativas (gestante suscetível) com soroconversão (positivação de IgG e IgM) no terceiro trimestre de gestação. A soroconversão confirma o diagnóstico de toxoplasmose aguda adquirida na gestação com chance de transmissão para o feto. A taxa de transmissão, nesse caso, varia de 40 a 90% (caso a infecção tenha sido adquirida no 2º ou 3º trimestre, respectivamente). A gestante fez uso de pirimetamina e sulfadiazina desde o diagnóstico (oitavo mês) até o parto.

Conforme norma da Secretaria de Saúde e protocolo utilizado no Ambulatório do HRAS, o paciente foi investigado para toxoplasmose congênita ao nascer, com exames complementares como: estudo do LCR, radiografia de crânio, testes sorológicos e exame de fundo de olho; mantido o tratamento iniciado na vida intra-uterina (pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico). Durante o acompanhamento ambulatorial, o paciente manteve-se assintomático nos dois primeiros meses de vida e com anticorpos IgG, descendentes, o que permitiu a suspensão do tratamento. O acompanhamento clínico manteve-se mensal e os testes sorológicos, trimestrais. A criança manteve-se assintomática, porém, houve elevação dos títulos de anticorpos IgG comparando-se os resultados dos testes entre o 5º e o 8º mês de vida, que se mantiveram positivos após os 12 meses de vida, confirmando-se, assim, o caso de toxoplasmose congênita.

A queda dos títulos de anticorpos IgG nos cinco primeiros meses era compatível com a curva de queda de anticorpos passivos transmitidos da mãe ao feto. Porém, observou-se a ascensão tardia de anticorpos (após o quinto mês). A ascensão da curva de anticorpos é incomum após a queda e duas hipóteses podem explicá-la: 1) o tratamento intra-uterino foi iniciado logo após ter ocorrido a transmissão materno-fetal e a produção de anticorpos pelo feto foi inibida pelo tratamento; 2) a transmissão materno-fetal ocorreu no fim da gestação, e a produção de anticorpos pelo RN iniciou-se mais tardiamente, e só foi detectada após o quinto mês de vida.

5. REVISÃO DA LITERATURA

5.1 Histórico

O *Toxoplasma gondii*, agente responsável pela toxoplasmose, que afeta mamíferos e aves e, em especial, o homem tendo sido pela primeira vez descrito no mundo em 1908 por Alfonso Splendore, em São Paulo, com notificação de um parasita sob formas livres intracelulares em diversos tecidos de coelho. Neste mesmo ano pesquisadores do Instituto Pasteur da Tunísia descreveram um microrganismo similar ao descrito por Splendore, em células mononucleares do baço e fígado de um roedor norte-africano, o *Ctenodactylus gondii*. Em, 1923, em Praga, foi feita a primeira descrição de toxoplasmose congênita em humanos, em uma criança falecida aos 11 meses de idade com hidrocefalia e cegueira, cuja necropsia, em cortes do globo ocular direito, evidenciou presença do parasita na retina.

Em 1939, Wolf et al realizaram a primeira transmissão experimental de toxoplasmose humana para animais, tendo ainda demonstrado pela primeira vez um agente infeccioso produzindo doença intra-uterina. A descoberta da toxoplasmose como causa de doença adquirida é creditada a Pinkerton e Weinman que, em 1940, descreveram um caso de doença fatal generalizada em um adulto jovem.^{1,2}

Posteriormente, outros trabalhos demonstraram o papel da doença como causa de meningoencefalite neonatal e como agente infeccioso na produção de doença intra-uterina. A partir daí grandes avanços ocorreram com a descrição de diversos métodos sorológicos visando facilitar o diagnóstico da doença.

Estudos mais recentes relatam o encontro de formas clínicas graves, a possibilidade da transmissão via uterina de mãe para filho, os quadros de comprometimento ocular, a associação com doenças imunossupressoras como a AIDS em particular e ressaltam a relevante importância da toxoplasmose em patologia animal e humana.

5.2. EPIDEMIOLOGIA

A infecção pelo toxoplasma é uma das infecções latentes mais comuns entre os seres humanos em todo o mundo.

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 ano ^{5,6,7}.

Na França, a prevalência de soropositividade entre essa população de mulheres é de 65 a 80%. ⁴ No Brasil estima-se uma prevalência de soropositividade para toxoplasmose de 60 a 75% entre mulheres em idade fértil. Durante a gestação, espera-se que ocorra incidência de soroconversão 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 Brasil ⁶

5.3 AGENTE ETIOLÓGICO

O *Toxoplasma gondii* é um protozoário coccídeo cuja reprodução sexuada ocorre nos intestinos dos felinos, sendo, por isso, considerado o hospedeiro definitivo do parasito. O gato doméstico é o representante mais importante nas áreas urbanas.

São três os estágios de desenvolvimento de *Toxoplasma gondii*: 1) taquizoítos (ou trofozoítos) que rapidamente proliferam e destroem as células infectadas durante a fase aguda da infecção, 2) bradizoítos, que lentamente se multiplicam nos cistos teciduais musculares, oculares e cerebrais durante a infecção crônica e 3) esporozoítos, presentes nos oocistos excretados nas fezes dos gatos no ciclo sexual do toxoplasma.^{1,2}

5.4 RESERVATÓRIO

Os gatos são considerados hospedeiros definitivos pois a fase de reprodução sexuada do parasito ocorre nos intestinos desses animais. Os humanos e animais como os roedores, suínos, bovinos, ovinos, caprinos e aves são hospedeiros intermediários, podendo ser portadores de bradizoítos encistados em tecidos, especialmente músculos, olhos e cérebro.

Os felinos são hospedeiros definitos e excretam oocistos nas fezes durante 7 a 15 dias após a infecção. Mas uma vez reinfectados, este período de eliminação de oocistos se repete. Estes oocistos esporulam e se tornam infectantes após 2 a 5 dias podendo permanecer viáveis na água e solo úmido durante meses.²

5.5 TRANSMISSÃO

A transmissão da toxoplasmose ao homem ocorre comumente pela ingestão de cistos contendo bradizoítos presentes em carnes cruas ou mal cozidas ou pela ingestão de oocistos contendo esporozoítos presentes no solo, alimentos (frutas e verduras cruas, leite não pasteurizado) água, pela manipulação de carne crua e atividade de jardinagem

Os oocistos, os bradizoítos e os taquizoítos constituem as formas evolutivas que asseguram a cadeia de transmissão, utilizando diversos mecanismos. Em condições ambientais favoráveis podem permanecer infectantes por vários meses permitindo que ocorra a infecção de herbívoros e outros animais, bem como do homem, pela ingestão dos cistos e oocistos. A forma aguda (invasiva) da doença ocorre pela disseminação dos taquizoítos, responsáveis pela transmissão transplacentária e pelas manifestações clínicas da toxoplasmose. Os cistos se formam em diversos tecidos do hospedeiro (músculos lisos e esqueléticos, vísceras, cérebro e olhos) sete dias após a fase aguda, caracterizando a fase crônica da doença e permanecem durante todo o ciclo vital do hospedeiro. Durante a infecção

latente os cistos induzem pouca ou nenhuma resposta inflamatória. O seu rompimento resulta em liberação de bradizoítos e aparecimento de lesões oculares (coriorretinite) ou a recrudescência da doença em pacientes imunocomprometidos.

A transmissão vertical é a forma de transmissão de maior importância clínica devidos aos graves danos observados nas crianças infectadas.⁴ 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 gastro-intestinal de animais e humanos.^{8,9,10,11,12}

A infecção materna por *Toxoplasma gondii* durante a gravidez pode resultar em infecção congênita. A taxa de transmissão materno fetal aumenta conforme a idade gestacional, de forma que varia de 2% nas 4 primeiras semanas a 80% na 3 últimas semanas de gestação. Inversamente, as manifestações clínicas são mais frequentes e graves quando a infecção fetal é adquirida no início da gestação.

5.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção é classificada em adquirida e congênita. Na toxoplasmose adquirida a infecção assintomática (subclínica) ocorre em aproximadamente 70% dos casos, mas em indivíduos imunodeficientes pode se manifestar como doença grave e rapidamente progressiva.¹³

A forma congênita pode resultar em aborto, crescimento intra-uterino retardado, morte fetal e prematuridade. 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 baixos índices de Apgar. Feldman e Miller demonstraram óbito em 20% das crianças prematuras e 7% das crianças a termo.

As manifestações clínicas são variáveis e resultantes da época de transmissão da infecção intra-uterina, da interação do parasita com o hospedeiro, da virulência da cepa, do volume de parasita inoculado, da rota da infecção, da competência da resposta imune (celular e humoral) e das características genéticas do hospedeiro.

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, aparecendo durante a infância, ou adolescência; (4) infecção subclínica. As formas (3) e (4) são as formas mais comuns de apresentação da doença.¹¹ 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.¹⁴

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.^{12,15}

Deve-se suspeitar de toxoplasmose congênita em crianças com menos de um ano de idade e que apresentem manifestações neurológicas. A hidrocefalia pode ser a única manifestação clínica neurológica podendo aparecer no período neonatal, progredir após esse período, ou menos comumente, manifestar-se em idade mais tardia. Outras manifestações são: convulsões, contrações musculares, opistótono, paralisia dos membros. A toxoplasmose não tratada e sintomática no primeiro ano de vida pode causar graves sequelas cognitivas e atraso no desenvolvimento.^{1,2}

A forma subclínica ocorre em 70 a 90% dos casos de toxoplasmose congênita. Porém, mais de 85% das crianças com a forma subclínica 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.¹²

Os sinais e sintomas costumam se manifestar aos dois meses, em recém-nascidos (RN) a termo e em três 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 neurológicas.¹⁴

Em trabalho que avaliou 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 seis meses que no grupo com diagnóstico após os sete meses de idade. A coriorretinite foi a seqüela ocular mais importante (95% dos casos).¹⁴

Koppe descreveu a ocorrência de coriorretinite em até 95% e seqüelas 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 freqüência de seqüelas neurológicas em crianças ocorre quando diagnóstico é feito antes dos seis meses (81%), pois os casos diagnosticados mais precocemente são, normalmente, os mais graves.¹⁴

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.

As manifestações da toxoplasmose ocular incluem visão turva, fotofobia, epífora e quando há envolvimento macular, perda da visão central. A mais freqüente seqüela é retinocoroidite granulomatosa, focal e necrosante. Outros achados incluem também estrabismo, microftalmia, catarata e nistagmo. Podem apresentar células e proteínas na câmara anterior precipitados ceratínicos grandes, sinéquias posteriores, nódulos na íris, algumas vezes com aumento associado da pressão intra-ocular e desenvolvimento de glaucoma.¹

A retinocoroidite pode se apresentar ao nascimento como lesão agudamente ativa ou cicatrizada podendo haver recrudescência ou reincidência das lesões, o que justifica controle oftalmológico periódico em todos os casos de Toxoplasmose Congênita¹.

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. 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.

O diagnóstico da toxoplasmose congênita muitas vezes baseia-se em resultados de exames laboratoriais, especialmente testes sorológicos das gestantes e recém-nascidos, pois a maioria dos lactentes com toxoplasmose congênita são assintomáticos ao nascer e as manifestações clínicas gerais, (anemia, petéquias, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, miocardite, pneumonite, dificuldade de sucção e de ganho de peso) são semelhantes às de outras infecções congênicas como as infecções por citomegalovírus, vírus herpes simples, vírus da rubéola, doença de Chagas e sífilis.^{16,17}

Assim, o diagnóstico precoce (intra-útero 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,^{17,18,19} não estão disponíveis na prática clínica e os testes sorológicos disponíveis comercialmente nem sempre apresentam altas sensibilidade e especificidade.^{20,21,22,23}

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.¹⁸

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.^{18,24} Caso o tratamento não ocorra durante a gestação, ele deve ser iniciado nos recém-nascidos cujas mães tiveram diagnóstico de toxoplasmose aguda na gestação.^{25,26}

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 concordem 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.²⁷

5.7 DIAGNÓSTICO

5.7.1 Diagnóstico: Na população geral

O diagnóstico da toxoplasmose pode ser estabelecido por: 1) isolamento do parasita ou demonstração de antígenos nos tecidos ou fluidos do organismo, 2) seqüência específica de ácidos nucléicos (PCR), de alto valor diagnóstico, especialmente em fetos e recém-nascidos e 3) testes sorológicos.¹⁴

Diferentes marcadores sorológicos têm sido desenvolvidos com o objetivo de determinar a época da infecção e diferenciar as formas latentes e agudas.¹⁴ O isolamento do parasita não é, em geral, realizado em laboratórios comerciais para efeito diagnóstico.¹¹ 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 de 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 referência.⁷ 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.^{5,14,28}

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 IgM.¹⁰ A sensibilidade na demonstração de anticorpos IgM é de 25 a 50% pode ser prejudicada pela interferência de anticorpos IgG.¹⁴

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.^{3,14} 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 e IgM. 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 toxoplasmose.³

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 três meses.^{3,29,30}

5.7.2 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 feto.¹⁰ 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: 1) quantificação de anticorpos IgM por serem significativamente mais altos do que os residuais (> 3,0 UI/ml), 2) 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 há menos de três meses) e a possibilidade de infecção fetal é raríssima⁵.

Segundo Remington, 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 há 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 tarde.¹⁴ 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.¹⁴

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/DF⁹ 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 avididade, (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.³¹

Considerando as limitações da sorologia convencional, no diagnóstico de certeza de toxoplasmose aguda na gestante, os testes sorológicos devem ser confirmados em laboratório de referência¹⁴ e associados a outros exames, quais sejam: teste de avididade, 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 toxoplasmas.^{26,32} Nesse caso a infecção materna é comprovada.

5.7.3 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 amniótico.^{16,31} Outro método, consiste na identificação de anticorpos IgM por inoculação de amostra de sangue fetal (obtido por cordocentese) em camundongos.^{16,20}

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 camundongos.¹⁰ 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.

5.7.4 Toxoplasmose congênita (após o nascimento):

Devido às múltiplas formas clínicas da toxoplasmose congênita, ao fato da maioria dos recém-nascidos apresentarem a forma subclínica da doença e falta de testes sorológicos suficientemente sensíveis e específicos, o diagnóstico da forma congênita torna-se muito mais complicado que da forma adquirida.¹⁴ A presença de sinais clínicos de toxoplasmose congênita, altos títulos de anticorpos IgG no recém-nascido e perfil 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

.A presença de anticorpos IgM, IgE e IgA no sangue do cordão ou periférico são indicativos de infecção no recém-nascido mesmo que em títulos muito baixos e não têm correlação com a forma aparente ou sub-clínica da doença.^{6,7,14} Na ausência de anticorpos IgM ou IgA contra o toxoplasma, o acompanhamento sorológico de anticorpos IgG do lactente, é a única maneira de se fazer o diagnóstico de forma subclínica 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 até a completa negativação, antes de um ano de idade, quando se descarta o diagnóstico de toxoplasmose congênita. Caso seja demonstrado elevação dos anticorpos IgG, faz-se o diagnóstico de infecção congênita. O estudo do Líquido Céfalo -Raquidiano (LCR) auxilia o diagnóstico da toxoplasmose congênita . Ainda

que as alterações como xantocromia ou pleocitose sejam inespecíficas para toxoplasmose, a presença de hiperproteinorraquia é a alteração líquórica mais característica da doença, levando ao diagnóstico de toxoplasmose congênita mesmo nos casos subclínicos.¹⁴

As alterações usualmente presentes no hemograma são leucopenia ou leucocitose, linfocitose e monocitose (ambas no início da infecção), sendo a mais freqüente 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 subclínica. 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.

5.8 TRATAMENTO:

5.8.1 NA GESTANTE:

A terapêutica antimicrobiana deve ser iniciada para gestante assim que houver suspeita de toxoplasmose aguda devido à possibilidade de diminuir a taxa de transmissão, a severidade das seqüelas e a progressão da doença. No primeiro trimestre de gestação, a medicação prescrita é espiramicina 1g de 8/8h, mantida por toda a gestação se a infecção fetal não for confirmada. A partir do segundo trimestre de gestação, se confirmada a infecção fetal, usa-se sulfadiazina associada a Pirimetamina e ácido folínico por quatro semanas intercalado com espiramicina até o final da gestação. É desaconselhável o uso de Pirimetamina no primeiro trimestre pelo risco de teratogenicidade. A pirimetamina e a sulfadiazina devem ser utilizadas conjuntamente pelo sinergismo de ação contra o toxoplasma (eficácia oito vezes maior). O atraso no tratamento materno durante a gestação resulta em maior comprometimento ocular e cerebral no bebê. A amniocentese diagnóstica não se deve limitar às gestações com mais de 17 a 18 semanas , quando houver grande suspeita de infecção fetal. A sensibilidade global da PCR no líquido amniótico é de 85%: a sensibilidade da PCR no líquido amniótico é menor no início e no final da gestação. Nas gestantes em tratamento com pirimetamina realizar hemograma mensal pelo risco de aplasia medular.

5.8.2 NO RECÉM-NASCIDO:

O tratamento iniciado na vida fetal é estendido à fase pós-natal. Mantem-se o tratamento com sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico.

A pirimetamina tem uma meia vida de quatro a cinco dias. Tem afinidade pela enzima dihidro- folato redutase (DHFR) do parasita, em menor grau, pela enzima DHFR correspondente humana.³³ A sulfadiazina tem meia vida de aproximadamente dez a doze horas e inibe a di-hidropteroato-sintase(DHPS) e impede o uso do ácido para-aminobenzóico(PABA) para a síntese de ácido fólico³⁴

A dose de sulfadiazina preconizada é de 100 mg/kg/dia em duas doses por um ano (máximo de 6g ao dia).O ácido folínico é associado ao esquema , na dose de 5 a 10 mg três vezes por semana para prevenir a depressão medular , efeito adverso deste tratamento.

Todos os recém-nascidos com infecção congênita devem ser tratados ,independentemente de apresentarem manifestações clínicas da infecção. O tratamento destes lactentes devem ter a duração de um ano com o seguinte esquema:^{1,2}

- A. Pirimetamina em dose inicial de 2mg/kg, VO, uma vez ao dia ,por dois dias, seguida de 1mg/kg; até completar um ano de tratamento; sulfadiazina, 100mg/kg/dia, VO, divididos em duas doses, ácido folínico 5 a 10 mg, VO, três vezes por semana.
- B. Nos casos de retinocoroidite ativa com envolvimento macular ou em recém-nascidos com hiperproteinorraquia significativa(acima de 1000mg/dl),deve-se associar corticosteróides: prednisona 1,5mg/kg/dia até a estabilidade do processo inflamatório.
- C. Recem-nascido assintomático, com resultados sorológicos inconclusivos, porém com diagnóstico de infecção materna comprovada durante a gravidez: prescreve-se um mês de sulfadiazina associada a pirimetamina com reavaliação posterior para decidir continuidade do tratamento.

Crianças infectadas pelo HIV com sorologia positiva (IgG) para toxoplasmose e que tiverem contagens de linfócitos CD4 abaixo de 100/mm deverão receber profilaxia primária: cotrimoxazol, 750mg de sulfametoxazol, divididos em duas doses ou sulfadiazina 75mg/kg/dia, divididos de 12/12h mais pirimetamina 1mg/kg/dia, uma vez ao dia mais ácido folínico 5 a 10 mg/dia, três vezes por semana; ou dapsona 2mg/kg/dia mais pirimetamina 1mg/kg/dia uma vez ao dia mais ácido folínico 5 a 10mg/dia, três vezes por semana.²

Pacientes infectados pelo HIV que tiverem encefalite por toxoplasma devem receber profilaxia secundária: sulfadiazina 75mg/kg/dia, de 12/12h mais pirimetamina 1mg/kg/dia uma vez ao dia mais ácido folínico 5 a 10 mg/dia, três vezes por semana; ou clindamicina 20 a 30 mg/kg/dia mais pirimetamina mais ácido folínico, para prevenir recidivas, por tempo indeterminado.

Pacientes com toxoplasmose ocular geralmente são tratados com pirimetamina, sulfadiazina, e ácido folínico até aproximadamente uma semana após a lesão desenvolver uma aparência quiescente, o que geralmente ocorre em duas a quatro semanas. Corticoesteroides sistêmicos devem ser administrados concomitantemente com a terapia antimicrobiana quando as lesões envolvem a mácula, a emergência do nervo óptico ou o feixe papilomacular.

5.9 EFEITOS COLATERAIS:

A sulfadiazina pode ocasionar reações de hipersensibilidade, erupções, intolerância gastrointestinal, agranulocitose e cristalúria. A pirimetamina pode ocasionar neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, intolerância gastrointestinal e teratogênese.

Para avaliar esses efeitos colaterais devem ser realizados periodicamente, enquanto do uso das drogas, hemograma, contagem de plaquetas e exame qualitativo de urina. A periodicidade depende da evolução de cada caso, mas recomenda-se que inicialmente seja semanal.

Caso ocorra neutropenia (<1000/mm³) deve-se aumentar a dose de ácido folínico para 10 a 20 mg diariamente. Se neutrófilos < 500/mm³, interromper o uso da pirimetamina até a normalização do quadro, mantendo nesse período o ácido folínico diariamente. Após normalidade do quadro pode-se introduzir novamente o medicamento e na recorrência da neutropenia, deve-se interrompê-lo definitivamente.

5.10 ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL:

O acompanhamento ambulatorial das crianças com suspeita ou com diagnóstico confirmado de toxoplasmose congênita, é feito pelo infectologista para-avaliação periódica do crescimento, desenvolvimento e efeito colateral das drogas. A avaliação oftalmológica é trimestral nos casos confirmados, até a fase escolar, quando passa a ser semestral. A avaliação pelo neuro-pediatra é feita em caso de comprometimento do SNC. O acompanhamento dos casos com comprometimento neurológico é multidisciplinar e inclui: fisioterapia, terapia ocupacional, avaliação fonoaudiológica. O acompanhamento sorológico trimestral é realizado nas crianças com suspeita diagnóstica até a confirmação ou exclusão do caso. Confirma-se o diagnóstico de toxoplasmose congênita pela presença de IgG positiva após os 12 meses de vida. ^{1,2}

Ao final do primeiro ano de vida todos os casos devem ter sido confirmados ou excluídos. Nos casos confirmados faz-se a tomografia computadorizada de crânio (TCC) e a fundoscopia trimestralmente até a idade escolar, semestralmente até a puberdade e anualmente, por toda a vida.. Em caso de aparecimento de foco de retinocoroidite em atividade deve-se tratar novamente o paciente até a cicatrização do processo inflamatório.

5. 11 PREVENÇÃO:

Diante da gravidade da doença congênita, torna-se fundamental o início do pré natal no primeiro trimestre da gestação, possibilitando a identificação precoce dos casos agudos de toxoplasmose gestacional. Medidas preventivas e de controle da toxoplasmose devem ser adotadas para evitar a infecção, quais sejam: evitar contato com gatos, lavar com água e sabão frutas, verduras e legumes antes do consumo, cozinhar bem a carne e lavar as mãos após sua preparação. ²

O tratamento das mulheres durante a gestação também pode reduzir a incidência e as manifestações da toxoplasmose congênita.

5.12 NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA:

A toxoplasmose é uma doença de notificação compulsória. Todos os casos de toxoplasmose aguda na gestante e suspeito e confirmado devem ser notificados.

6. CONCLUSÃO

É imprescindível o acompanhamento clínico e sorológico de todos os casos suspeitos de toxoplasmose congênita para que seja confirmado o diagnóstico. A exclusão do caso se faz após o desaparecimento de anticorpos da classe IgG e não somente quando é observada a queda dos mesmos. Nesse caso, se o acompanhamento ambulatorial tivesse sido interrompido com a justificativa de que os anticorpos IgG estavam em queda, um caso de toxoplasmose congênita deixaria de ser tratado, com a possibilidade de ocorrência de graves seqüelas oculares e neurológicas.

7. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. MCLEOD R, REMINGTON J S. Toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*). In: Behrman R E, Tratado de Pediatria, v.I, 17^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p.1220-1229; 2005
2. SÁFADI M A P, FARHAT C K. Toxoplasmose. In: Farhat C K.. Infectologia Pediátrica. 3^a ed. São Paulo: Atheneu, p.953-67; 2007
3. KANIAK C E. Toxoplasmose Congênita: estudo da forma inaparente em Brasília–DF. [Mestre] Brasília: Universidade de Brasília, 1991
4. VOGEL N, KIRISITIS M, MICHAEL E, BACH H, HOSTETTER M, BOYER K. Congenital Toxoplasmosis Transmitted from an Immunologically Competent Mother Infected Before Conception. **Clin Infect Dis** 1996; 23:1055-60
5. CAIAFFA W T, CHIARI C A, FIGUEIREDO A R P, OREFICE F, ANUNES C M F: Toxoplasmosis and Mental Retardation – **Report of Case Control Study**. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 1993; 88: 253-261.
6. BOYER, K M. 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**, Estados Unidos, v.192, p. 564-71, fev. 2005.

7. FERREIRA A, ÀVILA S. Diagnóstico Laboratorial das Principais Doenças Infecciosas e auto-Imunes. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001

8. ROMAN E, ZAMIR CS, RILKIS I, BEM-DAVID H. Congenital toxoplasmosis-prenatal aspects of *Toxoplasma gondii* infection. **Reproductive Toxicology** 2006; 21: 458-472.

9. TONELLI E. Doenças Infecciosas na Infância. Rio de Janeiro: **Medsa** 1987

10. The Epidemiology of Toxoplasmosis [Editorial]. **The Lancet**, 1981

11. . Manual de Toxoplasmosis Gestacional e Congênita, Brasília, Distrito Federal: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal/Departamento de Saúde Pública. 2000.

12. SILVEIRA C, FERREIRA R, MUCCIOLI C. Toxoplasmosis Transmitted to a Newborn From the Mother Infected 20 Years Earlier. **Am J Ophthalmol**, 2003; 136: 370-37

13. Boyer K, Campbell J. Diagnostic testing for congenital toxoplasmosis. Concise reviews of **Pediatr Infect Dis J**, 2001.

14. REMINGTON JS, KLEIN J. Infectious Diseases of the fetus and Newborn Infant. (Toxoplasmosis), 5ª ed. Philadelphia, W.B: Saunders, Co., 2006.

15. MOMBRO M, PERATHONER C, LEONE A, BUTTAFUOCO V, ZOTTI C, LIEVRE M A, FABRIS C. Congenital toxoplasmosis of risk to newborns in confirmed and uncertain maternal infection. **Eur J Pediatr**, 2003; 162: 703-706

16. GROVER C, THULLIEZ P, REMINGTON J, BOOTHROYD J, Rapid prenatal diagnosis of congenital Toxoplasma infection by using Polymerase Chain Reaction and amniotic fluid. **J. Clin. Microbiol**, 1990; 28:2297-2301

17. FOULON W, VILLENA I, STRAY-PEDERSEN B, DECOSTER A. 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. GRAS L, WALLON M, POLLAK A, CORTINA- BORIA M, EVENGARD B, HAYDE M, PETERSEN E. 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

19. BUFFOLANO W, BEGHETTO E, DEL PEZZO MARIASSUNTA, SPADONI A, DICRISTINA M, PETERSEN E, GARGANO N. Use of recombinant antigens for early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. **J. Clin. Microbiol**, 2005;43:5916-5924.

20. GUERINA N, HO-WEN H, MEISSNER C, MAGUIRE J, LYNFIELD R. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital Toxoplasma gondii infection. **N Engl J Med**, 1994;330:1858-63.

21. ARMSTRONG L, ISAACS D, EVANS N. Severe toxoplasmosis after third trimester maternal infection. **Pediatr Infect Dis J**, 2004; 23: 968-969.

22. LEBAS F, DUCROCQ S, MUCIGNAT V, PARIS L, MÉGIER P, BAUDON J-J, GOLD F. Toxoplasmose congénitale: un nouveau cas d'infection pendant la grossesse chez une femme antérieurement immunisée et immunocompétente. **Archives de pédiatrie**, 2004; 11:926-928

23. 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

24. FOULON W, NAESSENS A, MAHLER T. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. **Obstet Gynecol**, 1990;76:769-772.

25. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA. Management of toxoplasmosis drugs. 1994; 48: 179-188.

26. PATEL D, HOLFELS E, VOGEL N, BOYER K, METS M, SWISHER C, REMINGTON J. Resolution of intracranial calcifications in infants with treated congenital toxoplasmosis. **Radiology**, 1996;199:433-440.

27. LEVINE E. Letters to the Editors. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. **Am J Obstet Gynecol**, 2006; 194: 589-94

28. 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: 115-122.

29. . REIS M, TESSARO M, DÁZEVEDO P. Toxoplasma-IgM and IgG-avidity in single samples from areas with a high infection rate can determine the risk of mother-to-child transmission. **Inst. Med. trop.** S. Paulo 2006; 42:93-98.

30. CAMARGO M E, LESER P G. Diagnostic information from serological tests in human toxoplasmosis. **Rev.Inst.Med.Trop.** São Paulo, 1976;18-215-226

31. FRIEDMAN, S. et al. Congenital Toxoplasmosis: Prenatal Diagnosis, Treatment and Postnatal Outcome. **Prenatal Diagnosis**, Canadá, v.19, p. 330-333, 1999.

32. NOGUEIRA A A, BETTIOL H, DUARTE G, MAUAD FILHO F, CUNHA. Toxoplasmose congênita – diagnóstico e tratamento durante a gravidez. *Medicina*, Ribeirão Preto, 1990; 23: 265-268.

33. SCHMIDT, DR. et al. Treatment of infants with congenital toxoplasmosis tolerability and plasma concentrations of sulfadiazine and pyrimethamine . **Eur J Pediatr**, Dinamarca, v. 165, p.154-157,1998.

34. LEBECH, M. et al. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. **The Lancet**, Dinamarca, v.353, p.1834-37, mai.1999.