



**Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,  
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

Associação das manifestações da toxoplasmose  
congênita em recém-nascidos e lactentes com a  
história gestacional e tratamento materno

Maria Isabel de Brito Almeida

Rio de Janeiro  
Março de 2017



**Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,  
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

# Associação das manifestações da toxoplasmose congênita em recém-nascidos e lactentes com a história gestacional e tratamento materno

Maria Isabel de Brito Almeida

Dissertação apresentada à Pós-  
graduação em Pesquisa Aplicada à  
Saúde da Criança e da Mulher, como  
parte dos requisitos para obtenção do  
título de Mestre em Ciências.

Orientadora: Eloane Gonçalves Ramos  
Co-orientador: Marcos Vinicius da Silva Pone

Rio de Janeiro  
Março de 2017

## CIP - Catalogação na Publicação

Almeida, Maria Isabel de Brito .

Associação das manifestações da toxoplasmose congênita em recém-nascidos e lactentes com a história gestacional e tratamento materno / Maria Isabel de Brito Almeida. - Rio de Janeiro, 2017.

60 f.; il.

Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2017.

Orientadora: Eloane Gonçalves Ramos.

Co-orientador: Marcos Vinicius da Silva Pone.

Bibliografia: f. 51-55

1. Toxoplasmose congênita. 2. *Toxoplasma gondii*. 3. Coriorretinite. 4. Calcificações intracranianas. I. Título.

## Dedicatória

A todas as crianças com toxoplasmose congênita atendidas no ambulatório de DIPE do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira.

## Agradecimentos

À minha querida orientadora, Eloane Gonçalves Ramos, por apostar neste projeto desde seu esboço, pela disponibilidade infinita e por me ensinar que sempre há uma solução.

Ao meu co-orientador, Marcos Vinicius da Silva Pone, pelo incentivo em realizar um trabalho científico desde o início da pós graduação em infectologia.

Ao Sr. Jorge, pela ajuda incessante em conseguir todos os prontuários necessários para a pesquisa.

À Dra Ana Cláudia Mamede Wiering de Barros, que me incentivou desde o início do projeto, sempre se colocando à disposição para ajudar e com uma palavra de carinho.

Aos professores da PASCAM, que me ensinaram a desenvolver um projeto científico e a ter um raciocínio crítico.

Aos amigos da pós-graduação, que dividiram todas as angústias e os momentos de vitórias nesses 2 anos.

Aos meus pais e à minha família, que sempre me mostraram a educação como investimento maior, torcendo por mim em todos os momentos.

Ao meu companheiro Guilherme, por ter compreendido todos os momentos de ausência e ter estado sempre ao meu lado.

Às minhas amigas e irmãs, Fabiana Almeida e Fernanda Cury, presentes em todos os momentos apesar da distância física.

## Resumo

A toxoplasmose é uma doença causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*. Ela apresenta alta prevalência no nosso país, tendo uma baixa morbimortalidade na população geral. Quando adquirida durante a gravidez o *Toxoplasma gondii* tem a capacidade de atravessar a placenta e gerar danos ao feto. Medidas durante o pré-natal como diagnóstico precoce da primo-infecção materna e uso da sulfadiazina, pirimetamina e espiramicina são capazes de reduzir as manifestações fetais, uma vez que estas medicações ultrapassam a barreira transplacentária. Os recém-nascidos com toxoplasmose congênita podem apresentar manifestações de prematuridade, microcefalia, hepatoesplenomegalia, calcificações intracranianas, crises convulsivas, déficit no desenvolvimento motor, coriorretinite e cegueira. Foi realizado um estudo retrospectivo de uma série de casos, com a análise dos prontuários dos recém-nascidos e lactentes com diagnóstico de toxoplasmose congênita atendidos no setor de doenças infectoparasitárias (DIP) do Instituto Fernandes Figueira no período de 2000 a 2015. Os dados clínicos, laboratoriais e de imagem foram coletados através de uma ficha clínica e transcritos para um banco de dados previamente confeccionado no Epi Info. Foi realizada uma análise descritiva, por meio de tabelas de frequência, medidas resumo numéricas e gráficos. A associação entre os desfechos desfavoráveis dos recém-nascidos (coriorretinite e sintomas) e o momento do diagnóstico materno foi avaliada a partir de testes de hipótese. Foram ao todo 69 casos de toxoplasmose congênita, desses apenas 12 (17,4%) das gestantes apresentaram algum sintoma durante a gestação. Em 28 (40,6%) dos casos o diagnóstico foi feito no 2º trimestre, 27 (39,1%) das gestantes não receberam nenhum tipo de tratamento, 24 (34,8%) dos partos foi prematuro, 54 (78,3%) dos recém-nascidos tiveram ultrassom transfontanela alterado e 45(65,2%) dos recém-nascidos apresentaram coriorretinite. Ficaram evidentes algumas falhas no pré-natal como rastreio inadequado da gestante, diagnóstico da toxoplasmose adquirida apenas após alteração fetal no ultrassom, falha no início do tratamento da gestante e demora no início do tratamento do recém-nascido.

Palavras-chave: Toxoplasmose congênita, pré-natal, coriorretinite, calcificações intracranianas.

## Abstract

Toxoplasmosis is a disease caused by the protozoan *Toxoplasma gondii*. It presents high prevalence in our country, having a low morbimortality in the general population. When acquired during pregnancy *Toxoplasma gondii* has the ability to cross the placenta and cause damage to the fetus. Measures during prenatal care such as early diagnosis of maternal primo-infection and use of sulfadiazine, pyrimethamine and spiramycin are able to reduce fetal manifestations, since these medications exceed the transplacental barrier. Newborns with congenital toxoplasmosis may present with prematurity, microcephaly, hepatosplenomegaly, intracranial calcifications, seizures, motor development deficits, chorioretinitis and blindness. A retrospective study of a series of cases was carried out, analyzing the charts of newborns and infants diagnosed with congenital toxoplasmosis treated in the infectious and parasitic diseases (IPD) sector of the Instituto Fernandes Figueira from 2000 to 2015. Clinical data, laboratory and imaging were collected through a clinical record and transcribed to a database previously prepared in Epi Info. A descriptive analysis was carried out, using frequency tables, numerical summary measures and graphs. The association between the unfavorable outcomes of newborns (chorioretinitis and symptoms) and the time of maternal diagnosis was evaluated using hypothesis tests. There were 69 cases of congenital toxoplasmosis, of which only 12 (17.4%) of the pregnant women presented some symptoms during pregnancy. In 28 (40.6%) of the cases the diagnosis was made in the second trimester, 27 (39.1%) of the pregnant women did not receive any type of treatment, 24 (34.8%) of the deliveries were premature, 54 (78, 3%) of the newborns had altered transfontanel ultrasonography and 45 (65.2%) of the newborns had chorioretinitis. Some failures in prenatal care were evident such as inadequate screening of the pregnant woman, diagnosis of toxoplasmosis acquired only after fetal alteration in the ultrasound, failure to start treatment of the pregnant woman, and delayed initiation of treatment of the newborn.

**Key words:** Congenital toxoplasmosis, prenatal, chorioretinitis, intracranial calcifications.

## Lista de siglas

DIP - Doença infecto parasitária

Fiocruz – Fundação Oswaldo Cruz

IFF – Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes

Figueira

IgA – Imunoglobulina A

IgM – Imunoglobulina M

IgG – Imunoglobulina G

LCR – líquido cefalorraquidiano

MS – Ministério da Saúde

PCR – Reação em cadeia da polimerase

SNC – Sistema nervoso central

SUS – Sistema Único de Saúde

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

US – Ultrassom

## Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>11</b>
<b>3. REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>12</b>
3.1. Toxoplasma gondii.....	12
3.2. Ciclo do Toxoplasma gondii.....	14
3.3. Toxoplasmose na gestação.....	17
3.4. Drogas utilizadas para o tratamento do Toxoplasma gondii .....	19
3.5. Manejo adequado do pré-natal.....	21
3.6. Toxoplasmose congênita .....	23
<b>4. OBJETIVO GERAL.....</b>	<b>26</b>
4.1. Objetivos Específicos .....	26
<b>5. PACIENTES E MÉTODOS.....</b>	<b>27</b>
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>32</b>
<b>7. DISCUSSÃO .....</b>	<b>39</b>
<b>8. CONCLUSÃO .....</b>	<b>49</b>
<b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>51</b>
<b>APÊNDICE – FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS .....</b>	<b>56</b>
<b>ANEXO – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....</b>	<b>59</b>

# 1. Introdução

O *Toxoplasma gondii* é um protozoário que infecta aproximadamente 30% da população mundial. A infecção ocorre, na maioria das vezes, pela ingestão de água ou alimentos contaminados com os oocistos do parasita, que são eliminados principalmente por gatos<sup>(1)</sup>. A toxoplasmose é uma das infecções mais comuns em humanos. A soroprevalência da infecção aumenta com a idade e não varia entre os sexos, sendo baixa em regiões frias, áridas e com altitudes elevadas<sup>(2,3)</sup>.

A infecção primária em crianças e adultos geralmente é assintomática ou subclínica e em aproximadamente 2% dos casos pode causar linfonodomegalias ou lesão ocular<sup>(4)</sup>, sendo os casos mais graves vistos em pacientes imunodeprimidos. Quando adquirida durante a gestação, a infecção pelo *Toxoplasma gondii* pode causar danos graves ao feto como crescimento intrauterino retardado, prematuridade ou até mesmo abortamento<sup>(4,5)</sup>.

Nas áreas endêmicas de toxoplasmose, com alto risco de transmissão, são indicadas medidas de triagem das grávidas com o intuito de identificar indivíduos suscetíveis e adotar medidas de prevenção da doença. A toxoplasmose congênita ocorre em 0,2 a 2 em 1000 nascimentos em países como França, Estados Unidos, Bélgica e Noruega<sup>(2)</sup>. Em alguns países, como França e Áustria, a pesquisa sorológica de rotina durante o pré-natal é, por lei, obrigatória. Tal procedimento reduziu a incidência da toxoplasmose fetal de 40% para 7% nos últimos 30 anos<sup>(6)</sup>. Entretanto, Finlândia, Noruega e Reino Unido optaram por não realizar rotineiramente a triagem sorológica visto que esses países apresentam uma baixa taxa de soroconversão de sua população sendo, portanto, essa triagem, considerada um gasto público não justificado<sup>(7)</sup>.

No Brasil, a prevalência do *Toxoplasma gondii* varia de 50 a 80% nas mulheres em idade reprodutiva<sup>(8)</sup>. O Ministério da Saúde recomenda a triagem sorológica de rotina em todas as gestantes. O início do rastreio deve ocorrer logo na primeira consulta de pré-natal, com a coleta de sorologia específica para toxoplasmose. Nos casos de gestantes suscetíveis, a sorologia deve ser solicitada a cada 2 ou 3 meses como método de diagnóstico precoce<sup>(9)</sup>.

A infecção congênita pelo *Toxoplasma gondii* ocorre pela transmissão do parasita para o feto através da placenta e pode adquirir diferentes graus de gravidade dependendo da virulência da cepa do parasita, da capacidade de resposta imune da mãe e da idade gestacional em que ocorre a infecção, podendo resultar inclusive em morte fetal<sup>(2,10)</sup>.

Durante o pré-natal, ao se fazer o diagnóstico da infecção materna pelo *Toxoplasma gondii*, deve-se iniciar medicação específica para que se reduza o risco de transmissão fetal do parasita. Nos casos em que não ocorre o tratamento materno adequado, aumenta-se o risco do feto apresentar manifestações graves, principalmente oculares e em sistema nervoso central. As manifestações podem ser tardias, surgindo dias, meses ou até anos após o nascimento<sup>(2,6)</sup>.

## 2. Justificativa

A toxoplasmose congênita é uma doença que acarreta diferentes espectros clínicos nos recém-nascidos acometidos, podendo gerar graves manifestações e altos custos para o sistema de saúde sendo portanto, uma doença de grande interesse de estudo, não apenas no Brasil<sup>(8)</sup>.

Embora no Brasil exista um manual do Ministério da Saúde<sup>(9)</sup> com orientações sobre rastreio das gestantes, momento da coleta das sorologias, diagnóstico e tratamento da toxoplasmose adquirida durante a gestação, na prática clínica observamos condutas diferentes. Durante a minha formação como pós-graduanda em infectologia pediátrica no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente (IFF) pude acompanhar diversos casos de toxoplasmose congênita que apresentavam manifestações importantes e alguns casos em que o manual do Ministério da Saúde não foi seguido, e isso despertou o interesse em identificar esses casos e divulgar tão grave problema.

Ao descrever as principais características do pré-natal dos casos de toxoplasmose congênita atendidos no ambulatório de um hospital de referência em infectologia pediátrica do estado do Rio de Janeiro, este trabalho permitirá identificar as não conformidades entre o que é preconizado como conduta adequada e o que é de fato realizado na prática clínica. Além disso, também permitirá conhecer as principais características clínicas, laboratoriais e de imagem desses recém-nascidos com toxoplasmose congênita.

## 3. Referencial Teórico

### 3.1. *Toxoplasma gondii*

O *Toxoplasma gondii* é um protozoário capaz de infectar boa parte dos animais, inclusive o ser humano. Esse parasita é capaz de infectar todos os tecidos orgânicos, porém tem preferência pelos sistemas reticuloendotelial, muscular, nervoso central e retina<sup>(11)</sup>.

Sua descoberta ocorreu há mais de cem anos e foi descrito pela primeira vez por Nicolle e Manceaux em 1908, no norte da África, no Instituto Pasteur da Tunísia. A primeira identificação do parasita ocorreu no corpo de um roedor africano *Ctenodactylus gondii*<sup>(7,12,13)</sup>. Na mesma época, o mesmo parasita foi descrito por Afonso Esplendore, em São Paulo, ao observar tecidos de coelhos mortos em seu laboratório. Em 1909 foi proposto por Nicolle e Manceaux o nome da espécie como *Toxoplasma gondii*<sup>(12,13)</sup>.

Entre 1908 e 1937 foram elaborados vários estudos descrevendo um microorganismo *toxoplasma-like*, que foi evidenciado no tecido de diversos animais, entre eles o ser humano<sup>(12,13)</sup>.

O primeiro caso de toxoplasmose foi descrito por um oftalmologista tcheco, Janku, em 1923. Ele observou lesões oculares em um paciente que foram relacionadas à infecção pelo *Toxoplasma gondii*. Alguns anos após, em 1927, Magarinos Tôrres descreveu o primeiro caso de infecção humana pelo *Toxoplasma gondii* no Brasil. O diagnóstico foi feito através da autópsia de um recém-nascido que apresentava encefalite e coriorretinite. Em um primeiro momento, foi descrito o agente etiológico como *Encephalitozoon chagas*. Anos mais tarde, esse parasita foi identificado como o *Toxoplasma gondii*<sup>(14)</sup>.

Em 1937, Sabin conduziu pela primeira vez um estudo mais detalhado em que se confirmou o *Toxoplasma gondii* como um parasita de vida intracelular obrigatória, que poderia ser encontrado nos animais de laboratório, em tecidos do sistema nervoso central, subcutâneo e intraperitoneal<sup>(12)</sup>.

Em 1939, Abner Wolf e colaboradores descreveram pela primeira vez um caso de toxoplasmose congênita através da autópsia em um recém nascido, morto após 3 dias de vida, que apresentava um tipo de encefalomielite. Foram isolados *Toxoplasmas gondii* no sistema nervoso central do feto. Nesse caso, apesar da mãe ser assintomática, foram evidenciados anticorpos no sangue do recém nascido<sup>(15,16)</sup>. Além disso, em 1948, Sabin e Feldman desenvolveram o primeiro método sorológico baseado na detecção de anticorpos para o diagnóstico da infecção pelo *Toxoplasma gondii*<sup>(17)</sup>.

Entre os anos de 1940 e 1950, foi feita pela primeira vez a associação entre a infecção pelo *Toxoplasma gondii* e as doenças inflamatórias oculares, sendo a coriorretinite a manifestação clínica ocular mais comum e a principal causa de uveíte posterior infecciosa no mundo<sup>(8,14)</sup>.

Nos últimos 10 anos, houve grandes avanços tecnológicos que permitiram estudos moleculares responsáveis pela identificação de diferentes sorotipos do *Toxoplasma gondii* e sua respectiva virulência<sup>(7,9)</sup>.

Embora só exista uma única espécie de *Toxoplasma* capaz de causar doenças em animais e no homem, a partir de 1990, foram descritos por pesquisadores americanos, diferentes sorotipos desse parasita. Os três maiores grupos são os tipos I, II e III, eles diferem entre si em termos de virulência e padrão epidemiológico. Atualmente, além dos três principais subtipos de genótipos são descritos outros nove, sendo sua prevalência menor<sup>(7,13)</sup>.

Existem diferenças na prevalência dos genótipos nos diferentes continentes. Genótipos I e II são descritos na América, Europa, África e Ásia. O genótipo III é descrito apenas na América e Europa. Na Europa e nos Estados Unidos, a maior prevalência é do tipo II, podendo chegar a 90% dos casos de infecção congênita na França. Em países como México, Colômbia e Brasil a maior prevalência é do genótipo tipo I<sup>(13,18,19)</sup>.

No Brasil, os tipos I e III causam acometimento ocular mais intenso em crianças mais velhas e em adultos, apresentando assim uma maior virulência<sup>(20)</sup>.

### **3.2. Ciclo do *Toxoplasma gondii***

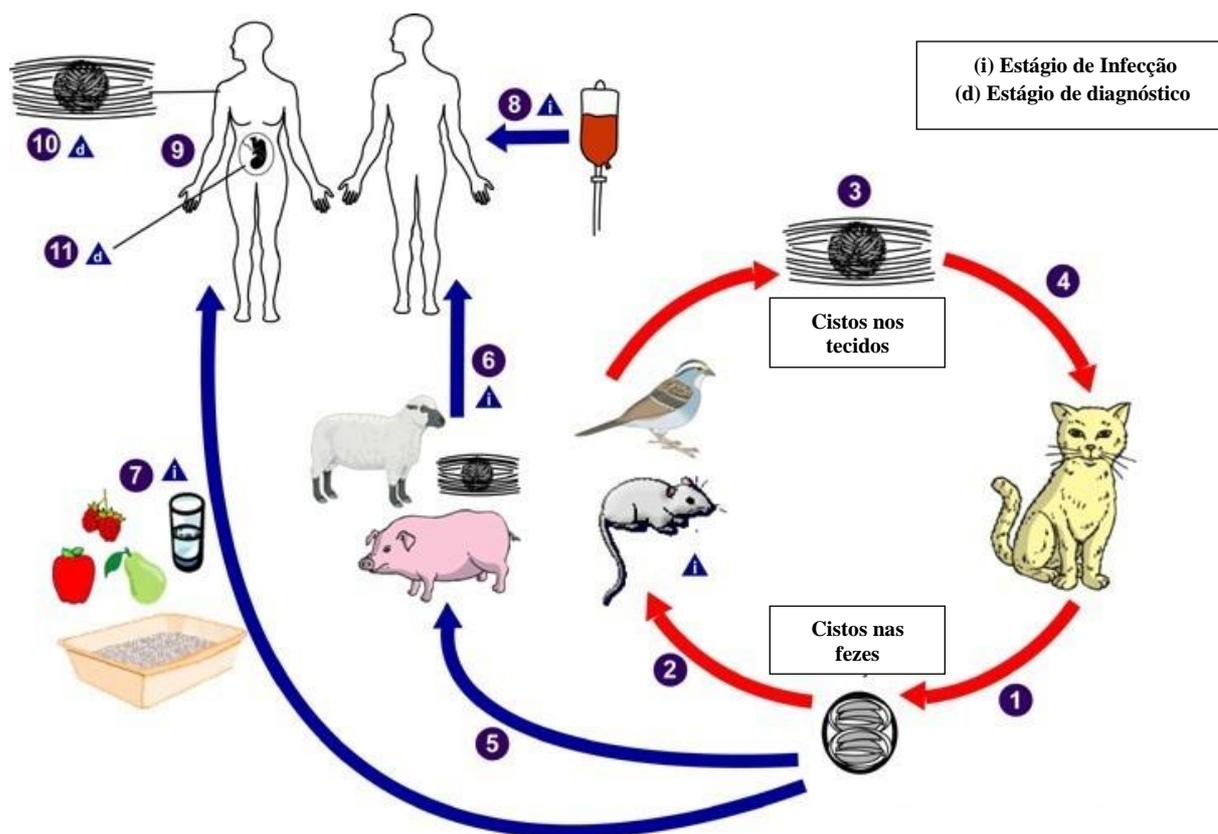
O maior entendimento e estudo de sua epidemiologia ocorreram apenas nos anos 1970, com a descoberta do ciclo do protozoário através da identificação de cistos nas fezes dos gatos<sup>(7,9)</sup>.

O parasita possui 3 estágios: (1) taquizoítas que se proliferam rapidamente e destroem as células infectadas durante a infecção aguda, (2) bradizoítas que formam cistos e se proliferam nos tecidos e (3) esporozoítas liberados para o meio externo dentro dos oocistos. Os principais hospedeiros do *Toxoplasma gondii* são os gatos, também chamados como reservatórios de infecção. Os gatos infectados excretam os oocistos através das fezes. Os oocistos são capazes de sobreviver no meio ambiente por longos períodos, de meses até um ano. Além disso, os oocistos são muito resistentes a desinfetantes, frio e água, porém podem ser eliminados quando submetidos a temperaturas superiores a 70°C por 10 minutos<sup>(21,22)</sup>.

A infecção nos humanos pode ocorrer de diversas maneiras, tais como ingestão de carne crua contaminada com os cistos tissulares, ingestão de oocistos por contato

indireto, como através de mão, água e comida contaminadas com fezes dos gatos infectados ou por transplantes de órgãos, transfusão sanguínea e transmissão transplacentária. A carne suína representa uma forma de risco de contaminação significativa para o ser humano no Brasil<sup>(23)</sup>. A ingestão de carne contendo cistos teciduais é a principal via de contaminação em humanos. De acordo com o departamento de agricultura dos Estados Unidos, metade dos casos de toxoplasmose neste país é causada pelo consumo de carne contaminada<sup>(24)</sup>. Não foi descrita a transmissão através da amamentação<sup>(23)</sup>.

Hábitos culturais, principalmente os relacionados à alimentação, são as maiores causas para as diferenças na frequência da infecção pelo *Toxoplasma gondii* de um país para outro e de uma região para outra, dentro de um mesmo país<sup>(2)</sup>. O ciclo de vida do *Toxoplasma gondii* é descrito na Figura 1.



**Figura 1:** Ciclo de vida do *Toxoplasma gondii*; 1. Liberação dos oocistos nas fezes dos gatos. 2. Hospedeiros intermediários se tornam infectados após ingestão de água, solo e alimentos contaminados. 3. Os oocistos se transformam em taquizoítas que se localizam no sistema nervoso central e tecido muscular onde se transformam em bradizoítas. 4. Os gatos se tornam infectados após ingestão desses hospedeiros intermediários. 5. Animais que são consumidos pelo homem também podem se tornar infectados pela ingestão dos oocistos. 6. Ingestão de carne crua de animais infectados, por humanos. 7. Ingestão de comida e água contaminada com fezes de gatos infectados. 8. Transfusão de sangue ou transplante de órgão. 9. Transmissão da mãe para o feto por via transplacentária. 10. O diagnóstico geralmente é feito através de sorologia. 11. O diagnóstico da toxoplasmose congênita pode ser realizado através do isolamento do *T. gondii* no líquido amniótico através de PCR.

Fonte: Adaptado de [www.cdc.gov/media/DPK/2014/docs/npi/Toxoplasma\\_lifecycle.pdf](http://www.cdc.gov/media/DPK/2014/docs/npi/Toxoplasma_lifecycle.pdf). Acessado em 10 de março de 2017.

### 3.3. Toxoplasmose na gestação

A toxoplasmose congênita pode ocorrer quando a gestante que não possui imunidade prévia entra em contato com o *Toxoplasma gondii* pela primeira vez durante a gestação. Estudo realizado em Mato Grosso do Sul apontou que aproximadamente 8% das gestantes são suscetíveis ao Toxoplasma<sup>(25)</sup>.

O *Toxoplasma gondii* é capaz de atravessar a barreira placentária e acometer o feto. A taxa de transmissão fetal do toxoplasma varia de acordo com a idade gestacional em que a gestante suscetível entra em contato com o parasita. Quanto mais precoce a infecção materna, menor o risco de transmissão, porém mais graves são as manifestações clínicas fetais e neonatais<sup>(26-29)</sup>. Aproximadamente 1/3 das gestantes com toxoplasmose adquirida terão um filho com toxoplasmose congênita<sup>(30)</sup>. O risco de transmissão para o feto no 1º trimestre da gestação é reduzido, sendo de aproximadamente 15%. Quando a gestante adquire a toxoplasmose no segundo trimestre, o risco de transmissão para o feto é de 44%. O terceiro trimestre é quando há o maior risco de passagem do parasita para o feto, aproximadamente 71%<sup>(27,31)</sup>.

Assim como na infecção pelo Toxoplasma em outros momentos da vida, a infecção na gestante se mostra em mais de 70% dos casos assintomática e o diagnóstico na gestante se dá apenas pela coleta de sorologia<sup>(13,30)</sup>.

O principal método diagnóstico da toxoplasmose adquirida nas gestantes com suspeita de infecção pelo parasita é a dosagem de anticorpos séricos específicos para *Toxoplasma gondii* (IgM, IgG), amplamente realizado na triagem das mulheres grávidas. Na fase aguda da toxoplasmose adquirida a primeira imunoglobulina que aumenta é da classe M (IgM), seguida do aumento da produção da imunoglobulina G (IgG). Pode ocorrer também o aumento da imunoglobulina da classe A, porém esse é mais raro<sup>(11,32)</sup>.

Pela técnica de imunofluorescência, os anticorpos IgM podem ser dosados duas semanas após o início da infecção, alcançando seu pico após o período de 6 a 8 semanas e iniciando a queda dos seus títulos. Títulos baixos podem persistir por mais de 12 meses. Os anticorpos IgG podem ser detectados após quatro a oito semanas da infecção inicial e permanecem positivos, em títulos baixos, por toda a vida<sup>(26,32,33)</sup>.

Através do exame de reação em cadeia da polimerase (PCR) do líquido amniótico é possível detectar o DNA do microrganismo, sendo uma reação de grande sensibilidade e especificidade, usado diagnóstico da infecção fetal<sup>(18,22,34)</sup>. Um exame com PCR positivo para toxoplasmose deve ser interpretado com cautela pois a reação de cadeia da polimerase não distingue infecção aguda de infecção crônica<sup>(35)</sup>. O desempenho dos principais métodos para diagnóstico da toxoplasmose adquirida na gestante e da infecção fetal durante o pré-natal está descrito na Tabela 1.

Tabela 1. Precisão dos testes diagnósticos para toxoplasmose congênita

	IgM e IgG específicas	PCR do líquido amniótico
Sensibilidade	77-99%	92%
Especificidade	93-100%	100%

Fonte: Adaptado de “Accuracy of Real-Time Polymerase Chain Reaction for *Toxoplasma gondii* in Amniotic Fluid, 2010”; (The Importance of IgG Avidity and the Polymerase Chain Reaction in Treating Toxoplasmosis during Pregnancy: Current Knowledge)

Diante da alta prevalência da toxoplasmose no Brasil faz-se necessário que durante o pré-natal seja feito rastreio específico em todas as gestantes, sendo realizada em diversos países europeus<sup>(30)</sup>. É importante que o perfil sorológico da gestante seja o mais rapidamente definido como: suscetível; imune; infecção aguda/antiga ou infecção aguda, para que as medidas de prevenção primária e secundária sejam implementadas<sup>(4,6)</sup>.

A Tabela 2 descreve os possíveis **status** sorológicos da gestante.

Tabela 2. Sorologia de toxoplasmose (IgM e IgG) das gestantes no início do pré-natal

IgM -	IgG -	Suscetível
IgM -	IgG +	Imune
IgM +	IgG +	Infecção aguda ou antiga
IgM +	IgG -	Infecção aguda

Fonte: 2015 Report of the Committee on Infectious Disease, Redbook

Nos casos em que a gestante apresente no início do pré-natal sorologia IgM e sorologia IgG positivas para toxoplasmose adquirida, não será possível determinar em que momento da infecção ela se encontra. Poderá ser uma infecção recente que já apresenta títulos aumentando de IgG ou uma infecção tardia que ainda apresenta anticorpos IgM positivos. Para que essa diferenciação seja feita é necessário realizar o teste de avidéz da IgG<sup>(36,37)</sup>.

Após a determinação do perfil sorológico da gestante, o pré-natal deve ser guiado pelas orientações do Ministério da Saúde, de modo que o diagnóstico nos casos de infecção durante a gestação seja feito de forma precoce e conseqüentemente se inicie o tratamento específico da gestante e do feto nos casos necessários<sup>(9)</sup>.

### 3.4. Drogas utilizadas para o tratamento do *Toxoplasma gondii*

As principais drogas utilizadas para tratar a toxoplasmose agem contra a replicação do parasita em seu estágio de taquizoíta. Os taquizoítas são capazes de produzir cistos latentes que se depositam nos tecidos do corpo. Nesses cistos ficam os bradizoítas, que são metabolicamente pouco ativos. As drogas mais comumente utilizadas para o tratamento da toxoplasmose adquirida são a sulfadiazina e a pirimetamina, uma vez que

as duas drogas associadas apresentam eficácia oito vezes maior do que quando usadas isoladamente<sup>(38)</sup>.

Nos casos de hipersensibilidade à sulfadiazina, utiliza-se a pirimetamina em doses elevadas ou associada a clindamicina, claritromicina ou azitromicina<sup>(15)</sup>. Não existem medicações com eficácia comprovada contra os cistos latentes nos tecidos, apenas contra os taquizoítos<sup>(38)</sup>.

Uma outra droga utilizada no manejo da gestante com toxoplasmose é a espiramicina. Ela apresenta mínima toxicidade fetal e é facilmente absorvida por via oral. Tem ação rápida nos tecidos, sendo capaz de eliminar os taquizoítas e prevenir a transmissão do parasita para o feto<sup>(15)</sup>. Na maioria dos centros de pré-natal, a espiramicina é prescrita para todas as gestantes assim que feito o diagnóstico da infecção adquirida pelo *Toxoplasma gondii*. A troca da espiramicina para a sulfadiazina associada a pirimetamina é realizada nos casos em que se evidencia lesão fetal ou quando o diagnóstico da infecção materna ocorre ao final da gestação<sup>(39)</sup>.

Diversos estudos, como os descritos por Avelino (2014) e Rodrigues (2014) demonstram que o uso da espiramicina sozinha ou associada a sulfadiazina reduz e retarda o risco de transmissão fetal da infecção adquirida durante a gestação.

No Brasil, a recomendação do Ministério da Saúde é que seja iniciada a espiramicina assim que feito o diagnóstico da infecção materna pelo *Toxoplasma* e seja feita a troca para sulfadiazina associada a pirimetamina nos casos de alteração no ultrassom fetal. Deve-se acrescentar ao esquema o ácido fólico, capaz de reduzir os efeitos adversos causados pela pirimetamina e caracterizados por supressão da medula óssea e consequente anemia e neutropenia<sup>(38)</sup>.

### 3.5. Manejo adequado do pré-natal

O Ministério da Saúde preconiza que o acompanhamento pré-natal deve ser iniciado o mais precocemente possível, idealmente no primeiro trimestre e mantido de forma regular. É preconizado um mínimo de 6 consultas durante a gestação para todas as gestantes, independente da presença de alguma patologia<sup>(9)</sup>.

Todas as gestantes devem ter sua primeira sorologia (IgM e IgG) para toxoplasmose solicitada na primeira consulta de pré-natal. Naquelas com IgG positiva e IgM negativa não serão necessárias novas coletas, pois a gestante será considerada imune. Nos casos em que a gestante apresente sorologia IgM e IgG negativas, elas devem ser instruídas quanto à prevenção primária com medidas como: lavagem adequada das mãos ao manipular alimentos; lavagem adequada dos alimentos que serão consumidos crus; evitar carnes cruas; evitar o contato com as fezes dos gatos e lavagem adequada das mãos após contato com animais. Nesses casos a sorologia IgM e IgG deve ser repetida a cada 2 ou 3 meses para identificação precoce da primoinfecção<sup>(9,27,37)</sup>.

Para as gestantes que apresentem IgM positiva e IgG negativa, há a possibilidade que esta seja uma infecção muito recente ou ainda um falso positivo. Nessa situação é recomendado iniciar imediatamente a espiramicina e repetir a sorologia em 3 semanas. Se houver aumento nos títulos de IgG temos o diagnóstico de infecção aguda confirmado<sup>(23,37,40)</sup>. Há ainda a possibilidade das sorologias IgM e IgG se mostrarem positivas já na primeira coleta. Nesses casos podemos estar diante de uma infecção antiga ou de uma primoinfecção já durante a gravidez. Para fazer essa diferenciação deve ser realizado o teste de avidéz da IgG<sup>(7,41)</sup>.

O teste de avidéz da IgG é um exame laboratorial que auxilia na estimativa do momento em que ocorreu a infecção pelo *Toxoplasma gondii*. Nesse teste é medida a

afinidade da IgG para ligação aos antígenos do *Toxoplasma*. Essa afinidade tende a crescer no decorrer da infecção, ou seja, em testes que mostram uma baixa avidéz a IgG podemos inferir que a infecção é recente, ocorrendo há menos de 4 meses<sup>(26)</sup>. Nos casos de alta avidéz pela IgG, define-se o diagnóstico de infecção antiga e não serão necessários novos testes. Nos casos de baixa avidéz pela IgG, deve-se iniciar imediatamente espiramicina e seguir a investigação do feto<sup>(9)</sup>.

A investigação fetal, após a identificação da IgM positiva durante a gestação, deve ser realizada com ultrassom fetal mensal. O melhor exame para se avaliar a presença de infecção fetal é a reação em cadeia da polimerase (PCR) do líquido amniótico, porém esse exame só pode ser realizado após a 21ª semana de gestação<sup>(9,42)</sup>. A amniocentese é o método mais utilizado para coleta de sangue fetal, sendo procedimento invasivo e que não está livre de complicações, como o óbito fetal. Essa complicação é mais frequente quando o exame é realizado com um feto com baixa idade gestacional<sup>(42)</sup>.

A Academia Americana de Pediatria (AAP) não indica a coleta seriada de sorologias para toxoplasmose nas gestantes sem imunidade prévia. Os custos para o sistema de saúde da coleta seriada de sorologia para toxoplasmose não são justificados uma vez que a prevalência da toxoplasmose adquirida é baixa na população norte americana. É indicado apenas a realização de ultrassonografias seriadas para identificação precoce de possíveis alterações fetais<sup>(35)</sup>.

### 3.6. Toxoplasmose congênita

A toxoplasmose congênita ocorre quando a primoinfecção se dá durante a gestação. Os fatores associados ao aumento do risco de toxoplasmose congênita são: a infecção aguda da gestante pelo *Toxoplasma gondii*; as situações de imunossupressão da gestante; o tratamento específico para toxoplasmose utilizado no pré-natal; a virulência da cepa do *Toxoplasma gondii* e a alta carga parasitária<sup>(27)</sup>.

Há também casos bem descritos em mulheres com infecção em um intervalo curto antes da gravidez (até 3 meses antes) ou de mulheres com imunossupressão que reativaram o quadro infeccioso sendo capaz de transmitir o parasita para o feto<sup>(12,43)</sup>.

Durante a infecção aguda materna, ocorre a fase de parasitemia na qual a placenta é infectada e assim o parasita é transmitido para o feto. O tempo entre a infecção placentária e a infecção fetal depende de vários fatores, incluindo o tamanho do inóculo, a virulência da colônia do *Toxoplasma gondii*, a resposta imune materna e fetal e o estágio de desenvolvimento da placenta<sup>(14)</sup>.

O acometimento fetal está associado com uma considerável morbidade quando tardiamente diagnosticado na gestante e conseqüentemente não tratado de forma adequada. Alguns autores como Lago, Oliveira e Bender descreveram as variações encontradas nas dosagens de IgM nas diferentes populações e regiões. Eles demonstraram que até 30% dos recém-nascidos com toxoplasmose congênita apresentavam IgM negativa, sendo este portanto um teste importante, porém não definitivo, para o diagnóstico. Em casos de alta suspeição clínica, a dosagem de anticorpos IgG dos recém-nascidos deve ser coletada durante todo o primeiro ano de vida<sup>(8,41)</sup>.

Logo ao nascimento, todos os recém-nascidos com suspeita de toxoplasmose congênita devem ter sorologias específicas para o *Toxoplasma gondii* coletadas. São elas

as imunoglobulinas IgM, IgG e IgA. Caso algum resultado seja positivo, deve-se repetir a coleta em 10 dias, pois a meia vida dos anticorpos é curta e se eles forem apenas de origem materna, seus títulos já terão negativado<sup>(35)</sup>.

Os critérios para diagnóstico da infecção congênita no recém-nascido são: a presença persistente da imunoglobulina IgM após o 5º dia de vida; a persistência da imunoglobulina IgA após o 10º dia de vida; o resultado positivo de PCR em material do recém-nascido (urina, sangue periférico ou líquido); a persistência ou o aumento progressivo da imunoglobulina IgG no sangue periférico após 1 ano de vida ou ainda o ressurgimento dos anticorpos IgG após suspensão do tratamento específico. Além disso, em casos de soroconversão materna durante a gestação e ocorrência de morte fetal intrauterina ou aborto, também se considera a infecção pelo *Toxoplasma gondii* como a causa do óbito<sup>(9,35,36)</sup>.

Nos casos em que não foi realizada coleta de sorologia materna durante o pré-natal deve-se coletar no período pós natal pois o resultado materno pode auxiliar na interpretação dos resultados sorológicos do recém-nascido<sup>(35)</sup>. A sorologia pareada mãe/recém-nascido configura importante meio de diagnóstico nesses casos.

A infecção congênita pelo *Toxoplasma gondii* pode se manifestar de inúmeras formas variando da ausência de sintomas, danos cerebrais moderados a graves e morte fetal. As manifestações clínicas mais prevalentes incluem alteração do sistema retículo endotelial com aumento de fígado e baço, ascite, linfadenopatia, manifestações da prematuridade, plaquetopenia e anemia, exantema, microcefalia ou hidrocefalia, estrabismo, crises convulsivas, pneumonia, encefalite, cegueira, surdez e retardo no desenvolvimento<sup>(13)</sup>.

A coriorretinite também se mostra como manifestação frequente, podendo ocorrer em qualquer momento da vida dos pacientes com diagnóstico de doença

congênita, inclusive na idade adulta<sup>(28)</sup>. Aproximadamente 70% dos recém-nascidos que tiveram toxoplasmose congênita e a mãe não recebeu tratamento adequado na gestação vão desenvolver em algum momento da vida coriorretinite. Já naquelas gestantes que receberam tratamento adequado o risco de coriorretinite é de aproximadamente 30%<sup>(35)</sup>.

A ultrassonografia fetal durante a gravidez pode mostrar alterações como calcificações intracranianas, dilatação ventricular, hidrocefalia, ascite e hepatomegalia. A presença da clássica tríade da toxoplasmose congênita formada por hidrocefalia, calcificações cerebrais e coriorretinite não configura a manifestação clínica mais frequente, porém esses são os achados isolados mais frequentes, estando presente em 14 a 17% dos recém-nascidos infectados<sup>(11,44)</sup>.

Há fortes evidências publicadas através de estudos de metanálise, referindo a importância do tratamento para a melhora evolutiva da coriorretinite e da encefalite causada pelo *Toxoplasma gondii* nos recém-nascidos infectados, pois reduz o dano celular causado pelo parasita<sup>(43,44)</sup>.

Todos os recém-nascidos com diagnóstico ou suspeita de toxoplasmose congênita devem ser submetidos a investigação ampla que inclui hemograma, função hepática, sorologia específica para toxoplasmose, ultrassom transfontanela ou tomografia computadorizada de crânio, fundo de olho e exame auditivo<sup>(9,33)</sup>.

O tratamento do recém-nascido com toxoplasmose congênita deve ser iniciado o mais precocemente possível com sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico e tem a duração de 1 ano. É importante a avaliação médica especializada e periódica dessas crianças afim de identificar precocemente possíveis alterações clínicas<sup>(2,35)</sup>.

## **4. Objetivo Geral**

Descrever a associação das manifestações da toxoplasmose congênita em recém-nascidos e lactentes com a história gestacional e o tratamento materno.

### **4.1. Objetivos Específicos**

1. Descrever as prevalências dos principais desfechos clínicos dos recém-nascidos e lactentes com toxoplasmose congênita.
2. Descrever os fatores prognósticos dos recém nascidos com toxoplasmose congênita relacionados à história gestacional materna, às alterações fetais, ao momento do início do tratamento materno e do recém-nascido.
3. Associar os fatores prognósticos com os principais desfechos clínicos dos recém-nascidos e lactentes com toxoplasmose congênita.

## **5. Pacientes e Métodos**

### **5.1. Desenho do estudo**

Foi realizado um estudo retrospectivo de uma série de casos, baseado na análise de prontuários dos recém-nascidos e lactentes com diagnóstico de toxoplasmose congênita.

### **5.2. Definição de toxoplasmose congênita**

Foram considerados casos de toxoplasmose congênita aqueles recém-nascidos e lactentes cujas mães apresentaram durante a gravidez sorologia positiva IgM para *Toxoplasma gondii*, com ou sem resultado positivo do PCR do líquido amniótico, associado a alterações fetais e/ou alterações clínicas, laboratoriais e de imagem ao nascimento compatíveis com infecção congênita, e/ou persistência da IgG positiva após os 12 primeiros meses de vida.

### **5.3. Local do estudo**

O estudo foi realizado no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF), que pertence à Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e é centro nacional de referência, exercendo a função de órgão auxiliar do Ministério da Saúde na tarefa de desenvolver, coordenar e avaliar as ações integradas, direcionadas à área da saúde feminina e infanto-juvenil em âmbito nacional.

O setor de pré-natal e maternidade do IFF tem característica de atendimento terciário, de alto risco fetal, sendo referência para as gestantes que apresentam sorologia

positiva para toxoplasmose nas unidades básicas de saúde. Após o nascimento os recém-nascidos são acompanhados na Unidade de Doenças Infecciosas em Pediatria (DIPE).

#### **5.4. População do estudo**

A população do estudo foi constituída por recém-nascidos e lactentes com toxoplasmose congênita, nascidos ou não no IFF, e que foram acompanhados no ambulatório de doenças infecciosas em pediatria durante o primeiro ano de vida.

O critério de inclusão foi o diagnóstico confirmado de toxoplasmose congênita (CID 10 P37.1) do nascimento até o 1º ano de vida no período entre 1º de Janeiro de 2000 e 31 de Dezembro de 2015. Os pacientes que não tiveram seus prontuários encontrados no arquivo médico não fizeram parte do estudo.

#### **5.5. Amostra**

Amostra de conveniência formada por todos os recém-nascidos e lactentes que satisfizeram o critério de inclusão.

#### **5.6. Coleta de dados**

Os dados clínicos e de exames complementares foram coletados a partir da busca ativa dos casos nas agendas do ambulatório de doenças infecciosas pediátricas em um hospital federal no município do Rio de Janeiro, entre os anos de 2000 e 2015 e posteriormente no arquivo médico. Não foram encontrados registros do ano de 2012 pois houve perda da agenda.

As agendas de marcação de consulta do ambulatório de DIPE são preenchidas com o nome do paciente, número do prontuário e diagnóstico (já realizado em outras

consultas ou com o diagnóstico presente na ficha de encaminhamento). Foram buscados no arquivo médico os prontuários que não tinham a descrição do diagnóstico na agenda para que se reduzisse a possibilidade de perda dos casos. Quando não foi possível ter acesso ao prontuário, optamos por excluir aquele caso do estudo.

Foi utilizada uma ficha clínica e um banco de dados em Epi Info, elaborados especificamente para esta pesquisa (Apêndice 1).

## **5.7. Variáveis do estudo**

Foram estudados os dados maternos, os fatores que definem o pré-natal adequado e os que definem o tratamento e manejo adequado do recém-nascidos com toxoplasmose congênita pela descrição do Ministério da Saúde e da literatura internacional.

- Dados maternos: Idade materna no momento do parto, número de anos de educação formal, profissão materna e contato prévio com gatos.
- Dados do pré-natal/gestante: Início do pré-natal com menos de 12 semanas de idade gestacional, sintomas clínicos na infecção aguda, local do pré-natal, realização de mais de 6 consultas de pré-natal, número de consultas de pré-natal no IFF, momento da primeira sorologia IgM positiva (trimestre da gestação), tratamento materno realizado ou não e com quais drogas (espiramicina ou a associação da sulfadiazina com espiramicina e ácido folínico – esquema tríplice), sorologia materna durante o pré-natal (IgM e IgG), ultrassom fetal, presença de outras comorbidades.

- Dados da criança: Data de nascimento, nascimento no IFF ou em outras maternidades, parto prematuro ( $< 37$  semanas) ou a termo ( $\geq 37$  semanas), peso, estatura e perímetro cefálico ao nascimento, idade na primeira consulta realizada no IFF (antes ou após 30 dias de vida), sintomas ao nascimento, sorologia (IgM e IgG) do recém-nascido, análise do líquido, laudo do ultrassom transfontanela, presença de coriorretinite, resultado do BERA, idade do início do tratamento e desfecho final (alta hospitalar, abandono ou óbito).

## **5.8. Análise dos dados**

Foi realizada análise descritiva, por meio de tabelas de frequência, medidas resumo numéricas e gráficos. A associação entre os desfechos desfavoráveis dos recém-nascidos e o momento do diagnóstico materno foi avaliada a partir de testes de hipótese adequados aos tipos das variáveis analisadas (numéricas ou categóricas). Da mesma forma foi investigada a associação de alterações ultrassonográficas com a ocorrência de sintomas nos recém-nascidos. Para o processamento e análise dos dados foi utilizado o SPSS Statistics Base versão 22.0.

## **5.9. Questões éticas**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – Fiocruz, CAAE 51803715.0.0000.5269 (Anexo). O estudo preencheu os requisitos da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº466 de 12 de dezembro de 2012, publicada no Diário Oficial da União em 13/06/2013. Não foi elaborado um Termo de Consentimento Livre

e Esclarecido (TCLE) visto que a pesquisa ocorreu de forma retrospectiva, o que dificultou o contato com os responsáveis legais pelos participantes do estudo.

## 6. Resultados

No período de janeiro de 2000 a dezembro de 2015, foram encontrados nas agendas do ambulatório de infectologia pediátrica do IFF 86 possíveis casos de toxoplasmose congênita. Desses, não houve confirmação do diagnóstico na avaliação inicial de 14 prontuários, pois eram de recém-nascidos expostos durante a gestação mas não infectados e que haviam sido registrados equivocadamente na agenda como casos de toxoplasmose congênita. Foram perdidos 3 possíveis casos, em que não foi possível encontrar os prontuários no setor de armazenagem do arquivo inativo. Ao final, fizeram parte do estudo 69 casos de recém-nascidos e lactentes com toxoplasmose congênita (Figura 2).

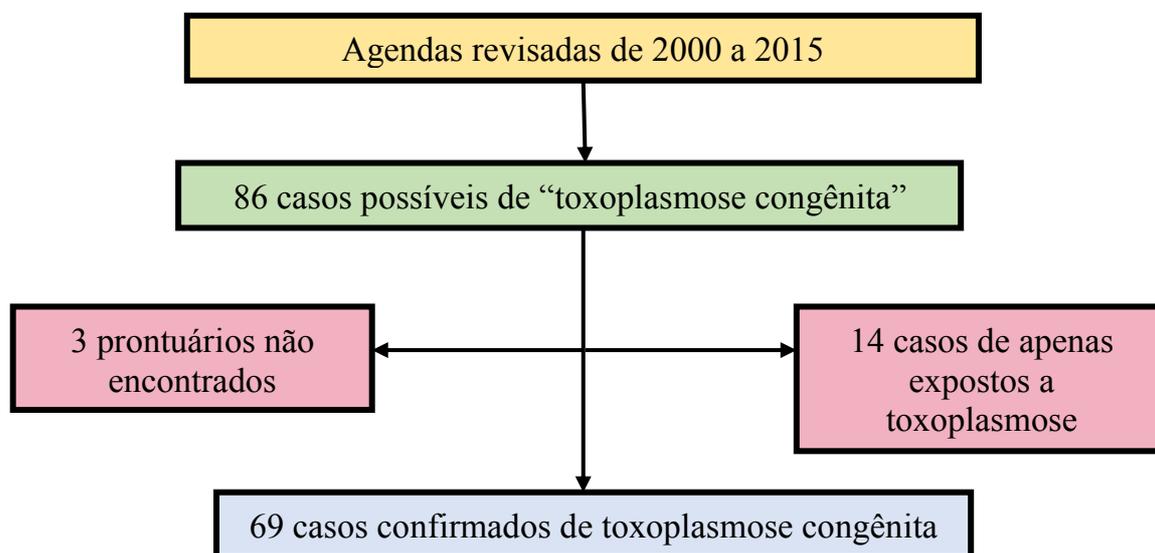


Figura 2: Processo de identificação dos casos confirmados de toxoplasmose congênita que foram incluídos no estudo.

A tabela 3 descreve as características da população do estudo. Nela são descritos os principais dados maternos, do pré-natal e do recém-nascido com toxoplasmose congênita.

Tabela 3. Características socioeconômicas e do pré-natal das gestantes com toxoplasmose adquirida e dos recém-nascidos com toxoplasmose congênita acompanhados no ambulatório de infectologia pediátrica em um hospital terciário, período de 2000 a 2015. N=69.

	N	%
<b>Dados maternos</b>		
Idade no parto		
15-18 anos	18	26,0
19-25 anos	32	46,4
>25 anos	19	27,6
Anos de educação formal		
Ignorado	34	49,3
<4 anos	6	8,7
5-8 anos	14	20,3
>9 anos	15	21,7
Profissão		
Ignorada	42	60,8
Do lar	12	17,4
Outro	15	21,8
Contato prévio com gatos		
Ignorado	47	68,1
Intradomiciliar	8	11,6
Sem contato	14	20,3
<b>Pré-natal</b>		
Início do pré-natal no 1º trimestre	42	60,8
Pré-natal no IFF	10	14,5
Mais de 6 consultas no pré-natal	40	58,0
Gestantes sintomáticas	12	17,4
Adenomegalia	7	58,3
Febre	6	50
Exantema	4	33,3
Sintomas gripais	2	16,6

Tabela 3. Continuação.

	N	%
Momento do diagnóstico materno		
1º trimestre	2	2,9
2º trimestre	28	40,6
3º trimestre	31	44,9
Pós-natal	8	11,6
Diagnóstico materno pelo US fetal alterado	15	21,7
Ultrassom fetal alterado	26	37,7
Hidrocefalia	17	65,3
Hepatomegalia	9	34,6
Ascite	6	23
Calcificações intracranianas	6	23
Outros achados	11	42,3
Trimestre do ultrassom fetal alterado		
2º trimestre	22	84,6
3º trimestre	4	15,4
Tratamento materno		
Nenhum	27	39,1
Espiramicina apenas	24	34,8
Sulfadiazina + pirimetamina+ ácido folínico	1	1,4
Espiramicina / Sulfadiazina + pirimetamina + ácido folínico	17	24,6
<b><i>Recém-nascido</i></b>		
Parto prematuro	24	34,8
Nascimento no IFF	24	34,8
Sintomáticos	49	71,0
Hepatomegalia	35	71,4
Esplenomegalia	34	69,3
Icterícia	21	42,8
Microcefalia	16	32,6
Pancitopenia	13	26,5
Nistagmo	3	6,1
Exantema	1	2,0
Diagnóstico nos assintomáticos		
Sorologia ao nascimento	3	15
Fundo de olho alterado	6	30
Ultrassom transfontanela alterado	11	55
Primeira consulta no IFF com < 30 dias	19	27,5

Tabela 3. Continuação.

	N	%
Início do tratamento		
< 30 dias de vida	49	71,0
≥ 30 dias de vida	20	29,0
Ultrassom transfontanela alterado	54	78,3
Calcificações difusas	48	88,8
Hidrocefalia	18	33,3
Hidroanencefalia	1	1,8
BERA realizado	26	37,7
BERA alterado	8	30,7
Coriorretinite	45	65,2
Unilateral	25	55,6
Bilateral	20	44,4
Desfecho clínico		
Alta	62	89,8
Óbito	2	2,8
Abandono	5	7,4

Com relação aos dados maternos observamos que 32 gestantes tinham entre 19 e 25 anos, o que corresponde a 46,4% dos casos. Obtivemos uma grande quantidade de informações maternas ignoradas, como a quantidade de anos de educação formal (49,3%), a profissão materna (60,8%) e se houve contato prévio com gatos (68,1%).

Ao avaliar o pré-natal das gestantes pudemos observar que entre todos os casos, 42 (60,8%) gestantes iniciaram o pré-natal ainda no 1º trimestre e 40 (58%) gestantes realizaram mais de 6 consultas de pré-natal. Dentre todas as gestantes do estudo apenas 12 (17,4%) apresentaram algum tipo de sintoma pela toxoplasmose adquirida durante a gestação.

Do total de 69 casos de gestantes com toxoplasmose adquirida apenas 10 (14,5%) tiveram o pré-natal realizado no IFF. O diagnóstico materno da infecção adquirida pelo *Toxoplasma gondii* se deu no 1º trimestre em 2 (4,5%) casos, no 2º

trimestre em 28 (44,5%) casos e no 3º trimestre em 31 (35,5%) casos. O diagnóstico pós-natal foi realizado em 8 (15,5%) casos.

Observamos que dos 69 casos de recém-nascidos com toxoplasmose congênita 26 (37,7%) já apresentavam alterações no ultrassom fetal. Entre as alterações mais prevalentes estavam a hidrocefalia em 17 (65,3%) casos e a hepatomegalia presente em 9 (34,6%) casos.

Ainda com relação ao pré-natal das gestantes com toxoplasmose adquirida na gestação, 27 (39,1%) delas não receberam nenhum tipo de tratamento específico, 24 (34,8%) receberam apenas a espiramicina no decorrer da gestação, 1 (1,4%) recebeu sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico e 17 (24,6%) receberam o esquema com sulfadiazina, pirimetamina, ácido folínico intercalado com espiramicina.

Com relação aos recém-nascidos com toxoplasmose congênita, vimos que 24 (34,8%) casos foram descritos como prematuros (nascimento com < 37 semanas). Dos recém-nascidos com toxoplasmose congênita acompanhados no ambulatório de DIPe 24 (34,8%) nasceram no IFF. A sintomatologia ao nascimento foi descrita em 49 (71%) casos de todos os recém-nascidos com toxoplasmose congênita.

Dentre os recém-nascidos com toxoplasmose congênita sintomáticos os achados mais comuns foram hepatomegalia com 35 (71,4%) casos, icterícia com 21 (42,8%) casos e microcefalia com 16 (32,6%) casos. Apenas 19 (27,5%) recém-nascidos com toxoplasmose congênita tiveram sua primeira consulta no IFF com menos de 30 dias de vida.

Durante o acompanhamento pós-natal dos recém-nascidos com toxoplasmose congênita pode-se observar 54 (78,3%) casos de ultrassom transfontanela alterados. Dentre as alterações mais prevalentes estão as calcificações intracranianas difusas,

presentes em 48 (88,8%) casos, a hidrocefalia presente em 18 (33,3%) casos e 1 (1,8%) caso de hidroanencefalia.

A avaliação da audição dos recém-nascidos com toxoplasmose congênita foi realizada em 26 (37,7%) casos, desses obtivemos alteração audiológica em 8 (30,7%) casos.

O exame de fundo de olho foi realizado em todos os recém-nascidos com toxoplasmose congênita acompanhados no estudo. Dos 69 casos de recém-nascidos com toxoplasmose congênita, 45 (65,2%) casos apresentavam coriorretinite. A coriorretinite era unilateral em 25 (55,6%) casos e bilateral em 20 (44,4%) casos.

O início do tratamento dos recém-nascidos com toxoplasmose congênita foi nos primeiros 30 dias de vida em 49 (71%) casos. Alta após o primeiro ano de vida, ao terminar o tratamento, ocorreu em 62 (89,8%) dos casos. O óbito ocorreu em 2 (2,8%) casos e ainda observamos 5 (7,5%) casos de abandono no tratamento.

Na Tabela 4 são descritas as prevalências de coriorretinite e de sintomas no recém-nascido com toxoplasmose congênita de acordo com o momento do diagnóstico materno e a ocorrência de erro no tratamento. Apenas duas (2,8%) mães foram diagnosticadas no primeiro trimestre. As prevalências de coriorretinite e sintomas foram ambas menores quando a infecção materna ocorreu no terceiro trimestre de gestação quando comparadas com o segundo trimestre, porém sem significância estatística. O erro no tratamento materno também não se mostrou significativamente associado com a ocorrência de coriorretinite e sintomas no recém-nascido (Tabela 4).

Os achados de alterações ultrassonográficas foram mais frequentes nos recém-nascidos sintomáticos (Tabela 5), com  $p\text{-valor}= 0,005$ .

Tabela 4. Prevalência de coriorretinite e sintomas no recém-nascido de acordo com o momento do diagnóstico materno e erro no tratamento de toxoplasmose congênita. N=69.

	N(%)	Coriorretinite N(P%)	Sintomas no RN N(P%)
<b>Momento do diagnóstico materno</b>			
1º trimestre	2(2,9%)	2(100%)	2(100%)
2º trimestre	28(40,5%)	20(71,4%)	21(75%)
3º trimestre	31(44,9%)	16(51,6%)	20(64,5%)
Pós-natal	8(11,7%)	7(87,5%)	6(75%)
<b>Erro no tratamento materno</b>			
Sim	36(52,2%)	25(69,4%)	25(69,4%)
Não	33(47,8%)	20(60,6%)	24(72,7%)

P% - Prevalência percentual

RN - Recém-nascido

Nenhum valor de p foi significativo.

Tabela 5. Prevalências de alterações no ultrassom transfontanela de acordo com a presença de sintomas no recém-nascido com toxoplasmose congênita. N=69.

Sintomas no RN	N(%)	Ultrassom transfontanela alterado N(P%)
Sintomático	49(71%)	43(87,7%)
Assintomático	20(29%)	11(55%)

P% - Prevalência percentual

RN - Recém-nascido

p=0,005

## 7. Discussão

Os achados deste trabalho mostraram que mais de 70% das gestantes com toxoplasmose adquirida que tiveram seus recém-nascidos com diagnóstico de toxoplasmose congênita apresentaram no momento do parto, faixa etária entre 15 e 25 anos. Esse resultado vai de encontro a outros estudos internacionais<sup>(45-47)</sup>. Dentre eles o estudo realizado por Frimpong, em 2015, que descreveu 411 casos de gestantes onde o aumento da faixa etária materna estava relacionado com o aumento do risco de infecção pelo *Toxoplasma gondii*, ao contrário do que foi observado no nosso estudo<sup>(46)</sup>.

Outra correlação importante feita por Frimpong no estudo citado acima, diz respeito ao aumento do risco de infecção pelo *Toxoplasma gondii* em gestantes que apresentam baixo grau de escolaridade. Na nossa pesquisa, verificamos que mais de 40% das gestantes tinham feito pelo menos o ensino fundamental completo (5 ou mais anos de educação formal) e que apenas 9% delas tinham menos de 4 anos de educação formal. Mais uma vez o achado não foi concordante com o descrito por Frimpong, o que pode ser explicado pela dificuldade de coleta desses dados nos prontuários (correspondendo a quase 50% do total de gestantes) e ainda pelo fato do hospital do estudo ser considerado local de referência para a toxoplasmose, recebendo pacientes que realizaram o pré-natal em outros locais, inclusive aquelas que fazem acompanhamento particular. Embora não tenham sido encontrados dados socioeconômicos nos prontuários, supomos que parte dessas gestantes tinham um nível social maior do que aquele esperado<sup>(46)</sup>.

Cook fez um estudo caso-controle com 252 gestantes com toxoplasmose adquirida e não encontrou associação entre o contato direto com gatos e o risco aumentado de toxoplasmose adquirida na gestação. O principal fator associado à infecção pelo *Toxoplasma gondii* é, segundo ele, a ingestão de alimentos crus<sup>(47)</sup>. No nosso estudo tivemos apenas 8 (11,6%) gestantes com relato de contato íntimo com gatos, porém obtivemos grande número de casos sem registro deste dado nos prontuários, 47 (68,1%), o que dificultou a determinação desta associação<sup>(47)</sup>.

O início precoce do pré-natal é de grande importância, principalmente em áreas endêmicas do *Toxoplasma gondii*, para que o perfil sorológico da gestante seja definido e medidas de profilaxia primária consigam ser orientadas a fim de reduzir os riscos de infecção para a gestante e conseqüentemente para o feto<sup>(48)</sup>. É recomendação formal do Ministério da Saúde (MS) que o pré-natal de todas as gestantes tenha início ainda no 1º trimestre<sup>(9)</sup>. No presente estudo observamos que 60% iniciaram seu pré-natal de acordo com as recomendações do MS. Embora a maioria das gestantes tenha iniciado corretamente o pré-natal, esse início adequado do acompanhamento da gestação não influenciou no diagnóstico precoce da infecção da gestante pelo *Toxoplasma gondii* nem no início do tratamento materno e conseqüentemente, não foi capaz de reduzir as manifestações causadas pela infecção no feto. Segundo Viellas e Domingues, a estatística brasileira mostra que 75,8% das gestantes iniciam o pré-natal com menos de 16 semanas de gestação e 73,1% realizam mais de 6 consultas, ou seja, embora a cobertura ao pré-natal seja descrita como universal e da totalidade de abrangência no Brasil, ainda estamos diante de uma baixa adequação a essa assistência<sup>(49)</sup>.

Conforme preconizado pelo Ministério da Saúde as gestantes devem realizar no mínimo 6 consultas de pré-natal durante a gestação<sup>(9)</sup>. No âmbito nacional, a proporção de gestantes que fizeram 6 ou mais consultas de pré-natal aumentou de 46% em 2000

para 53% em 2008<sup>(9)</sup>. Observamos no presente estudo que 60,8% das gestantes com toxoplasmose realizaram mais de 6 consultas de pré-natal, valor abaixo da média nacional. Mesmo nos casos em que pudemos observar número adequado de consultas de pré-natal esse dado não se mostrou suficiente e determinante para que o diagnóstico da toxoplasmose na gestante fosse realizado de forma precoce. Além disso, durante a análise dos dados coletados, observamos que dentre as 42 gestantes com toxoplasmose adquirida que realizaram mais de 6 consultas no pré-natal, 27 (64,2%) gestantes realizaram mais consultas ao final da gestação (3º trimestre), quando o diagnóstico de infecção fetal pelo *Toxoplasma gondii* já havia sido realizado. Portanto, podemos supor que após o diagnóstico da infecção pelo *Toxoplasma gondii* essas gestantes sejam mais assistidas, realizando mais consultas do que aquelas gestantes sem diagnóstico de infecção fetal.

Ainda com relação ao pré-natal, a toxoplasmose adquirida é descrita como uma infecção assintomática ou oligosintomática, sendo os sintomas inespecíficos mais prevalentes. Estima-se que 90% das mulheres com toxoplasmose adquirida sejam assintomáticas<sup>(50)</sup>. Nesta pesquisa observamos que 82,6% das gestantes foram assintomáticas durante a infecção da toxoplasmose adquirida, achados compatíveis com aqueles descritos na literatura. Dentre as gestantes sintomáticas, os achados mais comuns foram inespecíficos. A coriorretinite é a manifestação clínica mais grave da infecção adquirida pelo *Toxoplasma gondii* encontrada em imunocompetentes, ocorrendo em 17% dos infectados<sup>(35)</sup>. Na nossa casuística nenhuma gestante apresentou coriorretinite.

De acordo com Maldonado, a transmissão materno-fetal da toxoplasmose é menor que 5% naquelas gestantes que tiveram diagnóstico precoce de toxoplasmose adquirida durante a gestação e que iniciaram imediatamente o tratamento específico<sup>(27)</sup>. Neste trabalho, o diagnóstico materno da infecção adquirida pelo *Toxoplasma gondii* ocorreu em sua maioria no 2º e 3º trimestres, 44,5% e 35,5% respectivamente. A

probabilidade da gestante adquirir a infecção pelo *Toxoplasma* é igual nos três trimestres da gestação<sup>(51)</sup>, sendo assim, esperava-se uma distribuição homogênea na prevalência da soroconversão materna<sup>(52)</sup>. O baixo número de gestantes com diagnóstico da infecção adquirida pelo toxoplasma no 1º trimestre pode ser decorrente da coleta tardia de sorologia específica, visto que 60,8% das gestantes iniciaram o pré-natal corretamente no 1º trimestre, conforme discutido acima. Além disso, entre as gestantes com diagnóstico sorológico no 2º e 3º trimestres, 15 gestantes (25,4%) tiveram sua primeira sorologia coletada após alterações fetais no ultrassom. Fica evidente nesses casos de diagnóstico da infecção pelo *Toxoplasma gondii* através da alteração fetal, a perda na oportunidade de se diagnosticar precocemente a infecção materna e conseqüentemente, o atraso no início das medicações capazes de reduzir as manifestações fetais.

Nessa pesquisa, a ocorrência de 8 (15,5%) casos em que o diagnóstico materno da infecção pelo *Toxoplasma* ocorreu apenas no período pós-natal revela uma importante falha de manejo do pré-natal no que diz respeito à coleta seriada de sorologias da gestante suscetível e na realização de ultrassom fetal seriado<sup>(9)</sup>.

No presente estudo, 37,7% das gestantes com toxoplasmose adquirida apresentaram ultrassom fetal do pré-natal com alterações e dessas, o ultrassom alterado foi o método de diagnóstico em 57,7%. O diagnóstico da infecção pelo *Toxoplasma gondii* ocorreu no 2º trimestre na maioria das gestantes (84,6%). Esses achados não definem o momento exato da infecção materna. De acordo com Dhombres as alterações no ultrassom fetal podem ocorrer várias semanas após a infecção materna pelo *Toxoplasma*, justificando assim a manutenção da realização de exames ultrassonográficos seriados até o final da gestação<sup>(2,4)</sup>. Sendo assim, naquelas gestantes sem sorologia prévia, não foi possível determinar em qual trimestre da gestação se deu a infecção pelo toxoplasma.

Em relação às alterações no ultrassom fetal, a hidrocefalia foi a mais prevalente, encontrada em 65% das gestantes estudadas. Esses achados foram compatíveis com a descrição da literatura. Beke descreveu, em 2011, a hidrocefalia como a alteração mais prevalente no ultrassom fetal das gestantes com toxoplasmose adquirida, com uma prevalência de 9,8%<sup>(55)</sup>.

Quando avaliado o tratamento da gestante com toxoplasmose adquirida, pudemos observar que 27 (39,1%) gestantes não receberam nenhum tipo de tratamento durante o pré-natal. De acordo com o grupo de estudo SYROCOT, o tratamento implementado durante o pré-natal ainda é discutível nos diferentes países<sup>(30)</sup>. Na França e na Áustria, o início de medicação específica para toxoplasmose é recomendado assim que feito o diagnóstico materno, para reduzir a transmissão e as manifestações fetais, assim como o Ministério da Saúde preconiza no Brasil<sup>(9,30)</sup>. A alta prevalência de gestantes que tiveram o diagnóstico de toxoplasmose e não receberam o tratamento adequado descrito pelo Ministério da Saúde configura falha grave do manejo dessas gestantes.

Com relação aos recém-nascidos com toxoplasmose congênita, obtivemos uma alta taxa de prematuridade, 34,8%, enquanto que em recém-nascidos sem infecção congênita, a prematuridade é de aproximadamente 11,7% no Brasil<sup>(51)</sup>. Em 2015, Fochi descreveu em seu estudo realizado em São Paulo, uma prevalência de prematuridade em recém-nascidos com toxoplasmose congênita de 25%<sup>(56)</sup>. Estudo realizado em Chicago (EUA) por McLeod, em 2012, observou a prevalência de prematuridade associada a toxoplasmose congênita de 38,5%, mais próxima daquela achada no nosso estudo<sup>(57)</sup>. Fica claro portanto, avaliando tanto a literatura nacional quanto a internacional que a toxoplasmose congênita está associada ao aumento do número de partos prematuros e suas conseqüentes complicações.

As alterações clínicas nos recém-nascidos com toxoplasmose congênita estiveram presentes, nesta pesquisa, em 71% dos casos, sendo a hepatoesplenomegalia a manifestação mais prevalente. Outros achados incluídos foram pancitopenia, exantema, microcefalia e nistagmo, alterações essas inespecíficas e descritas em outras infecções congênicas<sup>(27,33)</sup>.

As manifestações mais graves como hidrocefalia, calcificações intracranianas e coriorretinite foram observadas em 33,3%, 65,2% e 88,8% respectivamente. Na literatura a presença de sintomas em recém-nascidos com toxoplasmose congênita se mostrou menor nos casos em que a gestante com toxoplasmose adquirida recebeu tratamento precoce, especificamente com início até três semanas após a infecção aguda. As diferentes drogas utilizadas como opção de tratamento não mostraram diferença significativa na eficácia entre elas<sup>(27,30)</sup>. Nos Estados Unidos a toxoplasmose congênita é conhecida pela gravidade de sinais e sintomas nos recém nascidos acometidos. Dados recentes do *National Reference Laboratory for Toxoplasmosis* nos EUA mostram que nos últimos 15 anos 84% dos recém-nascidos com toxoplasmose congênita apresentavam sintomatologia grave caracterizada por: hidrocefalia (68%); calcificações intracranianas (80%); coriorretinite (92%) e os três achados concomitantes (62%)<sup>(27)</sup>. Ressalta-se a diferença de prevalências entre os achados brasileiros e norte-americanos no que diz respeito a hidrocefalia. A comparação dos achados clínicos nos recém-nascidos e lactentes mostra portanto, maior prevalência de sintomas graves no estudo americano do que observada na população estudada no ambulatório.

Nessa pesquisa, mais da metade dos recém-nascidos com toxoplasmose congênita e assintomáticos, apresentaram alterações no ultrassom transfontanela. Esses casos refletem a importância da investigação dos recém-nascidos mesmo nos casos em

que eles não apresentem sintomas. O diagnóstico materno da infecção pelo *Toxoplasma gondii* indica o rastreio completo de todos os recém-nascidos<sup>(2,9,35)</sup>.

No presente estudo, a grande maioria dos recém-nascidos (71%) com toxoplasmose congênita iniciou o tratamento específico com menos de 30 dias de vida, embora, a média de idade destes recém-nascidos na primeira consulta do ambulatório tenha sido de 57,4 dias de vida e apenas 27,5% tiveram sua primeira consulta no ambulatório com menos de 30 dias de vida. Esses resultados encontrados não corroboram com as recomendações brasileiras que dizem que o acompanhamento de todos os recém-nascidos, tenham eles alguma infecção congênita ou não, deve ser iniciado ainda na primeira semana de vida, para que seja possível identificar fatores de risco não observados na maternidade, e se necessário, encaminhar o recém-nascido para um serviço de especialidade<sup>(9)</sup>. A discrepância entre o início do acompanhamento do recém-nascido com toxoplasmose congênita em relação ao início do tratamento específico encontrado neste trabalho nos faz supor que, embora esses recém-nascidos cheguem ao ambulatório tardiamente, o tratamento já havia sido iniciado nas maternidades de origem. A literatura enfatiza o início precoce das medicações para os recém-nascidos com toxoplasmose congênita, por reduzir as manifestações pós-natais, principalmente a coriorretinite<sup>(27,30)</sup>. Ela impede a multiplicação do parasita e conseqüentemente, reduz os danos causados à retina, assim como reduz o processo inflamatório, o risco de complicações e a perda visual permanente<sup>(8)</sup>.

Nesta pesquisa, observamos 45 casos de coriorretinite, dos quais 20 foram bilaterais. A prevalência de coriorretinite em recém-nascidos com toxoplasmose congênita nos EUA é de 92%<sup>(27)</sup>, na Europa a prevalência de lesão ocular pelo *Toxoplasma gondii* é de 14%<sup>(30)</sup> e no Brasil a prevalência estimada é de 54,5%<sup>(58)</sup>. De acordo com Garweg, dentre os recém-nascidos europeus com coriorretinite, a prevalência

do acometimento bilateral é de aproximadamente 44%. Embora as prevalências de coriorretinite bilateral sejam semelhantes na Europa e no Brasil, a gravidade da perda visual nos recém-nascidos com toxoplasmose congênita do Brasil é significativamente maior quando comparada aos recém-nascidos com toxoplasmose congênita europeus<sup>(4)</sup>.

No presente trabalho, não foi encontrada associação entre o momento da infecção materna pelo *Toxoplasma gondii* e a maior prevalência de coriorretinite e sintomas clínicos nos recém-nascidos com toxoplasmose congênita. É descrito amplamente na literatura, que o momento da gestação em que se adquire a infecção aguda pelo toxoplasma configura um fator prognóstico para a presença de sintomatologia nos recém-nascidos<sup>(27,30,58)</sup>. Nesta pesquisa não foi possível determinar esta associação porque o diagnóstico materno foi feito tardiamente, visto a alta prevalência do diagnóstico da infecção materna através das alterações ultrassonográficas do feto.

O Ministério da Saúde preconiza que todos os recém-nascidos com toxoplasmose congênita devem realizar logo após o nascimento ultrassom transfontanela para o diagnóstico de alterações intracranianas<sup>(9)</sup>. O ultrassom transfontanela foi realizado em todos os recém-nascidos com toxoplasmose congênita acompanhados neste trabalho. Alterações de sistema nervoso central foram encontradas em 54 casos o que correspondeu a 78,3% de prevalência. Esse valor se mostrou semelhante às demais regiões brasileiras conforme descrito por Melamede num estudo com recém-nascidos com toxoplasmose congênita no Hospital das Clínicas de Porto Alegre, assim como descrito na literatura norte-americana<sup>(27)</sup>. O mesmo não ocorre com relação a literatura européia. No estudo SYROCOT, ao analisar apenas a amostra dos recém-nascidos com toxoplasmose congênita provenientes da Europa, a prevalência de alterações intracranianas foi de apenas 9%<sup>(30)</sup>. Uma possível explicação para esta diferença de prevalência pode estar relacionada ao manejo do pré-natal, que se mostra mais efetivo no controle da doença.

A avaliação audiológica é importante nos recém-nascidos com toxoplasmose congênita uma vez que a perda auditiva é uma das manifestações clínicas possíveis de ocorrer<sup>(50)</sup>. Diante de todos os recém-nascidos com toxoplasmose congênita que fizeram parte do estudo, apenas 26 (37,7%) realizaram o exame durante o tempo de acompanhamento no ambulatório de infectologia de estudo. Desses, 8 (30,7%) recém-nascidos com toxoplasmose congênita apresentavam sinais ao exame de perda auditiva. Segundo Mehti Salviz a perda auditiva ocorre em até 33% dos casos de infecção congênita pelo *Toxoplasma gondii*. Ele descreveu 3 casos de autópsia de fetos infectados pelo toxoplasma que evidenciaram a presença do parasita no osso temporal associado a uma resposta inflamatória exacerbada no local<sup>(59)</sup>. Mesmo o presente estudo sendo realizado em um centro especializado para receber os recém-nascidos com toxoplasmose congênita, há uma grande dificuldade de se realizar o teste de rastreio auditivo (Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Cerebral - BERA).

A literatura descreve uma proporção de aproximadamente 4% de óbitos causados pela toxoplasmose congênita em recém-nascidos<sup>(39)</sup>. O presente estudo evidenciou uma frequência semelhante de óbitos nos recém-nascidos com toxoplasmose congênita acompanhados no ambulatório (2,8%). Uma limitação deste trabalho diz respeito à dificuldade de captação dos recém-nascidos graves que evoluíram para óbito antes da alta da maternidade, não sendo possível incluí-los no estudo. Esses recém-nascidos apresentavam sintomatologia mais grave e conseqüentemente poderiam alterar a prevalência das principais sequelas encontradas na amostra do estudo, o que indica um possível viés de seleção do presente estudo na direção de um perfil menos grave do que o real.

Outra limitação do estudo é o fato dos dados terem sido coletados nos prontuários, onde nem sempre as informações estavam disponíveis, podendo comprometer o resultado final da amostra.

## 8. Conclusão

O presente estudo mostrou que todas as gestantes com diagnóstico de toxoplasmose adquirida avaliadas tiveram acesso ao pré-natal. A maioria delas iniciou o pré-natal no 1º trimestre e realizou mais de 6 consultas. Entretanto, a universalidade do pré-natal não refletiu um acompanhamento adequado dessas gestantes, visto que não assegurou o rastreio regular da toxoplasmose através de sorologias e o início imediato de medicações capazes de reduzir a transmissão fetal e conseqüentemente as manifestações neonatais.

Os principais desfechos clínicos dos recém-nascidos com toxoplasmose congênita foram as alterações de sistema nervoso central e a coriorretinite, sintomas esses graves, com alta prevalência e compatíveis com o que é descrito na literatura.

Os principais fatores prognósticos avaliados foram o diagnóstico precoce da infecção materna pelo *Toxoplasma gondii*, o início precoce do tratamento materno e o início precoce do tratamento do recém-nascido com toxoplasmose congênita. No presente estudo os fatores prognósticos descritos não interferiram nos desfechos dos recém-nascidos com toxoplasmose congênita, visto que o manejo de forma geral se deu de maneira não uniforme e sem seguir as diretrizes do Ministério da Saúde. Isso levou a diagnósticos tardios, em que o feto já apresentava sequelas, sendo o tratamento pouco efetivo.

O estudo realizado evidencia falha no manejo das gestantes suscetíveis à infecção adquirida pelo *Toxoplasma gondii*. Apesar de haver um documento com recomendações do Ministério da Saúde para investigação e acompanhamento dessas gestantes, ficou clara a falha na detecção e no manejo dessas pacientes. A perda da oportunidade do diagnóstico

precoce da infecção materna foi flagrante mesmo naquelas gestantes que frequentavam o pré-natal e o iniciaram no momento correto. As não conformidades evidentes durante o pré-natal, também foram descritas no manejo do recém-nascido com toxoplasmose congênita nas maternidades de nascimento, acarretando recém-nascidos gravemente acometidos.

Ressalta-se portanto, a importância da adesão ao protocolo do Ministério da Saúde, por parte dos profissionais da área de saúde, para que se reduza a morbimortalidade da população afetada.

## 9. Referências Bibliográficas

1. Avelino MM, Amaral WN, Rodrigues IM, Rassi AR, Gomes MB, Costa TL, et al. Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):33.
2. Dhombres F, Friszer S, Maurice P, Gonzales M, Kieffer F, Garel C, et al. Prognosis of Fetal Parenchymal Cerebral Lesions without Ventriculomegaly in Congenital Toxoplasmosis Infection. *Fetal Diagn Ther.* 2017;41(1):8–14.
3. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon J-M, 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(2):410–415.
4. Wallon M, Peyron F. Effect of Antenatal Treatment on the Severity of Congenital Toxoplasmosis. *Clin Infect Dis.* 15 de março de 2016;62(6):811.2-812.
5. Commodaro AG, Belfort RN, Luiz Vicente Rizzo, Muccioli C, Silveira C, Burnier Jr MN, et al. Ocular toxoplasmosis: an update and review of the literature. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104(2):345–350.
6. Ambroise-Thomas P, Petersen E. Congenital toxoplasmosis: Scientific Background, Clinical Management and Control. Springer Science & Business Media; 2013. 322 p.
7. Robert-Gangneux F. It is not only the cat that did it: How to prevent and treat congenital toxoplasmosis. *J Infect.* janeiro de 2014;68:S125–33.
8. Morais FB, Arantes TEF e, Muccioli C. Current Practices in Ocular Toxoplasmosis: A Survey of Brazilian Uveitis Specialists. *Ocul Immunol Inflamm.* 6 de setembro de 2016;1–7.
9. Brazil, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. 2011.
10. Sáfyadi MAP, Berezin EN, Farhat CK, Carvalho ES. Clinical presentation and follow up of children with congenital toxoplasmosis in Brazil. *Braz J Infect Dis.* outubro de 2003;7(5):325–31.
11. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet Lond Engl.* 12 de junho de 2004;363(9425):1965–76.
12. Ferguson DJP. *Toxoplasma gondii*: 1908-2008, homage to Nicolle, Manceaux and Splendore. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* março de 2009;104(2):133–48.
13. Weiss LM, Dubey JP. Toxoplasmosis: A history of clinical observations. *Int J Parasitol.* julho de 2009;39(8):895–901.

14. Pinon JM, Dumon H, Chemla C, Franck J, Petersen E, Lebech M, et al. Strategy for Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis: Evaluation of Methods Comparing Mothers and Newborns and Standard Methods for Postnatal Detection of Immunoglobulin G, M, and A Antibodies. *J Clin Microbiol*. 1 de junho de 2001;39(6):2267–71.
15. Wei H-X, Wei S-S, Lindsay DS, Peng H-J. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Anti-Toxoplasma gondii Medicines in Humans. Langsley G, organizador. *PLOS ONE*. 22 de setembro de 2015;10(9):e0138204.
16. Pomares C, Montoya JG. Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. Kraft CS, organizador. *J Clin Microbiol*. outubro de 2016;54(10):2448–54.
17. Oréface F, Cunha Filho R, Barboza AL, Oréface JL, Calucci D. Toxoplasmose ocular adquirida, Toxoplasmose ocular pós-natal. *Rev Bras Oftalmol*. 2010;69(3):184–207.
18. Hill D, Dubey JP. Toxoplasma gondii: transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbiol Infect*. 1 de outubro de 2002;8(10):634–40.
19. Rico-Torres CP, Vargas-Villavicencio JA, Correa D. Is Toxoplasma gondii type related to clinical outcome in human congenital infection? Systematic and critical review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. julho de 2016;35(7):1079–88.
20. Portela RW, Bethony J, Costa MI, Gazzinelli A, Vitor RW, Hermeto FM, et al. A multihousehold study reveals a positive correlation between age, severity of ocular toxoplasmosis, and levels of glycoinositolphospholipid-specific immunoglobulin A. *J Infect Dis*. 2004;190(1):175–183.
21. McLeod R, Kieffer F, Sautter M, Hosten T, Pelloux H. Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(2):320–344.
22. McAuley JB. Congenital Toxoplasmosis. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 1 de setembro de 2014;3(suppl 1):S30–5.
23. Spalding SM, Amendoeira MRR, Ribeiro LC, Silveira C, Garcia AP, Camillo-Coura L. Estudo prospectivo de gestantes e seus bebês com risco de transmissão de toxoplasmose congênita em município do Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(4):483–491.
24. Jacobs L, Remington JS, Melton ML. The Resistance of the Encysted Form of Toxoplasma gondii. *J Parasitol*. fevereiro de 1960;46(1):11.
25. Figueiró-Filho EA, Lopes AHA, Senefonte FR de A, Souza Júnior V de, Botelho CA, Figueiredo MS, et al. Toxoplasmose aguda: estudo da frequência, taxa de transmissão vertical e relação entre os testes diagnósticos materno-fetais em gestantes em estado da Região Centro-Oeste do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(8):442–9.
26. Bortoletti Filho J, Araujo Júnior E, Carvalho N da S, Helfer TM, Nogueira Serni P de O, Nardozza LMM, et al. The Importance of IgG Avidity and the Polymerase Chain Reaction in Treating Toxoplasmosis during Pregnancy: Current Knowledge. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2013;2013:1–5.

27. Maldonado YA, Read JS, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics*. fevereiro de 2017;139(2):e20163860.
28. Melamed J, Dornelles F, Eckert GU. Alterações tomográficas cerebrais em crianças com lesões oculares por toxoplasmose congênita. *J Pediatr Rio J*. 2001;77(6):475–80.
29. Meenken C, Assies J, Van Nieuwenhuizen O, Holwerda-van der Maat WG, Van Schooneveld MJ, Delleman WJ, et al. Long term ocular and neurological involvement in severe congenital toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(6):581–584.
30. The SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data.
31. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon J-M, 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(2):410–415.
32. Cantos GA, Prando MD, Siqueira MV, Teixeira RM. Toxoplasmose: ocorrência de anticorpos antitoxoplasma gondii e diagnóstico. *Rev Assoc Médica Bras*. outubro de 2000;46(4):335–41.
33. Capobianco JD, Mitsuka Breganó R, Navarro IT, Rezende Neto CP, Barbante Casella AM, Ruiz Lopes Mori FM, et al. Congenital toxoplasmosis in a reference center of Paraná, Southern Brazil. *Braz J Infect Dis*. julho de 2014;18(4):364–71.
34. Wallon M, Franck J, Thulliez P, Huissoud C, Peyron F, Garcia-Meric P, et al. Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. *Obstet Gynecol*. 2010;115(4):727–733.
35. Diseases C on I, others. Updated recommendations on the use of meningococcal vaccines. *Pediatrics*. 2014;peds–2014.
36. Bahia-Oliveira LMG, Jones JL, Azevedo-Silva J, Alves CC, Oréfica F, Addiss DG. Highly Endemic, Waterborne Toxoplasmosis in North. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(1):55.
37. Pessanha TM, Carvalho M de, Pone MVS, Júnior G, Clair S. Diagnostic and therapeutic management of toxoplasmosis in pregnancy and the effect in the newborn. *Rev Paul Pediatr*. setembro de 2011;29(3):341–7.
38. Diniz EM, Vaz FAC. Qual é a recomendação atual para o tratamento da toxoplasmose congênita? *Rev Assoc Médica Bras*. 2003;49(1):10–10.
39. Valentini P, Buonsenso D, Barone G, Serranti D, Calzedda R, Ceccarelli M, et al. Spiramycin/cotrimoxazole versus pyrimethamine/sulfonamide and spiramycin alone for the treatment of toxoplasmosis in pregnancy. *J Perinatol*. fevereiro de 2015;35(2):90–4.

40. Bessieres MH, Berrebi A, Cassaing S, Fillaux J, Cambus JP, Berry A, et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis: prenatal and neonatal evaluation of methods used in Toulouse University Hospital and incidence of congenital toxoplasmosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(2):389–392.
41. Lago EG, Oliveira AP, Bender AL. Presence and duration of anti-Toxoplasma gondii immunoglobulin M in infants with congenital toxoplasmosis. *J Pediatr (Rio J)*. julho de 2014;90(4):363–9.
42. Fonseca ALA. Intervenções orientadas pela ultra-sonografia–biópsia de vilosidades coriônicas, amniocentese e cordocentese. *Ultra-Sonogr Em Ginecol E Obstetrícia Rio Jan Revinter*. 2006;457–60.
43. Gilbert RE, Gras L, Wallon M, Peyron F, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of Toxoplasma gondii: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *Int J Epidemiol*. dezembro de 2001;30(6):1303–8.
44. Gras L, Wallon M, Pollak A, Cortina-borja M, Evengard B, Hayde M, et al. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: A cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr*. 1 de dezembro de 2005;94(12):1721–31.
45. Ertug S, Okyay P, Turkmen M, Yuksel H. Seroprevalence and risk factors for toxoplasmainfection among pregnant women in Aydin province, Turkey. *BMC Public Health [Internet]*. dezembro de 2005 [citado 23 de fevereiro de 2017];5(1). Available at: <http://bmcpublikehealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-5-66>
46. Frimpong C, Makasa M, Sitali L, Michelo C. Seroprevalence and determinants of toxoplasmosis in pregnant women attending antenatal clinic at the university teaching hospital, Lusaka, Zambia. *BMC Infect Dis [Internet]*. dezembro de 2017 [citado 14 de fevereiro de 2017];17(1). Available at: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-2133-7>
47. Cook AJC, Holliman R, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control studyCommentary: Congenital toxoplasmosis—further thought for food. *Bmj*. 2000;321(7254):142–147.
48. Castro FC, Castro M, Cabral ACV, Brasileiro Filho G, Vitor RWA, Lana AMA, et al. Comparação dos métodos para diagnóstico da toxoplasmose congênita. *RBGO*. 2001;23(5):277–282.
49. Viellas EF, Domingues RMSM, Dias MAB, Gama SGN da, Theme Filha MM, Costa JV da, et al. Assistência pré-natal no Brasil. *Cad Saúde Pública*. agosto de 2014;30:S85–100.
50. Pfaff NF, Tillett J. Listeriosis and Toxoplasmosis in Pregnancy: Essentials for Healthcare Providers. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2016;30(2):131–8.

51. Gargaté MJ, Ferreira I, Vilares A, Martins S, Cardoso C, Silva S, et al. Toxoplasma gondii seroprevalence in the Portuguese population: comparison of three cross-sectional studies spanning three decades. *BMJ Open*. 2016;6(10):e011648.
52. Gilbert RE, Harden M, Stanford M. Antibiotics versus control for toxoplasma retinochoroiditis. In: The Cochrane Collaboration, organizador. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2002 [citado 16 de fevereiro de 2017]. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002218>
53. Dhombres F, Friszer S, Maurice P, Gonzales M, Kieffer F, Garel C, et al. Prognosis of Fetal Parenchymal Cerebral Lesions without Ventriculomegaly in Congenital Toxoplasmosis Infection. *Fetal Diagn Ther*. 2017;41(1):8–14.
54. Wallon M, Peyron F. Effect of Antenatal Treatment on the Severity of Congenital Toxoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 15 de março de 2016;62(6):811.2-812.
55. Beke A, Latkóczy K, Nagy GR, Dudnyikova A, Csaba Á, Szabó I, et al. Comparison of prevalence of toxoplasma and cytomegalovirus infection in cases with fetal ultrasound markers in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn*. outubro de 2011;31(10):945–8.
56. Fochi MML, Baring S, Spegiorin LCJF, Vaz-Oliani DCM, Galão EA, Oliani AH, et al. Prematurity and Low Birth Weight did not Correlate with Anti-Toxoplasma gondii Maternal Serum Profiles – a Brazilian Report. *Langsley G, organizador. PLOS ONE*. 20 de julho de 2015;10(7):e0132719.
57. McLeod R, Boyer KM, Lee D, Mui E, Wroblewski K, Karrison T, et al. Prematurity and Severity Are Associated With Toxoplasma gondii Alleles (NCCCTS, 1981-2009). *Clin Infect Dis*. 1 de junho de 2012;54(11):1595–605.
58. Avelino MM, Amaral WN, Rodrigues IM, Rassi AR, Gomes MB, Costa TL, et al. Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):33.
59. Salviz M, Montoya JG, Nadol JB, Santos F. Otopathology in Congenital Toxoplasmosis: *Otol Neurotol*. agosto de 2013;34(6):1165–9.

# Apêndice – Formulário para Coleta de Dados



## Formulário para coleta de dados Toxoplasmose Congênita

Data da revisão (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)

Identificação

### Dados Maternos:

- 1) Idade materna no parto \_\_\_\_\_ anos ( ) ignorada
- 2) Número de anos completos de educação formal \_\_\_\_\_ anos ( ) ignorada
- 3) Profissão materna ( ) do lar ( ) ignorada ( ) outra
- 4) Contato prévio com gatos ( ) intradomiciliar ( ) eventual ( ) sem contato

### Dados do pré-natal:

- 5) Início do pré-natal \_\_\_\_\_ semanas ( ) 1º trimestre ( ) 2º trimestre ( ) 3º trimestre
- 6) Sintomas maternos ( ) assintomática  exantema  adenomegalias  hepatomegalia  
 esplenomegalia  outros \_\_\_\_\_
- 7) Local do pré-natal ( ) IFF ( ) outro \_\_\_\_\_
- 8) Número consultas de pré-natal \_\_\_\_\_
- 9) Data 1ª consulta materna no IFF (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)
- 10) Número de consultas de pré-natal no IFF \_\_\_\_\_
- 11) Tratamento materno  
( ) nenhum  
( ) espiramicina apenas --- início (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_) término (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)  
( ) sulfadiazina + pirimetamina --- início (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_) término (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)

( ) espiramicina/ sulfadiazina + pirimetamina --- início(\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_) término (\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_)

## 12) Laboratório Materno

Nº	Data	IG	IgM	IgG	Teste de avidéz	PCR do líquido amniótico
1			( ) Indeterminado ( ) Neg ( ) Pos Valor: _____	( ) Indeterminado ( ) Neg ( ) Pos Valor: _____	( ) Alta ( ) Baixa ( ) Intermediária Valor: _____	( ) Reativo ( ) Não reativo Valor: _____
2			( ) Indeterminado ( ) Neg ( ) Pos Valor: _____	( ) Indeterminado ( ) Neg ( ) Pos Valor: _____	( ) Alta ( ) Baixa ( ) Intermediária Valor: _____	( ) Reativo ( ) Não reativo Valor: _____
3			( ) Indeterminado ( ) Neg ( ) Pos Valor: _____	( ) Indeterminado ( ) Neg ( ) Pos Valor: _____	( ) Alta ( ) Baixa ( ) Intermediária Valor: _____	( ) Reativo ( ) Não reativo Valor: _____
4			( ) Indeterminado ( ) Neg ( ) Pos Valor: _____	( ) Indeterminado ( ) Neg ( ) Pos Valor: _____	( ) Alta ( ) Baixa ( ) Intermediária Valor: _____	( ) Reativo ( ) Não reativo Valor: _____

13) USG fetal  normal  calcificações intracranianas  hidrocefalia

ascite  outras \_\_\_\_\_ Data (\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_)

14) Presença de outras comorbidades:

( ) outras infecções congênicas \_\_\_\_\_

( ) síndrome genética \_\_\_\_\_

### **Dados da Criança:**

15) Data de nascimento da criança (\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_)

16) Idade gestacional do nascimento – \_\_\_\_\_ semanas

17) Peso: \_\_\_\_\_Kg estatura: \_\_\_\_\_cm Perímetro cefálico \_\_\_\_\_cm

18) Data da Primeira consulta da criança no IFF: (\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_)

Idade: \_\_\_\_\_(dias)(meses)

- 19) Sintomas ao nascimento:  exantema  hepatomegalia (\_\_\_\_cm)  esplenomegalia (\_\_\_\_cm)  pancitopenia  icterícia  microcefalia  
outros \_\_\_\_\_
- 20) Laboratório ao nascimento:  IgM positiva  IgG positiva (valor \_\_\_\_\_)
- 21) Punção lombar: ( ) não realizada ( ) normal ( ) alterada  
(células \_\_\_\_\_/proteína \_\_\_\_\_/glicose \_\_\_\_\_)
- 22) Ultrassom transfontanela ( ) normal ( ) calcificações  
( ) outras alterações \_\_\_\_\_ Data (\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_)
- 23) Tomografia de crânio ( ) não realizada ( ) normal ( ) alterada  
 hidrocefalia  calcificações difusas  outras \_\_\_\_\_  
Data (\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_)
- 24) 1º Fundo de olho ( ) normal ( ) coriorretinite  unilateral/ bilateral  
( ) outras alterações \_\_\_\_\_ Data (\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_)
- 25) 2º Fundo de olho ( ) cicatrizado ( ) coriorretinite  unilateral/ bilateral  
( ) outras alterações \_\_\_\_\_ Data (\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_)
- 26) 3º Fundo de olho ( ) cicatrizado ( ) coriorretinite  unilateral/ bilateral  
( ) outras alterações \_\_\_\_\_ Data (\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_)
- 27) Localização da coriorretinite \_\_\_\_\_
- 28) Início do tratamento: idade \_\_\_\_\_ dias Data (\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_)
- 29) Desfecho:  alta (idade \_\_\_\_ meses) Data (\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_)  
 óbito (idade \_\_\_\_ meses) Data (\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_)

## Anexo – Parecer Consubstanciado do CEP

INSTITUTO FERNANDES  
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/  
MS



### COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Toxoplasmose Congênita em Recém-nascidos e Lactentes e Perfil Clínico e Epidemiológico

**Pesquisador:** Eloane Gonçalves Ramos

**Versão:** 1

**CAAE:** 51803715.0.0000.5269

**Instituição Proponente:** Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

#### DADOS DO COMPROVANTE

**Número do Comprovante:** 126810/2015

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

Informamos que o projeto Toxoplasmose Congênita em Recém-nascidos e Lactentes e Perfil Clínico e Epidemiológico que tem como pesquisador responsável Eloane Gonçalves Ramos, foi recebido para análise ética no CEP Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS em 11/12/2015 às 09:24.