



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

REGINA MITSUKA-BREGANÓ

**PROGRAMA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DA
TOXOPLASMOSE GESTACIONAL E CONGÊNITA:
ELABORAÇÃO, IMPLANTAÇÃO E AVALIAÇÃO NO
MUNICÍPIO DE LONDRINA, PARANÁ**

Londrina
2009

REGINA MITSUKA-BREGANÓ

**PROGRAMA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DA
TOXOPLASMOSE GESTACIONAL E CONGÊNITA:
ELABORAÇÃO, IMPLANTAÇÃO E AVALIAÇÃO NO
MUNICÍPIO DE LONDRINA, PARANÁ**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação, em Ciência Animal da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção de título de Doutor em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Itamar Teodorico Navarro

Londrina
2009

**Catálogo na publicação elaborada pela Divisão de Processos Técnicos da
Biblioteca Central da Universidade Estadual de Londrina.**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

M684p Mitsuka-Breganó, Regina.

Programa de vigilância em saúde da toxoplasmose gestacional e congênita :
elaboração, implantação e avaliação no município de Londrina, Paraná / Regina
Mitsuka-Breganó. – Londrina, 2009.
112 f. : il.

Orientador: Italmar Teodorico Navarro.

Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Centro
de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal,
2009.

Inclui bibliografia.

1. Toxoplasmose – Vigilância sanitária – Teses. 2. Toxoplasma gondii – Teses. 3.
Doenças congênitas – Projetos de saúde pública – Teses. I. Navarro, Italmar
Teodorico. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias.
Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. III. Título.

CDU 616.993

REGINA MITSUKA-BREGANÓ

**PROGRAMA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DA
TOXOPLASMOSE GESTACIONAL E CONGÊNITA:
ELABORAÇÃO, IMPLANTAÇÃO E AVALIAÇÃO NO
MUNICÍPIO DE LONDRINA, PARANÁ**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Italmar Teodorico Navarro
(Depto de Medicina Veterinária
Preventiva/CCA/UEL)

Profa. Dra. Ana Lúcia Falavigna Guilherme
(Depto de Análises Clínicas /CCS/UEM)

Profa. Dra. Edna Maria Vissoci Reiche
(Depto de Análises Clínicas e
Toxicológicas/CCS/UEL)

Profa. Dra. Roberta Lemos Freire
(Depto de Medicina Veterinária
Preventiva/CCA/UEL)

Prof. Dr. João Luis Garcia
(Depto de Medicina Veterinária
Preventiva/CCA/UEL)

Londrina, 22 de junho de 2009.

O presente trabalho foi realizado no Laboratório de Zoonoses e Saúde Pública do Departamento de Medicina Veterinária Preventiva, Centro de Ciências Agrárias da Universidade Estadual de Londrina, no Laboratório de Protozoologia Experimental do Departamento de Ciências Patológicas, Centro de Ciências Biológicas da Universidade Estadual de Londrina, no Laboratório de Imunologia do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina, no Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina e no Laboratório Central (CENTROLAB) da Secretaria Municipal de Saúde de Londrina – Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal – Área de Concentração Sanidade Animal, sob orientação do Prof. Dr. Italmir Teodorico Navarro.

OS RECURSOS FINANCEIROS PARA O DESENVOLVIMENTO DO PROJETO FORAM OBTIDOS JUNTO ÀS
AGÊNCIAS E ÓRGÃOS DE FOMENTO À PESQUISA:

- 1. PROPPG: PRÓ REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO DA UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA**
- 2. SETI: SECRETARIA DE ESTADO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E ENSINO SUPERIOR**
- 3. SESA: SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE**
- 4. FUNDAÇÃO ARAUCÁRIA**

DEDICATÓRIA

À DEUS, presente em todas as pessoas e em todas as etapas deste trabalho.

*Aos meus queridos e especiais filhos,
Gustavo e Felipe, que eu amo de
paixão.*

*Ao meu esposo Wander, companheiro e
amigo, apoiador e incentivador de
todos os momentos.*

*À minha mãe e em especial ao meu pai
(in memoriam) que me ensinaram o
valor do estudo, do trabalho e da
honestidade.*

HOMENAGEM ESPECIAL

À todas as gestantes e seus bebês que se dispuseram a participar deste projeto.

À todas as mães e crianças para quem este trabalho foi idealizado.

*“É preciso recordar sempre que por detrás de cada tabela,
de cada relatório, ou de cada material de exame,
existe vida, existe gente, existe sofrimento,
à espera do nosso esforço
e de nossa solidariedade humana.”.*

Carlyle Macedo

(Diretor da Organização Panamericana de Saúde)

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu orientador Prof. Dr. Itamar Teodorico Navarro, pelos ensinamentos não só acadêmicos, mas também pelas lições de vida, pela paciência e pelas longas horas de conversa.

À minha querida amiga Fabiana Maria Ruiz Lopes, pela amizade, companheirismo e colaboração na execução deste trabalho, em todos os bons e outros nem tão bons momentos.

Aos colaboradores deste trabalho, Dra. Roberta Lemos Freire, Dra. Edna Maria Vissoci Reiche, Dra. Helena Kaminami Morimoto, Dra. Jaqueline Dario Capobiango, Dr. Inácio Teruo Inoue, Dr. Antonio Marcelo Barbante Casella, Dra. Marilda Kohatsu, Dra. Simone Garani Narciso e Dra. Tiemi Matsuo.

À Bioquímica Olga Mandai e a Técnica Páscoa, ambas do CENTROLAB, pela imensa ajuda no recebimento das amostras e coleta de dados.

Aos Enfermeiros, Médicos e demais funcionários das Unidades Básicas de Saúde, pela inclusão das gestantes no projeto, preenchimento das fichas epidemiológicas e coleta de dados.

Ao Dr. Natal Jataí de Camargo e José Carlos Leite Jr., ambos da Secretaria Estadual de Saúde do Paraná pela confiança e apoio inestimável.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Ana Lúcia Falavigna Guilherme, Dra. Edna Maria Vissoci Reiche, Dra. Roberta Lemos Freire e Dr. João Luis Garcia, pela participação na banca examinadora.

Aos Bioquímicos, Técnicos e demais Funcionários do CENTROLAB, pela compreensão e ajuda na coleta de dados e amostras das gestantes.

Às Bioquímicas, Helena, Andréa e Edna e as técnicas Sandra e Aguiar do Laboratório de Imunologia do Hospital Universitário/UEL, pela execução dos exames sorológicos das gestantes.

À Farmacêutica Maria Célia Grehi, do CENTROFARMA, pelo levantamento do consumo de medicamentos.

Aos funcionários do Hospital Universitário pelo auxílio no levantamento dos prontuários das gestantes e crianças com toxoplasmose.

Ao Dr. Amauri Alcindo Alfieri, Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, pela liberação de recursos para a fotocópia dos questionários.

A todos os Professores, Técnicos e Funcionários do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da UEL pela formação acadêmica e científica.

Aos docentes da área de Parasitologia do Departamento de Ciências Patológicas, Profa. Maria Claudia Noronha Dutra de Menezes, Profa. Ivete Conchon Costa, Prof. Francisco José de Abreu Oliveira e Prof. Itagiba Geraldo Moretti (in memorian) pela liberação para a execução deste trabalho.

A todos os Docentes, Técnicos e Auxiliares do Departamento de Ciências Patológicas pelo apoio e incentivo.

Aos amigos Roberta, Fabiana, Luciane, Walfrido, Horácio, João, Maíra e Daniela pela ajuda, incentivo, paciência em ouvir os desabafos, pelo apoio técnico, e também pelos momentos de descontração nos nossos encontros extra-UEL.

A todos os estagiários e bolsistas de iniciação científica do Laboratório de Zoonoses e Saúde Pública do DMVP/CCA/UEL.

A todos que estiveram ligados, direta ou indiretamente, à realização deste trabalho.

E finalmente, aos profissionais que acreditaram e se uniram para a realização deste trabalho e que agora são mais do que colegas, são meus amigos: Jaqueline, Edna, Inácio, Helena, Tiemi, Marilda, Eni, Olga e Páscoa.

MUITO OBRIGADA!

BREGANÓ, Regina Mitsuka. **Programa de Vigilância em Saúde da Toxoplasmose Gestacional e Congênita: elaboração, implantação e avaliação no município de Londrina, Paraná.** 2009. 117p. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2009.

RESUMO

A toxoplasmose congênita é uma doença grave que acomete o feto quando a mãe adquire a primoinfecção durante a gestação. As crianças podem apresentar os sinais e sintomas clássicos da toxoplasmose congênita (hidrocefalia, coriorretinite, calcificação cerebral e retardo mental), conhecida como a Tétrade de Sabin ou podem nascer normais e desenvolver seqüelas durante a infância ou, até mesmo, na fase adulta. A coriorretinite é a manifestação mais frequente da toxoplasmose congênita. O objetivo deste estudo foi elaborar, implantar e avaliar um modelo de programa de vigilância da toxoplasmose gestacional e congênita a fim de garantir que as gestantes e as crianças sejam diagnosticadas e tratadas precocemente e assim diminuir as seqüelas graves da infecção. As ações do programa consistiram em: (1) triagem sorológica com a pesquisa de anticorpos IgG e IgM anti-*Toxoplasma gondii*; (2) monitoramento sorológico trimestral; (3) orientação sobre as medidas de prevenção e (4) acompanhamento clínico e laboratorial das gestantes e das crianças. A implantação, a nível municipal, foi dividida em quatro etapas: (a) definição dos exames de triagem e confirmatórios, dos serviços de referência, da notificação compulsória e investigação dos casos, da liberação de medicamentos; (b) oficinas da capacitação para os profissionais da rede pública da saúde; (c) implantação do programa nas Unidades Básicas de Saúde e (d) avaliação do programa. Os protocolos de diagnóstico e tratamento foram testados e validados no município de Londrina, Paraná, Brasil. A avaliação do programa no município de Londrina demonstrou que houve uma melhora no atendimento às gestantes e crianças com toxoplasmose suspeita ou confirmada. Os resultados revelaram que houve uma redução de 63,9% e 42,6% no número de gestantes e crianças, atendidas nos serviços de referência, respectivamente. Também houve uma redução de 62,3% no consumo de ácido fólico e de 67,4% de sulfadiazina utilizados no tratamento da toxoplasmose gestacional. Com a implantação do programa foi possível avaliar a associação entre a presença de anticorpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* e as variáveis sócio-econômicas e ambientais em 634 gestantes atendidas nas Unidades Básicas de Saúde de Londrina. A soroprevalência de anticorpos IgG anti-*T.gondii* foi observada em 320 (50,5%) gestantes; destas, três (0,5%) apresentaram IgM anti-*Toxoplasma gondii* reagente. As variáveis associadas à presença de anticorpos IgG foram: mais de uma gestação, baixo grau de instrução (\leq a oito anos de estudo), baixa renda per capita e residência na região rural. Não se observou a associação com a faixa etária, a ingestão de carnes cruas ou mal passadas, a ingestão de frutas e hortaliças cruas, o contato com a terra e a presença de gato na residência. O estudo mostrou que 314 gestantes (49,5%) eram suscetíveis à primo-infecção pelo *T. gondii*, sendo consideradas de risco para a aquisição da infecção durante a gestação. Deste modo, é imprescindível o estabelecimento de um Programa de Vigilância em Saúde voltado à toxoplasmose que possibilite que o diagnóstico e o tratamento sejam realizados precocemente, além da implantação de medidas de prevenção primárias às gestantes soronegativas.

Palavras-chaves: Programa de vigilância da toxoplasmose. Toxoplasmose congênita. *Toxoplasma gondii*. Epidemiologia. Prevalência. Fatores de risco.

BREGANÓ, Regina Mitsuka. **Health surveillance of maternal and congenital toxoplasmosis: establishment, introduction and evaluation in Londrina city, Paraná.** 2009. 117p. Thesis (Doctor in Animal Science) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2009.

ABSTRACT

Congenital toxoplasmosis is a serious disease that affects the fetus when the mother is primo infected during pregnancy. Children may present the classic signs and symptoms of congenital toxoplasmosis (hydrocephalus, chorioretinitis, cerebral calcification and mental disability), known as the Sabin tetrad or being normal at birth and develop sequelae during childhood or even in adulthood. Chorioretinitis is the most common manifestation of congenital toxoplasmosis. The aim of this study was to establish, to introduce and to evaluate a health surveillance program for pregnancy and congenital toxoplasmosis which can ensure that women and children are diagnosed and treated early in order to reduce the sequelae of infection. The actions of the program are: (1) maternal serologic screening for IgG and IgM antibodies against *Toxoplasma gondii*; (2) serological monitoring quarterly; (3) guidance on prevention measures and (4) clinical and laboratory monitoring of pregnant women and children. The program introduction was divided into four stages: (a) definition of screening and confirmatory serological tests, the reference services, the compulsory notification and investigation of cases and the delivery of drugs, (b) workshops for training professionals in public health, (c) introduction of the program in Primary Health Care Centers, and (d) evaluation of the program. The protocols for diagnosis and treatment have been tested and validated in Londrina, Paraná State, Brazil. The evaluation of the program in Londrina showed that there was an improvement in attendance, with the reduction of the number of pregnant women and children sent to the reference medical care and the consumption of drugs used in the toxoplasmosis treatment. The results showed a reduction of 63.9% and 42.6% in the number of pregnant women and children, met in reference services, respectively. There was also a reduction of 62.3% in the consumption of folic acid and 67.4% of sulfadiazine used in the treatment of gestational toxoplasmosis. The implementation of the program could also evaluate the association between seropositivity for IgG anti-*T. gondii* and the socio-economic and environmental variables in 634 pregnant women in the in Primary Health Care Centers in Londrina. The seroprevalence of IgG anti-*T.gondii* was observed in 320 (50.5%) women; of these, three (0.5%) had IgM specific anti-*T.gondii*. The variables associated with the presence of IgG antibodies were: more than one pregnancy, low education level (\leq eight years of study), low per capita income and residence in rural area. Association with age, ingestion of raw or undercooked meat, habit of eating fruit and raw vegetables, contact with soil and the presence of cats in the house was not observed. The study showed that 314 women (49.5%) were susceptible to primary infection with *T.gondii* and they are considered at risk for acquiring the infection during pregnancy. Thus, it is essential to establish a Program of Health Surveillance for toxoplasmosis which allows that diagnosis and treatment be performed early beyond the implementation of measures of primary prevention for pregnant seronegative women.

Keywords: Program monitoring of toxoplasmosis. Congenital toxoplasmosis. *Toxoplasma gondii*. Epidemiology. Prevalence. Risk factors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Revisão da Literatura

Quadro 1 – Ocorrência de anticorpos IgG anti- <i>Toxoplasma gondii</i> em gestantes de diversas localidades do Brasil	20
Quadro 2 – Ocorrência de anticorpos IgG anti- <i>Toxoplasma gondii</i> em gestantes de diferentes locais do mundo	21
Quadro 3 – Sistema de classificação e definição de casos de infecção pelo <i>Toxoplasma gondii</i> em gestantes imunocompetentes segundo Lebech et al. (1996).....	26

Artigo 1 – Programa de Vigilância em Saúde da Toxoplasmose Gestacional e Congênita: Modelo de Implantação a nível municipal

Quadro 1 – Recomendações para gestantes para a prevenção da infecção pelo <i>Toxoplasma gondii</i>	60
Quadro 2 – Esquema terapêutico para toxoplasmose gestacional para pacientes em investigação da infecção aguda independentemente da idade gestacional	61
Quadro 3 – Esquema terapêutico para toxoplasmose gestacional para pacientes com infecção aguda	62
Quadro 4 – Protocolo terapêutico de criança assintomática de mãe com infecção aguda confirmada ou suspeita na gravidez	65
Quadro 5 – Protocolo terapêutico de criança com toxoplasmose congênita confirmada	65
Quadro 6 – Protocolo terapêutico se a criança apresentar toxicidade medular grave	66
Quadro 7 – Protocolo terapêutico se a criança apresentar retinocoroidite ativa e/ou proteína no líquido cefalorraquidiano ≥ 1 g/dL.....	66

LISTA DE TABELAS

Artigo 2 – Fatores Associados à Soropositividade para Anticorpos anti-Toxoplasma gondii em Gestantes de Londrina, Paraná, Brasil

- Tabela 1** – Soroprevalência de anticorpos IgG e IgM anti-*Toxoplasma gondii* em gestantes atendidas nas Unidades Básicas de Saúde de Londrina, Paraná, 2007 78
- Tabela 2** – Análise das características sociodemográficas de gestantes atendidas nas Unidades Básicas de Saúde de Londrina, Paraná, 2007, de acordo com a soropositividade para anticorpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* 79
- Tabela 3** – Análise da associação dos hábitos alimentares e de comportamento com a soropositividade para anticorpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* em gestantes atendidas nas Unidades Básicas de Saúde de Londrina, Paraná, 2007 80

Artigo 3 – Avaliação do Programa de Vigilância em Saúde da Toxoplasmose Gestacional e Congênita no Município de Londrina, PR

- Tabela 1** – Levantamento dos prontuários de gestantes e crianças atendidas nos Ambulatórios de Ginecologia e Obstetrícia de Alto Risco e de Infetopediatria do HU/UEL com toxoplasmose aguda suspeita ou confirmada e consumo de medicamentos para o tratamento da toxoplasmose gestacional em Londrina, PR..... 94
- Tabela 2** – Idade da gestante, idade gestacional na primeira consulta e número de consultas das gestantes atendidas no Ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia de Alto Risco do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina, PR, com suspeita de toxoplasmose gestacional no período de maio de 2005 a abril de 2008 95
- Tabela 3** – Conduta tomada para com as gestantes atendidas no Ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia de Alto Risco do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina, PR, com suspeita de toxoplasmose gestacional, no período de maio de 2005 a abril de 2008..... 96

SUMÁRIO

1 REVISÃO DA LITERATURA	17
1.1 INTRODUÇÃO	18
1.2 EPIDEMIOLOGIA	20
1.3 FATORES DE RISCO	22
1.4 DIAGNÓSTICO MATERNO	24
1.5 DIAGNÓSTICO FETAL	27
1.6 DIAGNÓSTICO NEONATAL	29
1.7 TRATAMENTO DA TOXOPLASMOSE MATERNA	30
1.8 TRATAMENTO DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA	31
1.9 PREVENÇÃO DA TOXOPLASMOSE	32
1.10 PROGRAMAS DE TRIAGEM MATERNA	32
1.11 PROGRAMAS DE TRIAGEM NEONATAL	35
1.12 PROGRAMAS NO BRASIL	35
1.13 PREVENÇÃO PRIMÁRIA DA TOXOPLASMOSE	36
1.14 PROGRAMA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DA TOXOPLASMOSE GESTACIONAL E CONGÊNITA DO MUNICÍPIO DE LONDRINA	37
REFERÊNCIAS	38
2 OBJETIVOS	52
2.1 OBJETIVO GERAL	53
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	53
3 ARTIGOS	54
3.1 ARTIGO 1 – MODELO DE IMPLANTAÇÃO DE UM PROGRAMA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DA TOXOPLASMOSE GESTACIONAL E CONGÊNITA	55
RESUMO	55
ABSTRACT	56
1 INTRODUÇÃO	56
2 AÇÕES DO PROGRAMA	58
2.1 TRIAGEM PRÉ-NATAL	58
2.2 CLASSIFICAÇÃO DA GESTANTE DE ACORDO COM A TRIAGEM SOROLÓGICA	59

2.2.1 Gestante suscetível ou de risco	59
2.2.2 Gestante com infecção crônica	59
2.2.3 Gestante com possível infecção aguda	59
2.2.4 Gestante possivelmente na fase inicial da infecção	59
2.3 CONDUTAS COM A GESTANTE	60
2.3.1 Gestante suscetível ou de risco	60
2.3.2 Gestante com infecção crônica	60
2.3.3 Gestante com infecção aguda	60
2.4 AVALIAÇÃO E ACOMPANHAMENTO DA CRIANÇA	63
2.4.1 Avaliação sorológica da criança	63
2.4.2 Classificação dos Casos, Segundo Lebech et al. (1996).....	63
2.4.2.1 Casos suspeitos	63
2.4.2.2 Casos confirmados.....	64
2.4.2.3 Casos descartados	64
2.4.3 Protocolos Terapêuticos para a Toxoplasmose Congênita	64
2.4.3.1 Controle dos efeitos colaterais.....	66
2.4.4 Outras Conduas	67
2.4.4.1 Maternidade	67
2.4.4.2 Ambulatório.....	67
2.5 SUGESTÃO DE INCLUSÃO DA TOXOPLASMOSE NO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL	68
2.6 VIGILÂNCIA EM SAÚDE.....	69
3 ETAPAS DE IMPLANTAÇÃO DO PROGRAMA	69
3.1 PRIMEIRA ETAPA: REUNIÕES DE MOBILIZAÇÃO	69
3.2 SEGUNDA ETAPA: OFICINAS DE CAPACITAÇÃO	70
3.3 TERCEIRA ETAPA: INÍCIO DAS ATIVIDADES NAS UNIDADES BÁSICAS DE SAÚDE DO MUNICÍPIO.....	70
3.4 QUARTA ETAPA: AVALIAÇÃO DO PROGRAMA	71
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	71
REFERÊNCIAS	72
3.2 ARTIGO 2 – FATORES ASSOCIADOS À SORORREATIVIDADE PARA ANTICORPOS ANTI- <i>TOXOPLASMA GONDII</i> EM GESTANTES DE LONDRINA, PARANÁ, BRASIL	75
RESUMO	75

ABSTRACT	75
1 INTRODUÇÃO.....	76
2 CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS	77
3 RESULTADOS	78
4 DISCUSSÃO.....	80
5 CONCLUSÕES.....	83
REFERÊNCIAS	84
3.3 ARTIGO 3 – AVALIAÇÃO DO PROGRAMA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DA TOXOPLASMOSE GESTACIONAL E CONGÊNITA NO MUNICÍPIO DE LONDRINA, PR	88
RESUMO	88
ABSTRACT	88
1 INTRODUÇÃO.....	89
2 METODOLOGIA.....	91
2.1 CARACTERÍSTICAS DO MUNICÍPIO	91
2.2 DEFINIÇÃO DOS PROTOCOLOS DE DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E CONDUTAS PARA A TOXOPLASMOSE GESTACIONAL E CONGÊNITA	92
2.3 AÇÕES DO PROGRAMA.....	92
2.4 IMPLANTAÇÃO DO PROGRAMA NO MUNICÍPIO.....	92
2.5 AVALIAÇÃO DO PROGRAMA	93
3 RESULTADO	94
4 DISCUSSÃO.....	96
5 CONCLUSÕES.....	100
REFERÊNCIAS	101
4 CONCLUSÕES.....	106
APÊNDICES.....	108
Apêndice A – Algoritmo 1 - Interpretação de resultados e conduta para gestantes no 1o trimestre de gestação	109
Apêndice B – Algoritmo 2 - Interpretação de resultados e conduta para gestantes no 2o e 3o trimestre de gestação.....	110
Apêndice C – Algoritmo 3 - Interpretação de resultados e conduta para a criança de mãe com toxoplasmose suspeita ou confirmada.....	111

Apêndice D – Questionário Epidemiológico.....	112
ANEXOS	114
Anexo A – Ficha de Individual de Notificação	115
Anexo B – Parecer do Comitê de Ética em Seres Humanos	117

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma zoonose de distribuição mundial causada pelo *Toxoplasma gondii* (NICOLLE; MANCEAUX, 1909). Apesar da elevada frequência de infecções inaparentes, a toxoplasmose pode manifestar-se de forma sistêmica severa, como ocorre na infecção congênita, onde a mãe, ao infectar-se pela primeira vez durante a gestação, pode apresentar uma parasitemia temporária e lesões focais que se desenvolvem na placenta, favorecendo a infecção do feto (DUBEY, 1977).

O parasita atinge o conceito por via transplacentária causando danos de diferentes graus de gravidade, dependendo da virulência da cepa do parasita, da capacidade da resposta imune da mãe e do período gestacional em que a mulher se encontra, podendo resultar, inclusive, em morte fetal ou em graves sintomas clínicos. Dunn et al. (1999), encontraram uma taxa média de transmissão fetal de 29,0%, sendo de 6,0% com 13 semanas de gestação; 40,0% com 26 semanas e 72,0% com 36 semanas. O maior risco de infecção fetal com seqüelas graves ocorreu entre 24-30 semanas de gestação e foi de 10,0%. Estas taxas foram determinadas na França, país onde as gestantes soronegativas são monitoradas mensalmente e o tratamento materno é precoce. Estes dados podem não ser os mesmos em outros países devido à variação de cepas do *T. gondii* e dos diferentes programas de triagem e tratamento.

Vários estudos demonstraram que o risco de infecção fetal aumenta com a idade gestacional, porém a gravidade das seqüelas diminui com ela, sendo as formas subclínicas neonatais próprias da infecção no terceiro trimestre da gestação (DESMONTS; COUVREUR, 1974; HOHLFELD et al., 1994). Por outro lado as lesões oculares não são tão dependentes da época da infecção e podem ocorrer casos graves de retinocoroidite mesmo em infecções adquiridas pela mãe na segunda metade da gestação (GILBERT et al., 2008).

O envolvimento fetal é mais grave quando a mãe é infectada no início da gestação, causando aborto ou más-formações (DUNN et al., 1999). As crianças podem apresentar os sinais e sintomas clássicos da toxoplasmose congênita (hidrocefalia, coriorretinite, calcificação cerebral e retardo mental), conhecida como a Tétrade de Sabin (SABIN, 1942) ou podem nascer normais e desenvolver seqüelas durante a infância ou, até mesmo, na fase adulta. A coriorretinite é a manifestação mais frequente da toxoplasmose congênita e pode se manifestar em até 80,0% das crianças que nascem com infecção subclínica (MEENKEN et al., 1995).

Mulheres infectadas antes da concepção, aparentemente, não apresentam risco de transmissão para o feto, pois estas produzem anticorpos IgG específicos contra o parasita que são capazes de proteger o feto da infecção. Apesar disso, há relatos na literatura de casos de transmissão congênita em crianças nascidas de mulheres imunocompetentes que se infectaram com o *T. gondii* antes da concepção (KODJIKIAN et al., 2004; LEBAS et al., 2004; SILVEIRA et al., 2003). Uma das hipóteses que explicaria este fato é a ocorrência de reinfecção com tipos diferentes de *T. gondii*. Foram identificados três genótipos principais de *T. gondii* designados tipo I, tipo II e tipo III (DARDÉ; BOUTEILLE; PESTRE-ALEXANDRE, 1988; HOWE, SIBLEY, 1995; SIBLEY, BOOTHROYD, 1992).

Na América do Norte e Europa, mais de 95,0% dos isolados pertencem a um dos três tipos. Na França, mais de 600 isolados genotipados pertenciam quase exclusivamente ao tipo II (BECK et al., 2009), inclusive os isolados de toxoplasmose congênita humana (AJZENBERG et al., 2002). Na América do Sul existe uma diversidade maior de genótipos (DUBEY et al., 2006; DUBEY et al., 2007a; DUBEY et al., 2007b; PENA et al., 2008). Dubey et al. (2008) descreveram 58 genótipos em 151 isolados de galinhas de diferentes regiões do Brasil e o tipo II não foi encontrado.

A frequência e as consequências da reexposição ao *T. gondii* durante a gestação em mulheres são desconhecidas e talvez subestimadas, sendo necessário suspeitar de toxoplasmose congênita em crianças com alterações sugestivas, mesmo sendo filhas de mães com toxoplasmose crônica (KODJIKIAN et al., 2004). Elbez-Rubinstein et al. (2009) relataram um caso de toxoplasmose congênita na França, possivelmente ocorrida por reinfecção materna durante a gestação, e, neste caso, os autores conseguiram isolar o parasita do sangue periférico da criança, que revelou um genótipo atípico de alta virulência, comum na América do Sul e incomum na Europa. A reinfecção ocorreu, provavelmente, pela ingestão de carne importada de cavalo da América do Sul. A hipótese de reinfecção foi testada e confirmada em camundongos. Por outro lado mulheres imunocomprometidas e cronicamente infectadas pelo *T. gondii*, podem transmitir o parasita para o feto como resultado da reativação da infecção crônica (BACHMEYER et al., 2006).

1.2 EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de anticorpos IgG anti-*T. gondii* apresenta variações regionais, devido à diferenças climáticas e, sobretudo, culturais da população. Inquéritos sorológicos realizados em diversas regiões e em diferentes serviços no Brasil estão apresentados no Quadro 1 e a prevalência em gestantes em outros países estão no Quadro 2.

Local	Período de realização	Número de gestantes avaliadas	Soropositividade (%)	Referência
Natal, Rio Grande do Norte	2007	190	66,3	Barbosa; Holanda; Andrade-Neto, (2009)
Recife, Pernambuco	2004 – 2005	503	74,7	Porto et al., (2008)
Bahia	1998 – 2000	2632	64,9	Nascimento et al., (2002)
Mato Grosso do Sul	2002 – 2003	32512	91,6	Figueiró-Filho et al., (2005)
Noroeste do Estado de São Paulo	2005 – 2006	232	57,3	Galisteu et al., (2007)
Araraquara, São Paulo	2005	200	58,0	Isabel; Costa; Simões, (2007)
Londrina, Paraná	1996 – 1998	1559	67,0	Reiche et al., (2000)
Londrina, Paraná	2003 – 2004	5839	56,6	Mandai; Lopes; Mitsuka-Breganó, (2007)
Caxias do Sul, Rio Grande do Sul	2004	458	31,0	Detanico; Basso, (2006)
Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul	1997 – 1998	2126	74,5	Spalding et al., (2005)
Passo Fundo, Rio Grande do Sul	2001 – 2002	1250	48,5	Mozzatto; Procianoy, (2003)
Porto Alegre, Rio Grande do Sul	2000	1261	59,8	Varella et al., (2003)
Porto Alegre, Rio Grande do Sul	2002-2003	2477	67,3	Lago et al., (2009)

Quadro 1 – Ocorrência de anticorpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* em gestantes de diversas localidades do Brasil.

Local	Período de realização da pesquisa	Número de gestantes avaliadas	Soropositividade (%)	Referência
França	1995	13459	54,3	Ancelle et al. (1996)
Eslovênia	1996-1999	21270	34,0	Logar et al. (1995)
Ilha de Creta, Grécia	1998-2003	5532	29,4	Antoniou et al. (2004)
Estados Unidos	1999-2000	2221	14,9	Jones et al. (2001)
Polônia	1998-2000	2656	43,7	Paul; Petersen; Szczapa (2001)
Kent, Reino Unido	1999-2001	1923	9,1	Nash et al. (2005)
Áustria	2002	-	36,0	Aspöck (2003)
República Democrática de São Tomé e Príncipe, Guiné	2003-2004	499	75,2	Hung et al. (2007)
Changchun, China	2006	235	10,3	Liu et al. (2009)

Quadro 2 – Ocorrência de anticorpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* em gestantes de diferentes locais do mundo.

A incidência da toxoplasmose na gestação, bem como a incidência de infecção congênita varia em diferentes países (COUTO et al., 2003). No Brasil, diversos trabalhos também demonstraram esta variação. Neto et al. (2000) estimaram uma incidência de toxoplasmose congênita de 0,3 por 1.000 nascidos vivos, por meio da pesquisa de anticorpos IgM, em papel de filtro, em 140.914 recém-nascidos de todas as regiões do Brasil. Em Passo Fundo, Rio Grande do Sul, a incidência de toxoplasmose congênita foi de 0,8 por 1.000 nascidos vivos estimada a partir da pesquisa de anticorpos IgM de amostras de sangue do cordão umbilical de 1.250 recém-nascidos (MOZZATTO; PROCIANOY, 2003). Já na região noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, a proporção foi de 2,2 por 1.000 nascimentos e de 0,7 por 1.000 nascidos vivos apresentando sintomatologia (SPALDING et al., 2003). A prevalência de toxoplasmose congênita em Porto Alegre (RS) foi estimada em 1,2 por 1.000 nascimentos e de 3,5 por 1.000 recém-nascidos de mães suscetíveis (LAGO et al., 2009).

Segundo et al. (2004) encontraram uma incidência bem maior em gestantes atendidas em um hospital público de Uberlândia, Minas Gerais e a frequência de toxoplasmose congênita medida pela presença de IgM e/ou IgA do sangue de cordão umbilical foi estimada em 8 por 1.000 nascimentos. Outro estudo realizado em Brasília, no Distrito Federal, demonstrou uma taxa de soroconversão de 0,6% em 2.636 gestantes avaliadas (NÓBREGA; KARNIKOWSKI, 2005).

Avelino et al. (2003), em um estudo de coorte realizado com mulheres em idade fértil inicialmente soronegativas para a toxoplasmose, encontraram uma taxa de soroconversão de 8,6% em Goiânia, Goiás. Os autores compararam mulheres grávidas (522 gestantes) e não grávidas (592) e determinaram que as gestantes tinham 2,2 vezes mais chance de adquirir a infecção e se fosse adolescente o risco aumentava para 7,7 vezes, demonstrando que a gestação pode ser um fator de risco para a infecção.

A imunidade mediada por células desempenha um papel importante na resistência do hospedeiro à infecção pelo *T. gondii*. Durante a gestação ocorre uma alteração nas subpopulações de linfócitos T e também uma diminuição das funções imunes de neutrófilos, monócitos e macrófagos o que poderia explicar a maior vulnerabilidade à invasão pelo *T. gondii* em gestantes (CROUCH; CROCKER; FLETCHER, 1995; FEINBERG; GONIK, 1991; GOTLIEB, 1992).

1.3 FATORES DE RISCO

As estratégias de promoção à saúde devem ser baseadas no conhecimento dos fatores que afetam o comportamento das gestantes, bem como, do conhecimento dos fatores de risco associados à infecção que diferem de região para região. Devido à falta de um teste que possa distinguir se a infecção foi por oocistos ou por ingestão de cistos teciduais, o conhecimento da importância de cada fator é derivado de estudos epidemiológicos. Infelizmente, a maioria dos estudos é realizada com base na prevalência e não na incidência e os inquéritos devem ser ajustados para os fatores confundidores como idade, nível educacional, idade gestacional e entrevistadores, tornando difícil a interpretação dos resultados e a comparação dos diversos trabalhos publicados.

Cook et al. (2000) em um estudo multicêntrico realizado em gestantes com infecção aguda, na Europa, demonstraram que entre 30,0% e 63,0% das infecções detectadas

nos diferentes centros estudados foram atribuídas à ingestão de carne ou embutidos mal cozidos e entre 6,0% a 17,0% pelo contato com o solo. Os pesquisadores encontraram uma fraca associação ($p < 0,05$) com o hábito de experimentar carne crua durante o preparo, ingestão de salame, ingestão de leite não pasteurizado e trabalho com animais. Neste estudo, o contato com filhotes de gatos, com fezes de gatos ou com gatos que caçam para se alimentar não foram fatores de risco para a infecção.

Numa pesquisa realizada na China com 235 gestantes, encontrou-se 10,6% de reatividade para IgG anti-*T. gondii* e ausência de reatividade para IgM anti-*T. gondii* e a análise univariável e multivariável demonstraram associação entre a infecção e a ingestão de carne crua ou mal cozida, ingestão de hortaliças e frutas não lavadas, contato com gatos, moradia na zona rural e baixo nível educacional (LIU et al., 2009). Por outro lado, um estudo realizado na República Democrática de São Tomé e Príncipe, realizado em 499 gestantes, apresentou uma positividade de IgG de 75,2% e não houve diferença significativa entre a soroprevalência e os fatores de riscos estudados como a ingestão de carne crua, contato com animais, ingestão de vegetais não lavados ou consumo de água não fervida (HUNG et al., 2007).

No Brasil, Spalding et al. (2005) avaliaram 2126 gestantes do Estado do Rio Grande do Sul, encontraram uma prevalência de 74,5% e verificaram que o contato com o solo foi o maior fator associado à infecção. Barbosa, Holanda e Andrade-Neto (2009) avaliaram 190 gestantes de Natal, Rio Grande do Norte, e encontraram 66,3% de soroprevalência; dentre os fatores analisados, o contato direto com gatos e/ou cães foi altamente associado à infecção. Outros fatores como baixo grau de escolaridade, baixo nível sócio-econômico e conhecimento limitado da doença também foram associados com a infecção. No entanto, os autores não observaram associação com o contato com o solo ou ingestão de carne crua.

Um estudo realizado em gestantes atendidas na rede pública de saúde do município de Londrina, Paraná, revelou uma soropositividade de anticorpos IgG anti-*T. gondii* de 49,2% em uma amostragem de 492 gestantes. Os fatores associados à infecção foram a baixa renda per capita, o baixo grau de escolaridade, a presença de gato na residência e o hábito de ingerir verduras e legumes crus. Não houve associação com a ingestão de carne crua ou mal passada e o contato com solo (LOPES et al., 2009).

Os estudos epidemiológicos transversais apresentam limitações devido à dificuldade de estabelecer a relação causal e temporal. Além disso, devido ao número baixo de gestantes com infecção aguda, a reatividade para IgG é usada como um marcador da

infecção pelo *T. gondii*. Entretanto, como os anticorpos IgG para o *T. gondii* persistem por muitos anos, muitas infecções foram, provavelmente, adquiridas no passado e o ambiente e os padrões de comportamento podem ter mudado e os riscos, que não estariam mais presentes, poderiam ser excluídos.

1.4 DIAGNÓSTICO MATERNO

O diagnóstico da toxoplasmose se baseia nos exames laboratoriais, pois geralmente, a gestante não apresenta sintomas da infecção (DUNN et al., 1999). Porém, a sorologia é complexa e de difícil interpretação, sendo necessário o conhecimento das limitações de cada técnica, avaliação do perfil das classes de imunoglobulinas presentes, associando-os à idade gestacional (JONES; LOPEZ; WILSON, 2003), a fim de determinar quando a infecção ocorreu.

Em infecções agudas, os níveis de anticorpos IgG e IgM geralmente surgem dentro de uma a duas semanas de infecção (LINDSAY; BLAGBURN; DUBEY, 1997). A presença de níveis elevados de IgG específicos anti-*T. gondii* indica que a infecção ocorreu, mas não distingue infecção recente de uma infecção adquirida há muito tempo (LESER, 2004).

Como auxiliar na determinação do tempo da infecção têm-se utilizado a detecção de anticorpos IgM específicos e o resultado IgG reagente e IgM não reagente indica uma infecção há pelo menos seis meses. Entretanto, a interpretação do resultado IgM reagente é complicada pela persistência de anticorpos IgM por mais de 18 meses após a infecção, sendo denominados anticorpos residuais, e pela reação falso positiva dos testes comerciais (JONES; LOPEZ; WILSON, 2003; WILSON; MCAULEY, 1999).

Um estudo realizado nos EUA com amostras de soros de 811 gestantes que apresentavam anticorpos IgM anti-*T. gondii* demonstrou que cerca de 60,0% das gestantes tinham toxoplasmose pregressa. A determinação foi realizada por uma bateria de exames que incluíam o teste de Sabin-Feldman, teste imunoenzimático-IgM (ELISA-IgM); teste imunoenzimático-IgA (ELISA-IgA); teste de aglutinação diferencial; teste imunoenzimático-IgE (ELISA-IgE) e reação de aglutinação por imunoadsorção-IgE realizados no Laboratório de Referência da Fundação Médica de Palo Alto, Califórnia (LIESENFELD et al., 2001). A partir deste conceito, a presença de IgM não significa obrigatoriamente infecção aguda e a interpretação de um teste com IgM reagente para o *T. gondii* tornou-se extremamente

complexa, limitando sua utilização (LESER, 2004).

A determinação da avidéz da IgG se baseia na maior força das ligações iônicas entre antígeno e anticorpo nas infecções antigas, quando comparadas com infecções recentes (BARINI et al., 2000). Uma avidéz baixa indica a formação de anticorpos inferior a três meses ou quatro meses (dependendo do reagente utilizado) o que se aproxima muito do instante da parasitemia. Como os anticorpos IgG de baixa avidéz podem persistir por muitos meses, sua presença não indica, necessariamente, infecção recentemente adquirida, porém a forte avidéz é de grande valor para excluir infecções ocorridas há menos de quatro meses (MONTROYA et al., 2002). O teste de avidéz de IgG é recomendado para mulheres que realizam a primeira sorologia antes de 16 semanas de gestação e apresentarem IgM reagente (LIESENFELD et al., 2001). Nos casos de soroconversão comprovada, ou seja, se a primeira sorologia for não reagente e no monitoramento houver reatividade, não é preciso fazer o teste de avidéz de IgG, pois a soroconversão comprova a infecção aguda (LEBECH et al., 1996).

Candolfi et al. (2007) avaliaram o desempenho de dois kits comerciais, um para a detecção de IgA e outro para o teste de avidéz de IgG em um grupo de gestantes com toxoplasmose aguda e outro com toxoplasmose crônica. A pesquisa de IgA apresentou uma sensibilidade de 88,8% e especificidade de 85,4%, enquanto que o teste de avidéz de IgG demonstrou 100,0% de sensibilidade e 92,1% de especificidade. Os autores concluíram que o teste de avidéz de IgG pode ser usado para, rapidamente, distinguir entre infecção crônica e aguda na primeira amostra de soro em gestantes, desde que não haja imunodepressão ou que a paciente esteja fazendo tratamento antitoxoplasmose. Apesar do valor do teste de avidéz de IgG, a reatividade de IgM permanece como o teste de triagem para a infecção aguda, pois esta raramente está ausente durante a toxoplasmose aguda (ROBERTS et al., 2001).

No Brasil, a grande dificuldade de utilizar o teste de avidéz de IgG como exame confirmatório, é que muitas gestantes iniciam o pré-natal tardiamente (CARELLOS; ANDRADE; AGUIAR, 2008; SPALDING et al., 2003), nestes casos, IgG de forte avidéz, não exclui a infecção no início da gestação. Assim sendo, estas gestantes devem ser tratadas e os seus bebês acompanhados até que a infecção congênita seja descartada.

Lebech et al. (1996) propuseram um sistema de classificação e definição de casos de infecção pelo *T. gondii* em gestantes imunocompetentes, no qual define como diagnóstico definitivo, provável, possível e improvável (Quadro 3). A soroconversão fornece informações confiáveis de infecção aguda e período de aquisição e, portanto, confirma se o recém-nascido é considerado de risco. Este sistema de classificação poderia ser adaptado e utilizado no Brasil associado ao teste de avidéz da IgG.

Mombró et al. (2003) utilizaram este sistema de classificação e observaram uma taxa de transmissão fetal de 21,6% entre as gestantes com diagnóstico definitivo e 4,1% entre as gestantes com infecção provável. Não houve transmissão fetal entre os casos classificados como possíveis e improváveis.

Outro fator importante do diagnóstico sorológico para a toxoplasmose na gestante é a metodologia empregada para a pesquisa de anticorpos, especialmente da IgM, onde nos testes convencionais de imunofluorescência indireta (IFI) ou ELISA indireto (teste imunoenzimático) ocorre uma competição, com os anticorpos IgG, pelos sítios de ligação do antígeno fixado na lâmina ou na microplaca, respectivamente, resultando em reações falso-negativas. Também podem ocorrer resultados falso-positivos pela presença de anticorpos auto-ímmunes como o antinuclear ou fator reumatóide. A utilização de métodos que usam o princípio de captura de IgM minimizam esses resultados indesejados (REMINGTON et al., 2006).

Categoria da infecção	Definição do caso
Definitivo	<ol style="list-style-type: none"> 1. soroconversão: ambas as amostras coletadas após a concepção 2. cultura positiva do sangue materno 3. infecção congênita confirmada na criança
Provável	<ol style="list-style-type: none"> 1. soroconversão: primeira amostra colhida dentro de 2 meses antes da concepção 2. *aumento significativo do título de IgG e presença de IgM e/ou IgA 3. altos títulos de IgG, presença de IgM e/ou IgA e linfadenopatia durante a gestação 4. altos títulos de IgG, presença de IgM e/ou IgA na segunda metade da gestação
Possível	<ol style="list-style-type: none"> 1. *título de IgG alto e estável, sem IgM, na segunda metade da gestação 2. *alto título de IgG e presença de IgM e/ou IgA na primeira metade da gestação
Improvável	<ol style="list-style-type: none"> 1. *título de IgG estável e baixo, com ou sem IgM 2. *título de IgG alto e estável, sem IgM, no início da gestação

* necessidade de realização de sorologia pareada com intervalo de duas semanas

Quadro 3 – Sistema de classificação e definição de casos de infecção pelo *T. gondii* em gestantes imunocompetentes segundo Lebech et al. (1996).

Bessières et al. (2006) relataram as dificuldades da interpretação da sorologia para toxoplasmose em vários casos clínicos como: IgM reagente até três anos após infecção; soroconversão com níveis de IgM muito baixos; presença de IgM inespecífico;

resposta retardada de IgG (dois meses após detecção de IgM); reativação sorológica com aumento do título de IgG, aparecimento de IgA, ausência de IgM e IgG de forte avidéz. Mesmo com estas dificuldades, os autores recomendam o diagnóstico laboratorial, lembrando que podem ocorrer resultados discordantes e que estes devem ser definidos por meio da repetição dos exames após algumas semanas ou o emprego de vários testes diferentes para a pesquisa de anticorpos.

1.5 DIAGNÓSTICO FETAL

Os testes convencionais para o estabelecimento do diagnóstico fetal da toxoplasmose incluem a identificação direta do parasita ou a inoculação de líquido amniótico e/ou sangue do cordão umbilical em camundongos, assim como em cultura de células. Apesar de apresentarem 100,0% de especificidade, requerem maior tempo para a obtenção do resultado e demonstram baixa sensibilidade, fatores que limitam seu uso na rotina laboratorial (ABBOUD et al., 1997; DORANGEON et al., 1990; HOHLFELD et al., 1989).

O diagnóstico pré-natal da toxoplasmose congênita utilizando a PCR no líquido amniótico foi inicialmente proposto por Grover et al., em 1990. Devido à sua sensibilidade e ao baixo risco do procedimento, essa técnica foi rapidamente difundida e incorporada à rotina dos centros de medicina fetal do Brasil e do exterior (COSTA et al., 2001; FORESTIER et al., 1998; HOHLFELD et al., 1994; VIDIGAL et al., 2002). Rápida e simples esta técnica pode ser realizada no líquido amniótico a partir de 18 semanas de gestação. No entanto, pode apresentar resultados falso-positivos, principalmente por contaminação com produtos de amplificação (COUTO et al., 2003).

Hohlfeld et al. (1994) estudaram 339 mulheres que soroconverteram durante a gestação, no período entre setembro de 1991 e dezembro de 1992, na França. Com a utilização do gene B1 do *T. gondii* como alvo para o teste de PCR, os autores encontraram uma sensibilidade de 97,4% e um valor preditivo negativo de 99,7%.

Um trabalho realizado por Castro et al. (2001) no Centro de Medicina Fetal do Hospital Universitário da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), no período de janeiro de 1997 a março de 1999, avaliou a eficácia do método de PCR no líquido amniótico, utilizando-se um primer do gene B1, em 37 gestantes com infecção aguda e correlacionou com a técnica de inoculação em camundongos e a histologia da placenta. Neste trabalho, a

sensibilidade da técnica de PCR foi de 66,7% e a especificidade de 87,0%. A inoculação em camundongos apresentou sensibilidade de 50,0%, porém com 100,0% de especificidade.

Vidigal et al. (2002) analisaram 86 amostras de líquido amniótico coletado de mulheres que apresentaram soroconversão durante a gestação, atendidas no Hospital de Clínicas da UFMG, pela técnica de PCR, utilizando o primer do gene B1 e encontraram uma sensibilidade de 62,5% e especificidade de 97,4%. Já a inoculação do líquido amniótico em camundongos apresentou sensibilidade de 42,9% e especificidade de 100,0%. A confirmação da infecção congênita foi realizada pelos sinais clínicos e/ou sorológicos das crianças acompanhadas por no mínimo seis meses.

Também utilizando o gene B1 para a amplificação, Bessières et al. (2002) compararam a técnica de PCR com a inoculação do líquido amniótico em camundongos de 261 gestantes com toxoplasmose adquirida durante a gestação, no período de 1996 a 1999 na França, e encontraram sensibilidade de 90,0% para o PCR contra 70,0% para a inoculação e especificidade de 100,0% em ambos.

Filisetti et al. (2003) compararam três alvos para a detecção do *T. gondii* por PCR (DNA ribossomal 18S, o gene B1 e o gene AF146527) e a inoculação em camundongos, em 83 amostras de 44 neonatos de mães com toxoplasmose adquirida durante a gestação (líquido amniótico colhido no pré-natal e no parto, sangue do cordão umbilical colhido no parto e sangue periférico do recém-nascido). A sensibilidade variou de 26,0% a 47,0% para a técnica de PCR e foi de 42,0% para a inoculação em camundongos; a especificidade foi de 95,0% para o gene B1 e 100,0% para os outros métodos. Os autores concluíram que as técnicas não foram estatisticamente diferentes quanto à sensibilidade e à especificidade; entretanto, sugerem que análises posteriores devem ser realizadas para resolver os problemas que ainda ocorrem com a técnica de PCR, e que o gene AF146527 pode ser um novo alvo alternativo.

Outra aplicação para as técnicas moleculares, proposta por Romand et al. (2004), seria como marcador de prognóstico precoce da infecção fetal. Estes autores correlacionaram a quantidade de parasitas no líquido amniótico, utilizando a técnica de PCR em tempo real, com o risco de desenvolver infecção grave.

Muitos problemas podem ser atribuídos à técnica de PCR. Dentre eles, Daffos et al. (1988) relataram que uma provável causa de resultados falso-negativos ocorre devido a transmissão mais tardia do parasita ao feto, posterior à realização do PCR. Por outro lado, em alguns países, como o Brasil, o acompanhamento sorológico em gestantes, quando realizado, é trimestral, assim, o diagnóstico de soroconversão materna pode ser muito tardio e,

no momento da amniocentese, o parasita não seria mais detectável. Este fator poderia explicar a baixa sensibilidade encontrada nos trabalhos realizados no país. Outro fator que pode interferir na sensibilidade da técnica de PCR é a diferença nos genótipos das cepas de *T. gondii* de cada região (GROVER et al., 1990).

Como o PCR ainda apresenta limitações na sensibilidade (variando de 42,0 à 97,4%) e especificidade (de 87,0 à 100,0%), de acordo com a metodologia e o oligonucleotídeo iniciador utilizados em cada laboratório (BESSIÈRES et al., 2002; CASTRO et al., 2001; FILISETTI et al., 2003; HOHLFELD et al., 1994), o aperfeiçoamento da técnica de PCR permitirá a sua ampla utilização e a diminuição de resultados discordantes.

Foi conduzido um estudo multicêntrico, em 33 laboratórios de 14 países europeus e três não europeus, com o objetivo de avaliar o desempenho das tecnologias de amplificação do ácido nucléico para a detecção do *T. gondii* no líquido amniótico. Este estudo revelou a necessidade de melhorar a sensibilidade e especificidade dos métodos moleculares e o desenvolvimento de amostras de referência internacional para auxiliar os laboratórios no desenvolvimento e validação das suas técnicas (KAISER et al., 2007). Maubon et al. (2007) também alertaram para a necessidade de padronização dos métodos moleculares para o diagnóstico da toxoplasmose e recomendaram o PCR em tempo real como forma de padronizar os resultados.

A ultrassonografia mensal é recomendada para todas as gestantes com diagnóstico suspeito ou confirmado de toxoplasmose aguda. Os achados ultrassográficos são sugestivos mas não confirmam a infecção congênita e incluem a dilatação ventricular uni ou bilateral, ascite, calcificações intracranianas ou intra-hepáticas, hepatomegalia e esplenomegalia (REMINGTON et al., 2006).

1.6 DIAGNÓSTICO NEONATAL

Devido ao pleomorfismo da toxoplasmose congênita, da infecção subclínica ser mais frequente e da infecção se assemelhar à outras infecções e doenças no neonato, o diagnóstico da toxoplasmose congênita é mais complicado que o diagnóstico da infecção adquirida (REMINGTON et al., 2006).

O diagnóstico sorológico no recém-nascido é particularmente difícil devido a alta prevalência de anticorpos IgG maternos no sangue dos recém-nascidos (IgG atravessa a

placenta). A presença de anticorpos IgM e IgA no sangue do recém-nascido revela infecção congênita, pois estas duas classes de imunoglobulinas não atravessam a barreira transplacentária, embora a ausência de IgM e IgA não exclua a infecção (REMINGTON et al., 2006). Nestes casos, deve-se continuar o monitoramento sorológico até, pelo menos, seis meses de vida.

A presença de anticorpos IgM e/ou IgA a persistência de IgG por mais de 12 meses, o aumento do título de IgG específicos, a inoculação em camundongos ou PCR positiva do líquido amniótico ou sinais clínicos da toxoplasmose, foram os critérios adotados por Binqet et al. (2003) para confirmação do diagnóstico de infecção congênita. A diminuição dos níveis de IgG específicos pode ser utilizada como critério de exclusão de infecção (DUNN et al., 1999).

1.7 TRATAMENTO DA TOXOPLASMOSE MATERNA

O antibiótico macrolídeo espiramicina não atravessa a placenta e é indicado para mulheres com toxoplasmose aguda ou suspeita adquirida no começo da gestação. Porém a eficácia do uso de espiramicina para prevenir a toxoplasmose congênita tem sido questionada por grupos de pesquisadores europeus (GILBERT et al., 2001; GILBERT; GRAS, 2003; SYROCOT et al., 2007). Estes estudos não são conclusivos e são questionados por outros pesquisadores (MONTROYA; ROSSO, 2005). No entanto, até que se tenham resultados definitivos sobre a eficácia deste tratamento, muitos especialistas continuam recomendando espiramicina para gestantes que tenham toxoplasmose aguda, suspeita ou confirmada, adquirida durante o primeiro trimestre e início do segundo trimestre de gestação (GALANAKIS et al., 2007, MONTROYA; ROSSO, 2005; REMINGTON et al., 2006). Esta medicação deve ser substituída pela associação de sulfadiazina e pirimetamina após a 18ª semana de gestação (REMINGTON et al., 2006).

Nos protocolos terapêuticos adotados na Europa e nos EUA, a escolha do tratamento materno depende do diagnóstico fetal. Como a pirimetamina e as sulfonamidas são potencialmente tóxicas, seu uso só é recomendado após diagnóstico fetal positivo. Nos casos negativos, recomenda-se o tratamento com espiramicina até o final da gestação (BOYER et al., 2005; GILBERT, et al., 2001; MONTROYA; ROSSO, 2005). Na impossibilidade de realização do diagnóstico fetal, deve-se fazer o tratamento com pirimetamina e sulfadiazina a

partir da 18ª semana de gestação, pois a toxoplasmose congênita pode causar danos graves ao feto (REMINGTON et al., 2006).

A pirimetamina é teratogênica e o seu uso é contra-indicado no primeiro trimestre de gestação. Outro efeito tóxico da pirimetamina é que, por ser um antagonista do ácido fólico, pode produzir depressão reversível e gradual da função hematopoética da medula óssea. A depressão da produção de plaquetas é a consequência mais séria; sendo assim, as gestantes e crianças que fazem uso prolongado deste medicamento devem ser periodicamente monitoradas e o tratamento suspenso, temporariamente, caso se verifique alguma alteração hematológica. O uso concomitante de ácido fólico é indicado para prevenir esses efeitos tóxicos (REMINGTON et al., 2006). A associação de sulfadiazina e pirimetamina é capaz de diminuir a incidência de seqüelas, em longo prazo, da toxoplasmose congênita (FOULON et al., 1999).

Existem diversos protocolos de tratamento da toxoplasmose gestacional, porém a efetividade em prevenir a transmissão para o feto e a eficácia no tratamento intra-útero devem ser melhor avaliadas (GILBERT; GRAS, 2003; THIÉBAUT et al., 2006). Parece haver um consenso de que só um grande estudo de caso-controle, multicêntrico e randomizado seria capaz de comprovar a eficácia do tratamento materno (GILBERT et al. 2001; GILBERT; GRAS, 2003; SYROCOT et al., 2007).

1.8 TRATAMENTO DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

O tratamento da criança com toxoplasmose congênita, suspeita ou confirmada, deve ser realizado desde o nascimento com a utilização de sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico. Nos casos confirmados de toxoplasmose congênita, o tratamento deve se estender até um ano de idade (REMINGTON et al., 2006).

Phan e colaboradores (2008a), em um estudo de coorte, demonstraram que 72,0% das crianças com toxoplasmose, que não foram tratadas durante o primeiro ano de vida, desenvolveram novas lesões coriorretinianas, principalmente a partir do meio da adolescência em diante. Resultados semelhantes foram encontrados por Koppe; Loewer-Sieger; De Roever- Bonnet (1986) e por Wilson e colaboradores (1980) em crianças com toxoplasmose congênita, sem lesões oculares ao nascimento e que foram tratadas apenas por um mês ou menos no primeiro ano de vida; nestas crianças, entre 82,0% e 92,0% tinham

lesões oculares na adolescência, respectivamente.

Em outro estudo longitudinal, agora com crianças tratadas durante todo o primeiro ano de vida, Phan e colaboradores (2008b) verificaram que apenas 31,0% desenvolveram novas lesões oculares, mesmo tendo inicialmente, uma doença ocular, neurológica e sistêmica mais severa e significativa do que as crianças do estudo anterior (PHAN et al., 2008a). Apesar destes dois estudos de coorte não poderem ser diretamente comparáveis, os resultados sugerem que o tratamento no primeiro ano de vida reduz, significativamente, o aparecimento de novas lesões oculares.

Como não existe suspensão pediátrica da sulfadiazina e da pirimetamina, estas devem ser preparadas em suspensão de açúcar a 2,0%. Estas suspensões têm validade por uma semana e devem ser mantidas refrigeradas (REMINGTON et al., 2006), tornando o tratamento da criança ainda mais difícil para a família.

1.9 PREVENÇÃO DA TOXOPLASMOSE

As estratégias de prevenção da toxoplasmose, adotadas pelo sistema público de saúde, não são uniformes entre os vários países e nem mesmo dentro de um país. Países com alta incidência da infecção, como a França (THULLIEZ, 1992), a Áustria (ASPOCK; POLLAK, 1992) e a Eslovênia (LOGAR et al., 2002), implantaram programas de triagem pré-natal, enquanto que países com baixa incidência têm adotado a triagem neonatal como a Dinamarca (LEBECH et al., 1999) e a Polônia (PAUL et al., 2000). Os EUA (BOYER et al., 2005) e o Reino Unido (GILBERT; PECKHAM, 2002), onde a toxoplasmose congênita é considerada rara, não adotam nenhum programa de triagem sorológica universal.

1.10 PROGRAMAS DE TRIAGEM MATERNA

O programa de triagem pré-natal da toxoplasmose foi estabelecido na Áustria em 1975 (ASPOCK; POLLAK, 1992) e na França em 1976 (THULLIEZ, 1992). O objetivo deste programa é instituir medidas preventivas para mulheres soronegativas e assegurar o diagnóstico e o tratamento precoce da infecção adquirida durante a gestação. Na

França todas as mulheres soronegativas no primeiro teste realizam seis testes adicionais até o final da gestação (mensal) enquanto que a Áustria implantou os testes adicionais no segundo e terceiro trimestre de gestação. Adicionalmente, as mulheres recebem educação em saúde sobre os métodos de prevenção. Se os exames sorológicos indicarem infecção aguda, o tratamento materno é iniciado com espiramicina na tentativa de prevenir a transmissão para o feto. Se a infecção fetal é confirmada pelo teste de PCR do líquido amniótico a espiramicina é substituída por pirimetamina, sulfadiazina ou sulfadoxina e ácido folínico. O programa francês tem sido associado com o declínio tanto da incidência da infecção congênita, como de doença severa detectada ao nascimento. A proporção do declínio, especificamente atribuível ao programa ou ao declínio na taxa de prevalência da toxoplasmose na Europa, é difícil de determinar, pois não existe um grupo controle não triado para comparação (ESKILD; MAGNUS, 2001).

A triagem pré-natal universal no começo da gestação apresenta vantagens como:

- permitir a prevenção primária – educar mães soronegativas a fim de evitar a infecção;
- identificar gestantes com infecção aguda assintomática – poderia iniciar tratamento em tempo adequado e aumentar os cuidados com o feto e o neonato;
- detectar soroconversão materna – por meio do monitoramento sorológico das gestantes não infectadas;
- identificar gestantes que foram infectadas antes da gestação e que não trazem risco para o feto – mulheres imunes podem ser tranqüilizadas e não precisam realizar novas sorologias.

A análise do custo e da eficácia dos programas de triagem é importante na decisão de políticas públicas em saúde. Lappalainen et al. (1995) realizaram um estudo de custo- benefício e concluíram que a triagem pré-natal associada à educação em saúde é economicamente viável quando a incidência de infecção primária materna exceder 1,1 por 1.000 gestantes, porém os autores recomendam a triagem mesmo para países de baixa incidência. Este estudo foi realizado na Finlândia, onde a soroprevalência em gestantes é de 20,3% e a incidência da toxoplasmose congênita é de 2,4 por 1.000.

Apesar das vantagens da triagem pré-natal, vários questionamentos têm sido feitos com relação a tal prática como:

- taxa de resultados IgM falso-positivos de 1,3% - nos países onde o aborto terapêutico é permitido por lei, mais de 20,0% das gestantes IgM reagente informadas dos riscos da toxoplasmose congênita optam pela terminação da gestação. Se estas decisões forem baseadas em resultados falso-positivos, muitos fetos não infectados seriam abortados (LIESENFELD et al., 1997);
- o valor preditivo positivo dos testes de triagem, mesmo quando eles são bem específicos, falham quando a incidência da doença na população é muito baixa, aumentando o número de casos falso-positivos. Diagnósticos falso-positivos causam muita ansiedade na mãe e sua família e reduzem as expectativas positivas com relação à nova criança (FREEMAN et al., 2005; KHOSHNOOD et al., 2007). O teste de triagem é ineficiente se a taxa de testes IgM falso-positivos exceder a taxa de resultados IgM verdadeiramente positivos (KRAVETZ; FEDERMAN, 2005);
- não há boas evidências do benefício do tratamento antenatal e a falta de um grupo controle não triado dificulta a determinação da proporção do declínio da toxoplasmose congênita atribuível aos programas de triagem (SYROCOT, 2007);
- existem os riscos clínicos dos procedimentos de diagnóstico fetal, onde a amniocentese é requerida; vários relatos identificaram sérios fatores de risco associados com perda fetal e outras complicações para a mãe e para o feto e dos efeitos colaterais do tratamento (KHOSHNOOD et al., 2007; REMINGTON et al., 2006);
- custo e dificuldades na implantação dos programas de triagem, sendo o custo maior em países onde a prevalência é menor devido ao maior número de gestantes soronegativas que necessitariam de repetição da sorologia durante a gestação.

Baseados nestas considerações, alguns especialistas recomendam, para países onde a prevalência e incidência são baixas, a triagem sorológica apenas em mulheres consideradas de alto risco de se infectarem por comerem carne crua ou que tenham contato com o solo, associada às medidas de prevenção primária (KRAVETZ; FEDERMAN, 2005) ou a triagem neonatal (LEBECH et al., 1999).

1.11 PROGRAMAS DE TRIAGEM NEONATAL

A triagem sorológica em recém-nascidos, foi adotada por alguns países como uma alternativa de menor custo e riscos, pois a triagem ainda permanece como a única forma de diagnóstico de infecções em neonatos com a forma subclínica e sequelas tardias incapacitantes podem ser evitadas (PAUL et al., 2000). Vários especialistas (BOYER et al., 2005; MONTOYA; ROSSO, 2005) tem recomendado que a triagem neonatal seja realizada no EUA, pois a incidência da toxoplasmose congênita é igual ou superior a de outras doenças metabólicas e genéticas (fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, hiperplasia da adrenal congênita) para as quais a triagem neonatal é obrigatória por lei em muitos estados americanos.

Vários trabalhos demonstraram que a detecção de anticorpos IgM anti-T. gondii utilizando a técnica de papel de filtro, identificou cerca de 85,0% das crianças infectadas (GUERINA et al., 1994; LEBECH et al., 1999; PAUL et al., 2000). Porém, Gilbert et al., (2007) relataram que apenas 52 a 55,0% dos recém-nascidos são IgM reagentes, com variações dependendo do trimestre da gestação em que a mãe soroconverteu.

Buffolano et al. (2005) têm sugerido a técnica de Western blot para o diagnóstico da toxoplasmose congênita em recém-nascidos, pois as IgG das crianças reconhecem um repertório de antígenos mais diversificado que as IgG maternas transferidas através da placenta. Esta metodológica já é empregada na Grécia para o diagnóstico da toxoplasmose congênita (ANTONIOU et al., 2004).

1.12 PROGRAMAS NO BRASIL

No Brasil, a prevalência da toxoplasmose materna é alta e a triagem pré-natal é sugerida como política pública não obrigatória, sendo oferecida gratuitamente em algumas regiões como os estados do Mato Grosso do Sul e Minas Gerais e as cidades de Curitiba, no Estado do Paraná e Porto Alegre, no Estado do Rio Grande do Sul (CARELLOS, ANDRADE, AGUIAR; 2008; FIGUEIRO-FILHO et al. 2007; LAGO et al., 2007). No Mato Grosso do Sul, o programa de triagem pré-natal se baseia em um único teste realizado na primeira consulta do pré-natal e o monitoramento sorológico das mulheres inicialmente

negativas não é realizado (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2007). O mesmo acontece com o programa implantado em Goiás, em 2002 (GIFFONI, 2007). O programa de Minas Gerais inclui uma nova sorologia no terceiro trimestre de gestação (CARELLOS; ANDRADE; AGUIAR, 2008), enquanto que, em Porto Alegre e Curitiba a repetição da sorologia é trimestral (CURITIBA, 2004; LAGO et al., 2007).

A inclusão da toxoplasmose no Programa de Triagem Neonatal, complementar à triagem materna, no Brasil, foi sugerida por vários especialistas (LAGO et al., 2007; NETO et al., 2004). Como ainda existem mulheres que não fazem o pré-natal regularmente e os casos em que a gestante adquirir a infecção após a realização da última sorologia, fase em que a taxa de transmissão fetal é maior, poderiam ser detectados pela triagem neonatal.

1.13 PREVENÇÃO PRIMÁRIA DA TOXOPLASMOSE

Embora pouco valorizada, a efetiva prevenção da toxoplasmose congênita consiste na prevenção da infecção primária durante a gestação (COOK et al., 2000) que pode ser alcançada por meio de boas práticas higiênico-dietéticas. Um estudo realizado na Bélgica demonstrou que a educação em saúde foi associada a uma redução de 63,0% de soroconversão materna (FOULON; NAESSENS; DERDE, 1994). Na Polônia, observou-se que o conhecimento sobre os fatores de risco de infecção pelo *T. gondii* quase dobrou em quatro anos de educação em saúde (PAWLOWSKI et al., 2001). Os programas de educação são considerados uma intervenção poderosa devido ao seu baixo risco e custo e porque a gestante está motivada a proteger a saúde do seu bebê (ELSHEIKHA, 2008).

Outro fator que deve ser considerado é a eficácia dos diversos meios de informação como a mídia impressa, revistas femininas e os meios de comunicação em massa. Vários autores apontam que as orientações feitas, pessoalmente, pelos profissionais de saúde são mais eficazes e que as orientações impressas são insuficientes para a mudança dos comportamentos de risco para a toxoplasmose (CONYN-VAN SPAEDONCK; VAN KNAPEN, 1992; JONES et al., 2003; PAWLOWSKI et al., 2001), o que demonstra a importância da capacitação desses profissionais de modo que possam orientar as gestantes corretamente sobre as formas de prevenção. Essas orientações devem ser reforçadas durante toda a gestação (FOULON et al., 1988).

Kravetz e Federman (2005) avaliaram o conhecimento de médicos obstetras e clínicos gerais dos EUA sobre os fatores de risco da toxoplasmose e observaram que os obstetras têm mais conhecimento sobre dois fatores importantes (consumo de carne mal cozida e jardinagem sem luvas), mas ambos os grupos advertem inapropriadamente para evitar-se o contato com todos os gatos. Os autores concluíram que estes profissionais necessitam de capacitação para que conheçam os fatores de risco da toxoplasmose e assim, orientar corretamente, a população objetivando a diminuição da incidência da toxoplasmose.

A utilização de outros meios multimídia, como vídeos, revistas e os meios de comunicação em massa (televisão e rádio), pode ser complementar à orientação dada pelos profissionais da saúde (GOLLUB et al., 2008; PAWLOWSKI et al., 2001).

Os programas de prevenção primária devem ser baseados nas características epidemiológicas e culturais de cada região. Assim, é de fundamental importância determinar para cada população, os principais fatores de risco, o grau de instrução e as estratégias de promoção à saúde que devem ser baseadas no conhecimento dos fatores que afetam o comportamento das gestantes (JONES et al., 2001).

Países que possuem um programa de prevenção da toxoplasmose congênita apresentam uma baixa prevalência da doença, confirmando a importância da prevenção da infecção em gestantes (LOGAR et al., 2002).

1.14 PROGRAMA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DA TOXOPLASMOSE GESTACIONAL E CONGÊNITA DO MUNICÍPIO DE LONDRINA

O Programa de Vigilância da Toxoplasmose Gestacional e Congênita foi implantado no município de Londrina, em 2006, onde os protocolos de diagnóstico, tratamento e condutas foram testados e validados no serviço público de saúde. As ações do programa incluem a triagem sorológica na primeira consulta do pré-natal; monitoramento sorológico trimestral e orientação sobre as medidas de prevenção da infecção. Estes protocolos constam no manual: “Toxoplasmose Gestacional e Congênita: Manual de Vigilância em Saúde, Diagnóstico, Tratamento e Condutas” (MITSUKA-BREGANÓ; LOPES; NAVARRO, 2009 – no prelo – ISBN: 978-85-7216-519-8).

O Ministério da Saúde está utilizando este programa como modelo para implantar a vigilância da toxoplasmose a nível nacional.

REFERÊNCIAS

- ABBOUD, P.; VILLENA, I.; CHEMLA, C.; LEROUX, B.; TALMULD, M.; BEDNARCZYK, L.; PINON, J. M.; QUEREUX, C. Screening for congenital toxoplasmosis: pregnancy outcome after prenatal diagnosis in 211 cases. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction*, v. 26, p. 40-46. 1997.
- AJZENBERG, D.; COGNE, N.; PARIS, L.; BESSIERES, M. H.; THULLIEZ, P.; FILISETTI, D.; PELLOUX, H.; MARTY, P.; DARDE, M. L. Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 186, p. 684-689, 2002.
- ANCELLE, T.; GOULET, V.; TIRARD-FLEURY, V.; BARIL, L.; MAZAUBRUN, C.; THULLIEZ P. WWCISLO, M.; CARME, B. La toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*. Disponível em: <http://www.invs.sante.fr/beh/1996/9651/index.html>. Acesso em 20/07/09.
- ANTONIOU, M.; TZOUVALI, H.; SIFAKIS, S.; GALANAKIS, E.; GEORGOPOULOU, E.; LIAKOUC, V.; GIANNAKOPOULOU, C.; KOUMANTAKIS, E.; TSELENTIS, Y. Incidence of toxoplasmosis in 5532 pregnant women in Crete, Greece: management of 185 cases at risk. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 117, p. 138–143, 2004.
- ASPOCK, H. Prevention of congenital toxoplasmosis in Austria. *Archives de Pédiatrie*, v.10, Suppl. 1, p. 16-17, 2003.
- ASPOCK, H.; POLLAK, A. Prevention of prenatal toxoplasmosis by serological screening of pregnant women in Austria. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, v. 84, Suppl., p. 32-77, 1992.
- AVELINO, M. M.; CAMPOS JR., D.; PARADA, J. C. B.; CASTRO, A. M. Pregnancy as a risk factor for acute toxoplasmosis seroconversion. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 108, p. 19-24, 2003.
- BACHMEYER, C.; MOUCHNINO, G.; THULLIEZ, P.; BLUM, L. Congenital toxoplasmosis from an HIV-infected woman as a result of reactivation. *The Journal of Infection*, v. 52, p. e55–e57, 2006.

- BARBOSA, I. R.; HOLANDA, C. M. C. X.; ANDRADE-NETO, V. F. Toxoplasmosis screening and risk factors amongst pregnant females in Natal, northeastern Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 103, n. 4, p. 377-382, 2009.
- BARINI, R.; BIANCHI, M. O.; CAMARGO, M. M.; SILVA, E. A. F.; MARBA, S. T. Toxoplasmose: um diagnóstico difícil com testes sorológicos automatizados. In: ANNUAL MEETING FETAL MEDICINE AND SURGERY SOCIETY, v. 19, 2000, Nantucket. MA, USA.
- BECK, H-P.; BLAKE, D.; DARDÉ, M-L.; FELGER, I.; PEDRAZA-DÍAZ S.; REGIDOR-CERRILLO, J.; GÓMEZ-BAUTISTA, M.; ORTEGA-MORA, L. M.; PUTIGNANI L.; SHIELS B.; TAIT A.; WEIR W. Molecular approaches to diversity of populations of apicomplexan parasites. *International Journal for Parasitology*, v. 39, p. 175–189, 2009.
- BESSIERES, M.-H.; CHEMLA, C.; CIMON, B.; MARTY, P.; GAY-ANDRIEU, F.; PELLOUX, H.; RABODONIRINA, M. Les difficultés d'interprétation de la sérologie de la toxoplasmose. *Parasitologie, Revue Francophone des Laboratoires*, juin, 2006.
- BESSIÈRES, M. H.; CASSAING, S.; BERREBI, A.; SÉGUÉLA, J. P. Apport des techniques de biologie moléculaire dans le diagnostic prénatal de la toxoplasmose congénitale. *Immuno Analyse & Biologie Spécialisée*, v. 17, p. 358-362, 2002.
- BINQUET, C.; WALLON, M.; QUANTIN, C.; KODJIKIAN, L.; GARWEG, J.; FLEURY, J.; PEYRON, F.; ABRAHAMOWICZ, M. Prognostic factors for the long-term development of ocular lesions in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Epidemiology and Infection*, v. 131, p. 1157-1168, 2003.
- BOYER, K. M.; HOLFELS, E.; ROIZEN, N.; SWISHER, C.; MACK, D.; REMINGTON, J.; WITHERS, S.; MEIER, P.; MCLEOD, R.; THE TOXOPLASMOSIS STUDY GROUP. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 192, p. 564-571, 2005.
- BUFFOLANO, W.; BEGHETTO, E.; DEL PEZZO, M.; SPADONI, A.; DI CRISTINA M.; PETERSEN, E.; GARGANO, N. Use of Recombinant Antigens for Early Postnatal Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 43, p. 5916-5924, 2005.
- CANDOLFI, E.; PASTOR, R.; HUBER, R.; FILISSETTI, D.; VILLARD, O. IgG avidity assay firms up the diagnosis of acute toxoplasmosis on the first serum sample in immunocompetent pregnant women. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 58, p. 83–88, 2007.

CARELLOS, E. V. M.; ANDRADE, G. M. Q.; AGUIAR, R. A. L. P. Evaluation of prenatal screening for toxoplasmosis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil: a cross-sectional study of postpartum women in two maternity hospitals. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 24, p. 391-401, 2008.

CASTRO, F. C.; CASTRO, M. J. B. V.; CABRAL, A. C. V.; FILHO, G. B.; VITOR, R. W. A.; LANA, A. M. A., ANDRADE, G. M. Q. Comparação dos métodos para diagnóstico da toxoplasmose congênita. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 23, p. 277-282, 2001.

CONYN-VAN SPAEDONCK, M. A.; VAN KNAPEN, F. Choices in preventive strategies: experience with the prevention of congenital toxoplasmosis in The Netherlands. *Scandinavian Journal of Infection Disease*, v. 84, p. 51-58, 1992.

COOK, A. J. C.; GILBERT, R. E., BUFFOLANO, W.; ZUFFEREY, J.; PETERSEN, E.; JENUM, P. A.; FOULON, W.; SEMPRINI, A. E.; DUNN, D. T.; HOLLIMAN, R. Sources of Toxoplasma infection in pregnant women: *European multicentre case-control study*. *British Medical Journal*, v. 321, p. 142-147, 2000.

COSTA, J. M.; ERNAULT, P.; GAUTIER, E.; BRETAGNE, S. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis by duplex real-time PCR using fluorescence resonance energy transfer by hybridization probes. *Prenatal Diagnosis*, v. 21, p. 85-88, 2001.

COUTO, J. C. F.; MELO, R. N.; RODRIGUES, M. V.; LEITE, J. M. Diagnóstico pré-natal e tratamento da toxoplasmose na gestação. *Femina*, v. 31, p. 85-90, 2003.

CROUCH, S. P.; CROCKER, I. P.; FLETCHER, J. The effect of pregnancy on polymorphonuclear leukocyte function. *The Journal of Immunology*, v. 155, p. 5436-5443, 1995.

CURITIBA. SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE. PROGRAMA MÃE CURITIBANA. Curitiba, PR, 2004. 97p.

DAFFOS, F.; FORESTIER, F.; CAPELLA-PAVLOVSKY, M.; THULLIEZ, P.; AUFRANT, C.; VALENTI, D.; COX, W. L. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *The New England Journal of Medicine*, v. 318, p. 271-275, 1988.

DARDÉ, M-L.; BOUTEILLE, B.; PESTRE-ALEXANDRE, M. Isoenzymic characterization of seven strains of *Toxoplasma gondii* by isoelectrofocusing in polyacrylamide gels. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 39, p. 551-558, 1988.

DESMONTS, G; COUVREUR, J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *The New England Journal of Medicine*, v. 290, p. 1110-1116, 1974.

DETANICO, L.; BASSO, R. M. C. Toxoplasmose: perfil sorológico de mulheres em idade fértil e gestantes. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 38, p. 15-18, 2006.

DORANGEON, P.; FAY, R.; MARX-CHEMLA, C.; LEROUX, B.; HARIKA, G.; DUPOUY, D.; QUEREUX, C.; CHOISY, H.; PINON, J. M.; WAHL, P. Passage transplacentaire de l'association pyriméthamine-sulfadoxine lors du traitement antenatal de la toxoplasmose congénitale. *La Presse Medicale*, v. 19, p. 2036, 1990.

DUBEY, J. P.; VELMURUGAN, G. V.; CHOCKALINGAM, A.; PENA, H. F. J.; NUNES DE OLIVEIRA, L.; LEIFER, C. A.; GENNARI, S. M.; BAHIA-OLIVEIRA, L. M. G.; SU, C. Genetic diversity of *Toxoplasma gondii* isolates from chickens from Brazil. *Veterinary Parasitology*, v. 157, p. 299–305, 2008.

DUBEY, J. P.; APPLEWHAITE, L.; SUNDAR, N.; VELMURUGAN, G. V.; BANDINI, L. A.; KWOK, O. C.; HILL, R.; SU, C. Molecular and biological characterization of *Toxoplasma gondii* isolates from free-range chickens from Guyana, South America, identified several unique and common parasite genotypes. *Parasitology*, v. 134, p. 1559-1565, 2007a.

DUBEY, J. P.; GENNARI, S. M.; SUNDAR, N.; MANNOLA, C. V.; BANDINI, L.; YAI, L.; KWOK, O., SU, C. L. Diverse and atypical genotypes identified in *Toxoplasma gondii* from dogs in Sao Paulo, Brazil. *Journal of Parasitology*, v. 93, p. 60-64, 2007b.

DUBEY, J. P.; SUNDAR, N.; PINEDA, N.; KYVSGAARD, N. C.; LUNA, L. A.; RIMBAUD, E.; OLIVEIRA, J. B.; KWOK, O. C. H.; QI, Y.; SU, C. Biologic and genetic characteristics of *Toxoplasma gondii* isolates in free-range chickens from Nicaragua, Central America. *Veterinary Parasitology*, v. 142, p. 47-53, 2006.

DUBEY, J.P. *Toxoplasma*, *Hammondia*, *Besnoitia*, *Sarcocystis* and others tissue cyst-forming coccidia of man and animals. In: KREIER, J.P. Parasitic Protozoa. New York; Academic Press. v. 3, p. 101, 1977.

DUNN, D.; WALLON, M.; PEYRON, F.; PETERSEN, E.; PECKHAN, C.; GILBERT, R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: Risk estimates for clinical counseling. *Lancet*, v. 353, p. 1829-1833, 1999.

ELBEZ-RUBINSTEIN, A.; AJZENBERG, D.; DARDÉ, M. L.; COHEN, R.; DUMÈTRE, A.; YERA, H.; GONDON, E.; JANAUD, J. C.; THULLIEZ, P. Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy: case report, strain characterization, experimental model of reinfection, and review. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 199, p. 280-285, 2009.

ELSHEIKHA, H. M. Congenital toxoplasmosis: Priorities for further health promotion action. *Journal of the Royal Institute of Public Health*, v. 122, p. 335-338, 2008.

ESKILD, A.; MAGNUS, P. Little evidence of effective prenatal treatment against congenital toxoplasmosis—the implications for testing in pregnancy. *International Journal of Epidemiology*, v. 30, p.1314–1315, 2001.

FEINBERG, B. B.; GONIK, B. General precepts of the immunology of pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, v. 34, p. 3-16, 1991.

FIGUEIRO-FILHO, E. A.; SENEFONTE, F. R.; LOPES, A. H. A.; MORAIS, O. O.; SOUZA JÚNIOR, V. G.; MAIA, T. L.; DUARTE, G. Frequency of HIV-1, rubella, syphilis, toxoplasmosis, cytomegalovirus, simple herpes virus, hepatitis B, hepatitis C, Chagas disease and HTLV I/II infection in pregnant women of State of Mato Grosso do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 40, p. 181-187, 2007.

FIGUEIRÓ-FILHO, E. A.; LOPES, A. H. A.; SENEFONTE, F. R. A.; SOUZA-FILHO, V. G.; BOTELHO, C. A.; FIGUEIREDO, M. S.; DUARTE, G. Toxoplasmose aguda: estudo da frequência, taxa de transmissão vertical e relação entre os testes diagnósticos materno-fetais em gestantes em Estado da Região Centro-Oeste do Brasil. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 27, p. 442-449, 2005.

FILISSETTI, D.; GORCII, M.; PERNOT-MARINO, E.; VILLARD, O. Diagnosis of congenital toxoplasmosis: Comparison of targets for detection of *Toxoplasma gondii* by PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 41, p. 4826-4828, 2003.

FORESTIER, F., HOHLFELD, P., SOLE, Y., DAFFOS, F. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis by PCR: extended experience. *Prenatal Diagnosis*, v. 18, p. 407-409, 1998.

FOULON, W.; PINON, J. M.; STRAY-PEDERSEN, B.; POLLAK, A.; LAPPALAINEN, M.; DECOSTER, A.; VILLENA, I.; JENUM, P. A.; HAYDE, M.; NAESSENS, A. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: A multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 180, p. 410-415, 1999.

FOULON, W.; NAESSENS, A.; DERDE, M. P. Evaluation of the possibilities for preventing congenital toxoplasmosis. *American Journal of Perinatology*, v. 11, p. 57-62, 1994.

FOULON, W.; NAESSENS, A.; LAWERS, S.; DE MEUTER, F.; AMY, J. J. Impact of primary prevention on the incidence of toxoplasmosis during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, v. 72, p. 363-366, 1988.

FREEMAN, K.; OAKLEY, L.; POLLAK, A.; BUFFOLANO, W.; PETERSEN, E.; SEMPRINI, A. E.; GILBERT, R. European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Association between congenital toxoplasmosis and preterm birth, low birthweight and small for gestational age birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, v. 112, p. 31-37, 2005.

GALANAKIS, E.; MANOURA, A.; ANTONIOU, M.; SIFAKIS, S.; KORAKAKI, E.; HATZIDAKI, E.; LAMBRAKI, D.; TSELENTIS, Y.; GIANNAKOPOLOU, C. Outcome of toxoplasmosis acquired during pregnancy following treatment in both pregnancy and early infancy. *Fetal Diagnosis and Therapy*, v. 22, p. 444-448, 2007.

GALISTEU, K. J.; MATTOS, C. B.; LELIS, A. G. L.; OLIVEIRA, M. P.; SPEJORIM, L. F.; JORDÃO, P.; ZAGO, A. P.; CURY, P. M.; DE MATTOS, L. C.; ROSSIT, A. R. B.; CAVASINI, C. E.; MACHADO, R. L. D. Prevalência e fatores de risco associados à toxoplasmose em grávidas e suas crianças no Noroeste Paulista, Brasil. *Revista Panamericana de Infectologia*, v. 9, p. 24-29, 2007.

GIFFONI, A. A. *Toxoplasmose em gestantes: Abordagem epidemiológica nos postos de saúde da rede pública da cidade de rio Verde, Goiás*. 2007. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade de Brasília, 74p.

GILBERT, R.E.; FREEMAN, K.; LAGO, E.G.; BAHIA-OLIVEIRA, L.G.; TAN; H.K.; WALLON, M.; BUFFOLANO, W.; STANFORD, M.R.; PETERSEN, E. The European multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Ocular Sequelae of Congenital Toxoplasmosis in Brazil Compared with Europe, *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v.2, e277, 2008.

GILBERT, R. E.; THALIB, L.; TAN, H. K.; PAUL, M.; WALLON, M.; PETERSEN, E.; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Screening for congenital toxoplasmosis: accuracy of immunoglobulin M and immunoglobulin A tests after birth. *Journal of Medicine Screening*, v. 14, p. 8-13, 2007.

GILBERT, R.; GRAS, L. European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG - An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, v. 110, p. 112-120, 2003.

GILBERT, R. E.; PECKHAM, C. S. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? *Journal of Medical Screening*, v. 9, p. 135–141, 2002.

GILBERT, R. E.; GRAS, L.; WALLON, M.; PEYRON, F.; ADES, A. E.; DUNN, D. T. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *International Journal of Epidemiology*, v. 30, p. 1303-1308, 2001.

GOLLUB, E. L., LEROY, V.; GILBERT, R.; CHÊNE, G.; WALLON, M.; EUROPEAN TOXOPREVENTION STUDY GROUP (EUROTOXO). Effectiveness of health education on Toxoplasma-related knowledge, behaviour, and risk of seroconversion in pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 136, p. 137-145, 2008.

GOTLIEB, W. H. Immunology of pregnancy. *Revue Médicale de Bruxelles*, v. 13, p. 97-101, 1992.

GROVER, C. M.; THULLIEZ, P.; REMINGTON, J. S.; BOOTHROYD, J. C. Rapid prenatal diagnosis of congenital Toxoplasma infection by using polymerase chain reaction and amniotic fluid. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 28, p. 2297-2301, 1990.

GUERINA, N. G.; HSU, H. W.; MEISSNER, H. C.; MAGUIRE, J. H.; LYNFIELD, R.; STECHENBERG, B.; ABROMS, I.; PASTERNAK, M. S.; HOFF, R.; EATON, R. B.; Neonatal serologic screening and early treatment for congenital toxoplasmosis *Toxoplasma gondii* infection. The New England Regional Toxoplasma Working Group. *The New England Journal of Medicine*, v. 330, p. 1858-1853, 1994.

HOHLFELD, P.; DAFFOS, F.; COSTA, J. M.; THULLIEZ, P.; FORESTIER, F. VIDAUD, M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. *New England Journal of Medicine*, v. 331, p. 695-699, 1994.

HOHLFELD, P.; DAFFOS, F.; THULLIEZ, P.; AUFRANT, C.; COUVREUR, J.; MACALEESE, J.; DESCOMBEY, D.; FORESTIER, F. Fetal toxoplasmosis outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *Journal of Pediatrics*, v. 95, p. 11-20, 1989.

HOWE, D. K.; SIBLEY, L. D. *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. *Journal of Infectious Diseases*, v. 172, p. 1561-1566, 1995.

HUNG, C-C.; FAN, C-K.; SU, K-E.; SUNG, F-C.; CHIOU, H-Y.; GIL, V.; FERREIRA, M. C. R.; CARVALHO, J. M.; CRUZ C.; LIN, Y-K.; TSENG, L-F.; SAO, K-Y.; CHANG, W-C.; LAN H-S.; CHOU, S-H. Serological screening and toxoplasmosis exposure factors among pregnant women in the Democratic Republic of Sao Tome and Principe. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 101, p. 134-139, 2007.

ISABEL, T. F.; COSTA, P. I.; SIMÕES, M. J. S. Toxoplasmose em gestantes de Araraquara/SP: análise da utilização do teste de avidéz de IgG anti-Toxoplasma na rotina do pré-natal. *Scientia Médica*, v. 17, n. 2, p. 57-61, 2007.

JONES, J. L.; LOPEZ, A.; WILSON, M. Congenital Toxoplasmosis. *American Family Physician*, v. 67, p. 2131-2138, 2003.

JONES, J. L.; OGUNMODEDE, F.; SCHEFTEL, J.; KIRKLAND, E.; LOPEZ, A.; SCHULKIN, J.; LYNFIELD, R. Toxoplasmosis-related knowledge and practices among pregnant women in the United States. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, v. 11, p. 139-145, 2003.

JONES, J. L.; KRUSZON-MORAN, D.; WILSON, M.; MCQUILLAN, G.; NAVIN, T.; MCAULEY, J. B. *Toxoplasma gondii* infection in the United States: seroprevalence and risk factors. *American Journal of Epidemiology*, v. 154, p. 357-365, 2001.

KAISER, K.; VAN LOON, A. M.; PELLOUX, H.; FERRANDIZ, J.; PICOT, S.; WALLACE, P.; PEYRON, F.; Multicenter proficiency study for detection of *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid by nucleic acid amplification methods. *Clinica Chimica Acta*, v. 375, p. 99-103, 2007.

KHOSHNOOD, B.; DE VIGAN, C.; GOFFINET, F.; LEROY, V. Prenatal screening and diagnosis of congenital toxoplasmosis: a review of safety issues and psychological consequences for women who undergo screening. *Prenatal Diagnosis*, v. 27, p. 395-403, 2007.

KODJIKIAN, L.; HOIGNE, I.; ADAM, O.; JACQUIER, P.; AEBI-OCHSNER, C.; AEBI, C.; GARWEG, J. G. Vertical transmission of toxoplasmosis from a chronically infected immunocompetent woman. *The Pediatric Infectious Diseases Journal*, v. 23, p. 272-274, 2004.

KOPPE, J. G.; LOEWER-SIEGER, D. H.; DE ROEVER-BONNET, H. Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. *Lancet*, v. 1, p. 254–256, 1986.

KRAVETZ, J. D.; FEDERMAN, D. G. Toxoplasmosis in pregnancy. *The American Journal of Medicine*, v. 118, p. 212-218, 2005.

LAGO, E. G.; DE CARVALHO, R. L.; JUNGBLUT, R.; DA SILVA, V. B.; FIORI, R. M. Screening for *Toxoplasma gondii* antibodies in 2,513 consecutive parturient women and evaluation of newborn infants at risk for congenital toxoplasmosis. *Scientia Medica*, v. 19, n. 1, p. 27-34, 2009.

LAGO, E. G.; NETO, E. C.; MELAMED, J.; RUCKS, A. P.; PRESOTTO, C.; COELHO, J. C.; PARISE, C.; VARGAS, P. R.; GOLDBECK, A. S.; FIORI, R. M. Congenital toxoplasmosis: late pregnancy infections detected by neonatal screening and maternal serological testing at delivery. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, v. 21, p. 525-531, 2007.

LAPPALAINEN, M.; SINTONEN, H.; KOSKINIEMI, M.; HEDMAN, K.; HIILESMAA, V.; AMMALA, P.; TERAMO, K. J.; KOSKELA, P. Cost-benefit analysis of screening for toxoplasmosis during pregnancy. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, v. 27, p. 265–272, 1995.

LEBAS, F.; DUCROCQ, S.; MUCIGNAT, V.; PARIS, L.; MÉGIER, P.; BAUDON, J. J.; GOLD, F. Congenital toxoplasmosis: a new case of infection during pregnancy in an previously immunized and immunocompetent woman. *Archives de Pédiatrie*, v. 11, p. 926-928, 2004.

LEBECH, M.; ANDERSEN, O.; CHRISTENSEN, N. C.; HERTEL, J.; NIELSEN, H. E.; PEITERSEN, B.; RECHNITZER, C.; LARSEN, S. O.; NØRGAARD-PEDERSEN, B.; PETERSEN, E. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group. *Lancet*, v. 353, p. 1834-1837, 1999.

LEBECH, M. ; JOYNSON, D. H.; SEITZ, H. M. ; THULLIEZ, P. ; GILBERT, R. E. ; DUTTON, G. N. ; OVLISEN, B. ; PETERSEN, E. Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 15, p. 799-805, 1996.

LESER, P. Teste de Avidéz de IgG para Toxoplasmose. Disponível em: <<http://www.fleury.com.br/htmls/mednews/0300/mdcontfcb0304.htm>>. Acesso em: 30 abril 2004.

LIESENFELD, O.; MONTOYA, J. G.; TATHINENI, N. J.; DAVIS, M.; BROWN, B. W. JR.; COBB, K. L. ; PARSONNET, J.; REMINGTON, J. S. Confirmatory serologic testing for acute toxoplasmosis and rate of induced abortions among women reported to have positive *Toxoplasma* immunoglobulin M antibody titers. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 184, p. 140-145, 2001.

LIESENFELD, O.; PRESS, C.; MONTOYA, J. G.; GILL, R.; ISAAC-RENTON, J. L.; HEDMAN, K.; REMINGTON, J. S. False-positive results in immunoglobulin M (IgM) toxoplasma antibody tests and importance of confirmatory testing: the Platelia Toxo IgM test. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 35, p. 174-178, 1997.

LINDSAY, D. S.; BLAGBURN, B. L.; DUBEY, J. P. Feline toxoplasmosis and the importance of the *T.gondii* oocyst. *Compend Contin Education Pract Vet*, v. 19, p. 448-461, 1997.

LIU, Q.; WEI F.; GAO S.; JIANG L.; LIAN H.; YUAN B.; YUAN Z.; XIA Z.; LIU B.; XU X.; ZHU, X-Q. *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women in China. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 103, p. 162-166, 2009.

LOGAR, J.; PETROVEC, M.; NOVAK-ANTOLIC, Z.; PREMUR-SRSEN, T.; CIZMAN, M.; ARNEZ, M.; KRAUT, A. Prevention of congenital toxoplasmosis in Slovenia by serological screening of pregnant woman. *Scandinavian Journal of Infection Disease*, v. 34, p. 201-204, 2002.

LOGAR, J.; NOVAK-ANTOLIC, Z.; ZORE, A. Serological screening for toxoplasmosis in pregnancy in Slovenia. *Scandinavian Journal of Infection Disease*, v. 27, p. 163-164, 1995.

LOPES, F. M. R.; MITSUKA-BREGANÓ, R.; GONÇALVES, D. D.; FREIRE, R. L.; KARIGYO, C. J. T.; WEDY, G. F.; MATSUO, T.; REICHE, E. M. V.; MORIMOTO, H. K.; CAPOBIANGO, J. D.; INOUE, I. T.; GARCIA, J. L.; NAVARRO, I. T. Factors associated with seropositivity for anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in pregnant women of Londrina, Paraná, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 104, p. 378-382, 2009.

MANDAI, O. N.; LOPES, F. M. R.; MITSUKA-BREGANÓ, R. Prevalência de anticorpos igG e igM anti-*Toxoplasma gondii* em gestantes atendidas nas unidades básicas de saúde do município de Londrina - Paraná, no período de 2003 e 2004. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 39, p. 247-249, 2007.

MAUBON, D.; BRENIER-PINCHART, M.-P.; FRICKER-HIDALGO, H.; PELLOUX, H. Apport de la PCR quantitative dans le diagnostic de la toxoplasmose: la voie de la standardisation? Real-time PCR in the diagnosis of toxoplasmosis: the way to standardisation? *Pathologie Biologie*, v. 55, p. 304-311, 2007.

MEENKEN, C.; ASSIES, J.; NIEUWENHUIZEN, O VAN.; HOLWERDA-VAN DER MAAT, W. G.; VAN SCHOONEVELD, M. J.; DELLEMAN, W. J.; KINDS, G.; ROTHOVA, A. Long term ocular and neurological involvement in severe congenital toxoplasmosis. *British Journal of Ophthalmology*, v. 79, p. 581-4, 1995.

MITSUKA-BREGANÓ; R.; LOPES; F. M. R.; NAVARRO, I. T. Toxoplasmose Gestacional e Congênita: Manual de Vigilância em Saúde, Diagnóstico, Tratamento e Condutas” – no prelo, EDUEL, Londrina, 2009. ISBN: 978-85-7216-519-8.

MOMBRÒ, M.; PERATHONER, C.; LEONE, A.; BUTTAFUOCO, V. ; ZOTTI, C. ; LIEVRE, M. A.; FABRIS, C. Congenital toxoplasmosis: assessment of risk to newborns in confirmed and uncertain maternal infection. *European Journal of Pediatrics*, v. 162, p. 703-706, 2003.

MONTOYA, J.; ROSSO, F. Diagnosis and Management of Toxoplasmosis. *Clinics in Perinatology*, v. 32, p. 705-726, 2005.

MONTOYA, J.G.; LIENSEFELD, O.; KINNEY, S.; PRESS, C.; REMINGTON, J. S. VIDAS test for avidity of *Toxoplasma gondii*-specific immunoglobulin G for confirmatory testing of pregnant women. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 40, p. 2504-2508, 2002.

MOZZATTO, L.; PROCIANOY, R. S. Incidence of congenital Toxoplasmosis in Southern Brazil: a prospective study. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 45, p. 147-151, 2003.

NASCIMENTO, I.; CARVALHO, S.; CARDOZO, N.; ASFORA, S.; CAMPOS, A.; MENEZES, S.; SIMÕES, J.; SCHAEER, R.E.; MEYER, R. Estudo da prevalência de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* em mulheres grávidas no Estado da Bahia. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 1, p. 12-15, 2002.

NASH, J. Q.; CHISSEL, S.; JONES, J.; WARBURTON, F.; VERLANDER, N. Q. Risk factors for toxoplasmosis in pregnant women in Kent, United Kingdom. *Epidemiological Infection*, v. 133, p. 475-483, 2005.

NETO, E. C.; RUBIN, R.; SCHULTE J.; GIUGLIANI, R. Newborn screening for congenital infectious diseases. *Emerging Infectious Diseases*, v. 10, p. 1068-1073, 2004.

NETO, E. C.; ANELE, E.; RUBIN, R.; BRITES, A.; SCHULTE, J.; BECKER, D.; TUUMINEN, T. High prevalence of congenital toxoplasmosis in Brazil estimated in a 3-year prospective neonatal screening study. *International Journal of Epidemiology*, v. 29, p. 941-947, 2000.

NICOLLE. C.; MANCEAUX, L. Sur um protozoaire nouveau du *gondii*. *Comptes Rendus de L'Academie dès Science*, v. 147, p. 763-766, 1909.

NÓBREGA, O. T.; KARNIKOWSKI, M. G. O. An estimation of the frequency of gestational toxoplasmosis in the Brazilian Federal District. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 38, p. 358-360, 2005.

PAUL, M.; PETERSEN, E.; SZCZAPA, J. Prevalence of congenital *Toxoplasma gondii* infection among newborns from the Poznań region on Poland: validation of a new combined enzyme immunoassay for *Toxoplasma gondii*-specific immunoglobulin A and immunoglobulin M antibodies. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 39, p. 1912-1916, 2001.

PAUL, M.; PETERSEN, E.; PAWLOWSKI, Z. S.; SZCZAPA, J. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in the Poznan region of Poland by analysis of *Toxoplasma gondii*-specific IgM antibodies eluted from filter paper blood spots. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 19, p. 30-36, 2000.

PAWLOWSKI, Z. S.; GROMADECKA-SUTKIEWICZ, M.; SKOMMER, J.; PAUL, M.; ROKOSSOWSKI, H.; SUCHOCKA, E.; SCHANTZ, P. M. Impact of health education on knowledge and prevention behavior for congenital toxoplasmosis: the experience in Poznan, Poland. *Health Education Research*, v. 16, p. 493-502, 2001.

PENA, H. F. J. ; GENNARI, S. M. ; DUBEY, J. P.; SU, C. Population structure and mouse-*virulence of Toxoplasma gondii* in Brazil. *International Journal for Parasitology*, v. 38, p. 561-569, 2008.

PHAN, L.; KASZA, K.; JALBRZIKOWSKI, J.; NOBLE, A. G; LATKANY, P.; KUO A.; MIELER, W.; MEYERS, S.; RABIAH, P.; BOYER, K.; SWISHER, C.; METS, M.; ROIZEN N.; CEZAR, S.; SAUTTER, M.; REMINGTON, J.; MEIER, P.; MCLEOD, R. ON BEHALF OF THE TOXOPLASMOSIS STUDY GROUP. Longitudinal study of new eye lesions in children with toxoplasmosis who were not treated during the first year of life. *American Journal of Ophthalmology*, v. 146, p. 375-384, 2008a.

PHAN, L.; KASZA, K.; JALBRZIKOWSKI, J.; NOBLE, A. G; LATKANY, P.; KUO A.; MIELER, W.; MEYERS, S.; RABIAH, P.; BOYER, K.; SWISHER, C.; METS, M.; ROIZEN N.; CEZAR, S.; SAUTTER, M.; REMINGTON, J.; MEIER, P.; MCLEOD, R. ON BEHALF OF THE TOXOPLASMOSIS STUDY GROUP. Longitudinal study of new eye lesions in treated congenital toxoplasmosis. *American Academy of Ophthalmology*, v. 115, p. 553–559, 2008b.

- PORTO, A. M. F.; AMORIM, M. M. R.; COELHO, I. C. N.; SANTOS, L. C. Perfil sorológico para toxoplasmose em gestantes. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 54, p. 242-248, 2008.
- REICHE, E.M.V.; MORIMOTO, H.K.; FARIAS, G.N.; HISATSUGU, K.R.; GELLER, L.; GOMES, A.C.L.F.; INOUE, H.Y.; RODRIGUES, G.; MATSUO, T. Prevalência de tripanosomíase americana, sífilis, toxoplasmose, rubéola, hepatite B, hepatite C e da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, avaliada por intermédio de testes sorológicos, em gestantes atendidas no período de 1996 a 1998 no Hospital Universitário Regional Norte do Paraná (Universidade Estadual de Londrina, Paraná, Brasil). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 33, p. 519-527, 2000.
- REMINGTON, J. S.; MCLEOD, R.; THULLIEZ, P.; DESMONTS, G. Toxoplasmosis. In: Remington & Klein, Wilson & Baker; *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 6ª. ed. Ed. Elsevier Saunders, Philadelphia - USA; 2006; chap. 31, p. 947-1091.
- ROBERTS, A.; HEDMAN, K.; LUYASU, V.; ZUFFEREY, J.; BESSIÈRES, M. H.; BLATZ, R. M.; CANDOLFI, E.; DECOSTER, A.; ENDERS, G.; GROSS, U.; GUY, E.; HAYDE, M.; HO-YEN, D.; JOHNSON, J.; LÉCOLIER, B.; NAESSENS, A.; PELLOUX, H.; THULLIEZ, P.; PETERSEN, E. Multicenter evaluation of strategies for serodiagnosis of primary infection with *Toxoplasma gondii*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 20, p. 467-74, 2001.
- ROMAND, S.; CHOSSON, M.; FRANCK, J.; WALLON, M.; KIEFFER, F.; KAISER, K.; DUMON, H.; PEYRON, F.; THULLIEZ, P.; PICOT, S. Usefulness of quantitative polymerase chain reaction in amniotic fluid as early prognostic marker of fetal infection with *Toxoplasma gondii*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 190, p. 797-802, 2004.
- SABIN, A. B. Toxoplasmosis: recently recognized disease. *Advances in Pediatrics*, v. 1, p. 1-54, 1942.
- SEGUNDO, G. R. S.; SILVA, D. A. O.; MINEO, J. R.; FERREIRA, M. S. Congenital toxoplasmosis in Uberlândia, MG, Brazil. *Journal of Tropical Pediatrics*, v. 50, p. 50-53, 2004.
- SIBLEY, L. D.; BOOTHROYD, J. C. Virulent strains of *Toxoplasma gondii* comprise a single clonal lineage. *Nature*, v. 359, p. 82-85, 1992.
- SILVEIRA, C.; FERREIRA, R.; MUCCIOLI, C.; NUSSENBLATT, R.; BELFORT, R. JR.; Toxoplasmosis transmitted to a newborn from the mother infected 20 years earlier. *American Journal of Ophthalmology*, v. 136, p. 370-371, 2003.

SPALDING, S.M.; AMENDOEIRA, M. R. R.; KLEIN, C. H.; RIBEIRO, L. C. Serological screening and toxoplasmosis exposure factors among pregnant women in South of Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 38, p. 173-177, 2005.

SPALDING, S. M.; AMENDOEIRA, M. R. R.; RIBEIRO, L. C.; SILVEIRA, C.; GARCIA, A. P.; CAMILLO-COURA, L. Estudo prospectivo de gestantes e seus bebês com risco de transmissão de toxoplasmose congênita em município do Rio Grande do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 36, p. 483-491, 2003.

SYROCOT (SYSTEMATIC REVIEW ON CONGENITAL TOXOPLASMOSIS) STUDY GROUP; THIÉBAUT, R.; LEPROUST, S.; CHÊNE, G.; GILBERT, R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*, v. 369, p. 115-22, 2007.

THIÉBAUT, R.; LEROY, V.; ALIOUM, A.; BINQUET, C.; POIZAT G.; SALMI, L. R.; GRAS L.; SALAMON R.; GILBERT, R.; CHÊNE, G. Biases in observational studies of the effect of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 124, p. 3-9, 2006.

THULLIEZ, P. Screening programme for congenital toxoplasmosis in France. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, v. 84, Suppl., p. 43-45, 1992.

VARELLA, I. S.; WAGNER, M. B.; DARELA, A. C.; NUNES, L. M.; MULLER, R. W. Prevalência de soropositividade para a toxoplasmose em gestantes. *Jornal de Pediatria*, v. 79, p. 69-74, 2003.

VIDIGAL, P. V. T.; SANTOS, D. V. V.; CASTRO, F. C.; COUTO, J. C. F.; VITOR, R. W. A.; FILHO, G. B. Prenatal toxoplasmosis diagnosis from amniotic fluid by PCR. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 35, p. 1-6, 2002.

WILSON, M.; MCAULEY, J. B. *Toxoplasma*. In: MURRAY, P. R.; BARON, E. J.; PFALLER, M. A.; TENOVER, F. C.; YOLKEN, R. H. editors. *Manual of Clinical Microbiology*, 7 ed., Washington, D.C.: *American Society for Microbiology Press*, p. 1374-1382, 1999.

WILSON, C.B; REMINGTON, J. S.; STAGNO, S.; REYNOLDS, D. W. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatrics*, v. 66, p. 767-774, 1980.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Elaborar e implantar um modelo de Programa de Vigilância em Saúde da Toxoplasmose Gestacional e Congênita.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Formular protocolos para o:
 - o Diagnóstico e tratamento da toxoplasmose materna, fetal e neonatal;
 - o Acompanhamento das gestantes e crianças com toxoplasmose suspeita ou confirmada.
2. Estabelecer as etapas de implantação do programa em nível municipal;
3. Determinar a prevalência de anticorpos IgG e IgM anti-*T. gondii* e determinar os fatores associados à infecção em gestantes do município de Londrina;
4. Avaliar o programa implantado no município de Londrina.

3 ARTIGOS

3.1 ARTIGO 1

Modelo de Implantação de um Programa de Vigilância em Saúde da Toxoplasmose Gestacional e Congênita

Regina Mitsuka-Breganó

RESUMO

Como a toxoplasmose é uma doença congênita grave, a infecção materna é assintomática e existe uma diversidade de protocolos de diagnóstico laboratorial, tratamento e conduta para as gestantes e crianças, este trabalho foi desenvolvido a fim de elaborar um modelo de programa de vigilância da toxoplasmose para garantir o diagnóstico e tratamento precoce, tanto da gestante quanto da criança com toxoplasmose, bem como definir as etapas da implantação em nível municipal. As ações do modelo de programa proposto consistem em: (1) triagem sorológica com pesquisa de anticorpos IgG e IgM anti-*Toxoplasma gondii*; (2) monitoramento sorológico trimestral; (3) orientação sobre as medidas de prevenção e (4) acompanhamento clínico e laboratorial das gestantes e das crianças. A implantação, a nível municipal, foi dividida em quatro etapas: (a) definição dos exames de triagem e confirmatórios, dos serviços de referência, da notificação compulsória e investigação dos casos, da liberação de medicamentos; (b) oficinas da capacitação para os profissionais da rede pública da saúde; (c) implantação do programa nas Unidades Básicas de Saúde e (d) avaliação do programa. Este modelo de programa de vigilância em saúde da toxoplasmose foi implantado no município de Londrina, PR, e engloba as medidas de prevenção primária, secundária e terciária da toxoplasmose congênita podendo ser implantado, em qualquer município, após as adequações às características do serviço de saúde disponíveis. A avaliação do programa no município de Londrina demonstrou que houve melhora no atendimento às gestantes e crianças com toxoplasmose suspeita ou confirmada com redução de 63,9% (36 para 13 gestantes) e 42,6% (21 para 12 crianças) no número de gestantes e crianças, atendidas nos serviços de referência, respectivamente. Quanto aos medicamentos, houve redução de 62,3% no consumo de ácido fólico e de 67,4% de sulfadiazina.

Palavras-chaves: Programa de vigilância da toxoplasmose. Toxoplasmose congênita. *Toxoplasma gondii*.

ABSTRACT

Toxoplasmosis is a severe congenital disease, the clinical diagnosis is difficult and there is a variety of protocols for diagnosis, treatment and management for pregnant women and children infected with *Toxoplasma gondii*. The aim of this study was to establish a model program for Surveillance of congenital toxoplasmosis to ensure early diagnosis and treatment of both the mother and the child with toxoplasmosis, as well as to define the stages of introduction at the municipality. The actions of the program were: (1) serological screening for IgG and IgM anti-*Toxoplasma gondii* antibodies; (2) quarterly serological monitoring, (3) guidance on prevention measures and (4) clinical and laboratory monitoring of pregnant women and children. The program introduction was divided into four stages: (a) definition of screening and confirmatory tests, the referred medical care, the compulsory notification and investigation of the cases and the delivery of drugs, (b) workshops for training professionals in public health, (c) implementation of the program in Primary Health Care Centers, and (d) evaluation of the program. This model program of health surveillance of toxoplasmosis was tested in Londrina, PR, and included measures of primary, secondary and tertiary prevention of congenital toxoplasmosis and could be introduced in any municipality, after adjustments to the characteristics of the health service available. The evaluation of the program in Londrina showed an improvement in care for pregnant women and children with suspected or confirmed toxoplasmosis. The results showed that there was a reduction of 63.9% (36 to 13 pregnant women) and 42.6% (21 to 12 children) in the number of pregnant women and children, attended in reference services, respectively, as well as a decrease of 62.3% in the use of folic acid and 67.4% of sulfadiazine.

Keywords: Program of Health Surveillance for toxoplasmosis. Congenital toxoplasmosis. *Toxoplasma gondii*.

1 INTRODUÇÃO

A gestante ao se infectar com o *Toxoplasma gondii*, durante o período gestacional, pode transmitir o parasita ao feto causando danos que vão desde o aborto até malformações como: calcificação cerebral, hidrocefalia, retardo mental e lesões oculares com perda parcial ou total da visão ou se a criança for infectada no final da gestação, ela pode nascer assintomática, mas desenvolver seqüelas ao longo da vida, principalmente a forma ocular (DUNN et al., 1999).

O diagnóstico precoce da infecção pelo *Toxoplasma gondii* e o tratamento antiparasitário adequado na gestante pode reduzir a gravidade das seqüelas ao feto (FOULON; NAESSENS; DERDE, 1994). Considerando que a gestante, geralmente, não apresenta sintomas da infecção, o diagnóstico se baseia nos exames laboratoriais, entretanto, a sorologia é complexa e de difícil interpretação, sendo necessário o conhecimento das limitações de cada técnica, a avaliação do perfil das classes de imunoglobulinas presentes e a sua associação com a idade gestacional (JONES; LOPEZ; WILSON, 2003). Sem a interpretação correta dos resultados, muitas gestantes são tratadas desnecessariamente e outras, por falha ou ausência de diagnóstico, não são tratadas. Ambas as situações podem ser danosas tanto para mãe quanto para o feto (REMINGTON et al., 2006).

As estratégias de prevenção da toxoplasmose adotadas pelo sistema público de saúde não são uniformes entre os muitos países e nem em um mesmo país. Países com alta incidência da infecção, como a França (THULLIEZ, 1992), a Áustria (ASPOCK; POLLAK, 1992) e a Eslovênia (LOGAR et al., 2002), implantaram programas de triagem pré-natal, enquanto que países com baixa incidência, como a Dinamarca (LEBECH et al., 1999) e a Polônia (PAUL et al., 2000), têm adotado apenas a triagem neonatal. Nos EUA (BOYER et al., 2005) e Reino Unido (GILBERT; PECKHAM, 2002), onde a toxoplasmose congênita é considerada rara, não é adotado nenhum programa de triagem sorológica universal.

O controle da toxoplasmose congênita consiste em medidas de prevenção primária, secundária e terciária. A prevenção primária é a forma mais concreta de prevenir a infecção fetal, pois evita a primoinfecção materna. Como ainda não existe vacina, a única forma de prevenção é por meio de medidas higiênico-alimentares, que a gestante deve tomar para evitar a infecção. Assim, a orientação sobre essas medidas é essencial no controle da infecção. A prevenção secundária consiste no diagnóstico precoce e tratamento da gestante para a prevenção ou diminuição das seqüelas após a infecção materno/fetal, por meio do diagnóstico sorológico da infecção materna e tratamento da gestante. Já a prevenção terciária se baseia no diagnóstico e no tratamento da criança com toxoplasmose congênita, durante o primeiro ano de vida, para diminuir as seqüelas da infecção.

A análise do custo e da eficácia dos programas de triagem são importantes na decisão das políticas públicas em saúde. Lappalainen et al. (2005) realizaram um estudo de custo-benefício e concluíram que a triagem pré-natal associada à educação em saúde é economicamente viável quando a incidência de infecção materna exceder 1,1 por 1.000 gestantes, porém os autores recomendam a triagem mesmo para países de baixa incidência

devido às graves conseqüências da toxoplasmose congênita. Este estudo foi realizado na Finlândia, onde a prevalência em gestantes é de 20,3% e a incidência é de 2,4 por 1.000.

No Brasil, a prevalência da toxoplasmose é alta e a triagem pré-natal é sugerida como política pública não obrigatória, sendo oferecida gratuitamente em alguns estados como no Mato Grosso do Sul (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2007) e Minas Gerais (CARELLOS; ANDRADE; AGUIAR, 2008) e nas cidades de Curitiba (CURITIBA, 2004) (PR) e Porto Alegre (LAGO et al., 2007) (RS). No Mato Grosso do Sul, o programa de triagem pré-natal baseia-se em um único teste, realizado na primeira consulta do pré-natal, e não se faz o monitoramento sorológico das mulheres inicialmente negativas; o mesmo procedimento foi implantado em Goiás em 2002 (GIFFONI, 2007). Em Minas Gerais, o programa inclui uma nova sorologia no terceiro trimestre de gestação e em Porto Alegre e Curitiba, a repetição da sorologia em gestantes soronegativas é trimestral.

O Programa de Vigilância em Saúde da Toxoplasmose Gestacional e Congênita foi elaborado com o objetivo de padronizar os protocolos de diagnóstico, tratamento e condutas e instituir as medidas de prevenção primária, secundária e terciária da toxoplasmose gestacional e congênita e estabelecer as etapas de implantação nos municípios.

2 AÇÕES DO PROGRAMA

2.1 Triagem Pré-Natal

Os exames sorológicos devem ser realizados na primeira consulta de pré-natal para pesquisa de anticorpos IgG e IgM anti-*T. gondii*. Todas as gestantes devem participar dessa triagem sorológica, tendo em vista que o diagnóstico da toxoplasmose gestacional é eminentemente laboratorial. Estão excluídas da triagem as gestantes que tiverem resultados anteriores de sorologias que comprovem infecção pelo *T. gondii* antes da gestação, já que o risco de reinfecção e/ou reagudização é baixo (DESMONTS; COUVREUR, 1974).

Para a detecção de anticorpos IgG, os métodos sorológicos recomendados são: imunofluorescência indireta (IFI), reação de aglutinação por imunoabsorção (ISAGA-IgG), enzimaímmunoensaio por micropartículas (MEIA-IgG), quimioluminescência-IgG e enzimaímmunoensaio por fluorescência (ELFA-IgG).

Para a detecção de anticorpos IgM, os métodos sorológicos indicados são os que utilizam a metodologia de captura de IgM, como: ISAGA-IgM, ELISA-captura, MEIA-IgM, quimioluminescência-IgM e ELFA-IgM. Apesar do baixo custo, os testes convencionais de

IFI ou ELISA indireta não são recomendados, pois, ocorre uma competição com os anticorpos IgG, pelos sítios de ligação do antígeno, resultando em reações falso-negativas. Também, podem ocorrer resultados falso-positivos pela presença de anticorpos anti-nuclear ou fator reumatóide.

2.2 Classificação da Gestante de Acordo com a Triagem Sorológica

A interpretação dos resultados sorológicos está representada nos algoritmos de diagnóstico e condutas, e levam em consideração a idade gestacional a qual a mulher se encontra no momento da colheita da amostra de soro (Apêndices A e B). As gestantes podem ser classificadas em:

2.2.1 Gestante suscetível ou de risco (IgG não reagente e IgM não reagente): não foi exposta ao *T. gondii*, portanto corre o risco da primoinfecção durante a gestação e transmitir para o feto. Essas gestantes devem repetir a sorologia no segundo e no terceiro trimestre.

2.2.2 Gestante com infecção crônica (IgG reagente e IgM não reagente): provavelmente imune.

2.2.3 Gestante com possível infecção aguda (IgG reagente e IgM reagente): gestantes que estiverem no primeiro trimestre de gestação, devem realizar os exames confirmatórios de infecção aguda, na mesma amostra de soro, como o teste de avididade de IgG ou sorologia pareada (com a segunda amostra colhida 15 dias depois) para determinar aumento do título de IgG (Apêndice A). Porém, gestantes, IgG e IgM reagentes, que realizaram a primeira sorologia no segundo ou terceiro trimestre devem ser encaminhadas para o serviço de referência, visto que os testes confirmatórios não são capazes de excluir a infecção no início da gestação (Apêndice B).

2.2.4 Gestante possivelmente na fase inicial da infecção (IgG não reagente e IgM reagente): este resultado deve ser confirmado com nova sorologia, em amostra coletada após 15 dias, para descartar os casos de IgM falso positivos.

2.3 Condutas com as Gestantes

2.3.1 Gestantes suscetíveis ou de risco

Para as pacientes suscetíveis ou de risco (item 2.2.1), instituir medidas de orientação para a prevenção primária da toxoplasmose, por escrito (panfletos, cartaz, *folder*, etc.) e verbalmente (Quadro 1) e repetir a sorologia, no segundo e no terceiro trimestre de gestação e no momento do parto, a fim de detectar possível soroconversão.

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ingerir carnes bem cozidas (67° C por 10 minutos) ▪ Não experimentar carnes cruas ▪ Lavar as mãos e a superfície de preparação (tábuas e facas), após manusear carnes cruas ▪ O congelamento dos produtos cárneos (- 18°C por 7 dias) ▪ Ingerir embutidos frescos bem cozidos ▪ Lavar bem as frutas e verduras, esfregando em água corrente ▪ Proteger os alimentos de moscas e baratas ▪ Ingerir apenas água tratada ou fervida ▪ Leite de cabra deve ser fervido ou pasteurizado antes do consumo ▪ Lavar as mãos após mexer na terra ou areia <p>Se tiver gato:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Não o alimente com carnes cruas ▪ Peça para outra pessoa retirar as fezes do animal DIARIAMENTE.

Quadro 1 - Recomendações para gestantes para a prevenção da infecção pelo *T. gondii*.

2.3.2 Gestantes com infecção crônica

As pacientes infectadas antes da concepção (item 2.2.2) devem ser avaliadas quanto à imunocompetência e investigar a presença de doenças ou tratamentos que acarretem imunodeficiência. Neste caso, fazem parte do grupo de risco as portadoras de qualquer doença imunossupressora ou que utilizem medicamento que cause imunossupressão. Se a criança nascer com sinais e sintomas sugestivos de toxoplasmose congênita o diagnóstico não deve ser descartado devido à possibilidade de reinfecção ou reagudização da infecção materna.

2.3.3 Gestantes com infecção aguda

Após a confirmação da infecção aguda (item 2.2.3) é obrigatório que se realize a notificação junto à Vigilância Epidemiológica local, onde será preenchida a ficha de investigação epidemiológica para toxoplasmose. Recomenda-se que o tratamento seja

instituído imediatamente sendo que, para as gestantes que estiverem no primeiro trimestre de gestação, deve-se fazer uso de espiramicina e, para as gestantes no segundo e terceiro trimestre, utilizar o esquema tríplice (sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico). Essas pacientes deverão ser encaminhadas para atendimento nos serviços de referência de cada região, visto que o tratamento requer o acompanhamento de especialistas e exames laboratoriais mais frequentes. O esquema terapêutico gestacional está representado nos Quadros 2 e 3.

Anotar, no cartão da gestante, todos os resultados de exames laboratoriais, com a data e a idade gestacional no momento da colheita da amostra, as técnicas utilizadas e seus respectivos valores de referência, o início do tratamento, medicamentos e esquema terapêutico utilizado.

Estas pacientes deverão ser submetidas à avaliação oftalmológica e acompanhamento ultrassonográfico mensal.

Pacientes	Tratamento
Em investigação	Espiramicina (Rovamicina® de 500 mg) Dose: 3,0g/dia 02 comprimidos de 8/8 horas por via oral (em jejum)

Quadro 2 - Esquema terapêutico para toxoplasmose gestacional para pacientes em investigação da infecção aguda, independentemente da idade gestacional (REMINGTON et al., 2006).

Período Gestacional	Tratamento
1º Trimestre (1º a 18º semanas)	Espiramicina (Rovamicina® de 500 mg) Dose: 3,0g/dia 02 comprimidos de 8/8 horas por via oral (em jejum)
Após a 18ª semana (até o parto): esquema tríplice	Pirimetamina (Daraprin® de 25 mg) Dose de ataque: 100 mg/dia (1 ^{os} dois dias) 02 comprimidos de 12/12 horas por via oral Dose de manutenção: 50 mg/dia 02 comprimidos em dose única diária por via oral
	Sulfadiazina (Sulfadiazina® 500 mg) Dose: 75 mg/Kg/dia (máximo de 4,0g/dia) 02 comprimidos de 6/6 horas por via oral
	Ácido Fólico (Leucovorin® ou manipulado) Dose: 15 mg 01 comprimido ao dia por via oral

Quadro 3 - Esquema terapêutico para toxoplasmose gestacional para pacientes com infecção aguda (REMINGTON et al., 2006).

Observação: a espiramicina é um antibiótico macrolídeo e os alimentos interferem na sua absorção, assim orientar as pacientes na administração, no mínimo 30 minutos, antes das refeições.

Cuidados com o esquema tríplice:

- A pirimetamina é teratogênica e não pode ser usada durante o primeiro trimestre da gestação;
- O ácido fólico é associado ao uso da pirimetamina, por ser esta um antagonista do ácido fólico. Deve ser administrado até uma semana após o uso da pirimetamina;
- Realizar o controle hematológico mensal (hemograma e plaquetas) durante o uso da sulfadiazina e da pirimetamina, para diagnosticar alterações como anemia, plaquetopenia, leucopenia ou pancitopenia. Na presença dessas alterações deve-se suspender, por um mês, o uso dos antimicrobianos e substituir por espiramicina, mantendo o ácido fólico;
- Na impossibilidade de uso de sulfadiazina e pirimetamina, deve-se fazer uso contínuo de espiramicina;
- Em casos de intolerância ao tratamento encaminhar a gestante para avaliação com médico infectologista para tratamento alternativo.

2.4 Avaliação e Acompanhamento da Criança

Todas as crianças de mães com diagnóstico confirmado ou suspeito de toxoplasmose aguda devem ser avaliadas, ainda na maternidade, a fim de confirmar a infecção congênita e instituir o tratamento. Esta avaliação deve ser realizada por infectopediatras, neurologistas, oftalmologistas e fonoaudiólogos para determinar possíveis manifestações e sequelas da infecção. A confirmação da infecção congênita é feita com a realização de testes sorológicos em amostras do recém-nascido.

2.4.1 Avaliação sorológica da criança

O diagnóstico sorológico no recém-nascido é particularmente difícil uma vez que os anticorpos IgG atravessam a placenta resultando em alta prevalência dos anticorpos maternos no sangue dos recém-nascidos. A presença de anticorpos IgM e IgA no sangue do recém-nascido revela infecção congênita, pois estas duas classes de imunoglobulinas não atravessam a barreira transplacentária, embora a ausência de IgM e IgA não exclua a infecção (REMINGTON et al., 2006), nestes casos deve-se continuar o monitoramento sorológico até pelo menos seis meses de vida. O algoritmo de interpretação e conduta está representado no Apêndice C.

2.4.2 Classificação dos Casos, Segundo Lebech et al. (1996).

2.4.2.1 Casos suspeitos:

- Criança sintomática ou não cuja mãe apresentou toxoplasmose no curso da gestação;
- Criança que nasce com sinais e sintomas da doença: icterícia, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, microcefalia, hidrocefalia, anemia, convulsões, baixo peso, prematuridade, retinocoroidite, calcificações cerebrais, nistagmo, estrabismo, iridociclite, alterações do líquido cefalorraquidiano, criança IgG reagente;
- Criança com níveis séricos de IgG em declínio e IgM não reagente aos 30 dias de vida.

2.4.2.2 Casos confirmados:

- Recém-nascido IgM ou IgA reagente após 1 semana de vida ou;
- Níveis séricos de IgG persistentemente elevados ou em ascensão ou;
- Criança onde se confirmou a presença de *T. gondii* em tecido placentário ou fetal em cultivo de tecido ou bioensaio ou;
- Criança cuja mãe apresentou reação em cadeia da polimerase (PCR) positiva no líquido amniótico.

2.4.2.3 Casos descartados:

- Criança com IgG não reagente e IgM não reagente.

2.4.3 Protocolos Terapêuticos para a Toxoplasmose Congênita

Observou-se, em estudos longitudinais, que se a mulher infectada durante a gestação for devidamente tratada e o recém-nascido submetido ao esquema clássico específico (sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico) para toxoplasmose, durante um ano, as possibilidades de alterações neuro-oculares diminuem de 72,0% para 31,0% (PAUL et al., 2000; PHAN et al., 2008a). Como não existe suspensão pediátrica da sulfadiazina e da pirimetamina, estas devem ser preparadas em suspensão de açúcar a 2%. Estas suspensões têm validade por uma semana e devem ser mantidas refrigeradas.

O tratamento da toxoplasmose congênita está dividido em quatro protocolos (Quadros 4, 5, 6 e 7).

Período	Tratamento
Nos primeiros meses (até definição do diagnóstico)	Pirimetamina (Daraprin [®] 25 mg) Dose: 2 mg/Kg/dia, de 12/12 horas, por 2 dias, depois 1 mg/Kg/dia (máximo de 25 mg) Uma vez ao dia por via oral
Em caso de toxicidade ver o esquema terapêutico para criança no quadro 6	Sulfadiazina (Sulfadiazina [®] 500 mg) Dose: 100 mg/Kg/dia De 12/12 horas por via oral
	Ácido Folínico (Leucovorin [®] 15 mg ou manipulado) Dose: 10 a 15 mg A cada 3 dias por via oral

Quadro 4 - Protocolo terapêutico de criança assintomática de mãe com infecção aguda confirmada ou suspeita na gravidez (REMINGTON et al., 2006).

OBSERVAÇÕES:

- Investigar o caso e reavaliar a necessidade de continuar o tratamento.
- As medicações podem ser manipuladas em solução com cuidados de formulação e validade máxima de sete dias.
- Recém nascido pré-termo assintomático com dúvida no diagnóstico materno, iniciar tratamento com espiramicina (dose: 100mg/Kg/dia de 12 em 12 horas).

Período	Tratamento
6 primeiros meses	Pirimetamina (Daraprin [®] 25 mg) Dose: 2 mg/Kg/dia, 12/12 horas por 2 dias, depois 1 mg/Kg/dia (máximo de 25 mg) Uma vez ao dia por via oral
Em caso de toxicidade ver esquema terapêutico para criança no quadro 6	Sulfadiazina (Sulfadiazina [®] 500 mg) Dose: 100 mg/Kg/dia De 12/12 horas por via oral
	Ácido Folínico (Leucovorin [®] 15 mg ou manipulado) Dose: 10 a 15 mg a cada 3 dias por via oral
6 meses seguintes até completar 1 ano	Pirimetamina (Daraprin [®] 25 mg) Dose: 1 mg/Kg/dia, Três vezes por semana (máximo de 25 mg), por via oral
Em caso de toxicidade ver esquema terapêutico para criança no quadro 6	Sulfadiazina (Sulfadiazina [®] 500 mg) Dose: 100 mg/Kg/dia De 12/12 horas por via oral
	Ácido Folínico (Leucovorin [®] 15 mg ou manipulado) Dose: 10 a 15 mg, a cada 3 dias, por via oral

Quadro 5 - Protocolo terapêutico de criança com toxoplasmose congênita confirmada (REMINGTON et al., 2006).

Período	Tratamento
Espiramicina até normalização laboratorial (Hemoglobina > 8g/dL, Neutrófilos > 500/mm ³ e plaquetas > 50.000 mm ³)	Espiramicina (Rovamicina [®] 500 mg) Dose 100mg/Kg/dia De 12/12 horas por via oral
	Aumentar a dose do ácido folínico para 15 mg/dia

Quadro 6 - Protocolo terapêutico se a criança apresentar toxicidade medular grave (REMINGTON et al., 2006).

OBSERVAÇÃO:

- Considerar alternância de espiramicina (três semanas) com sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico (quatro semanas) caso haja recorrência de toxicidade medular.

Período	Tratamento
Até a regressão do processo inflamatório com posterior redução gradual da dose até sua suspensão.	Prednisona (Meticorten [®] 5 a 20 mg) Dose: 1,0 mg/ Kg/dia De 12/12 horas, por via oral (associado ao esquema tríplice)

Quadro 7 - Protocolo terapêutico para a criança que apresentar retinocoroidite ativa e/ou proteína no líquido cefalorraquidiano ≥ 1 g/Dl (REMINGTON et al., 2006).

2.4.3.1 Controle dos efeitos colaterais

A sulfadiazina e a pirimetamina sinergicamente inibem as etapas sequenciais da biossíntese do equivalente do ácido folínico exigido pelo *Toxoplasma*. São drogas antagonistas do ácido fólico e a utilização diária destas drogas implica em distúrbios hematológicos, por isso, é indispensável que o tratamento seja acompanhado da realização periódica de hemograma completo e contagem de plaquetas. Além desse acompanhamento, deve ser administrado ácido folínico, concomitantemente, como medida preventiva destes distúrbios, uma vez que os mamíferos conseguem utilizar, mas o *Toxoplasma* não (ver protocolos terapêuticos).

2.4.4 Outras Condutas

2.4.4.1 Maternidade:

A – avaliação clínica (médico infectopediatra), oftalmológica e neurológica (se apresentar alterações neurológicas);

B – avaliação laboratorial:

- Hemograma, plaquetas, bilirrubina total e frações, aminotransferases (AST, ALT) e avaliação do líquido cefalorraquidiano (LCR);
- Ultrassonografia (USG) transfontanela ou tomografia computadorizada de crânio;
- Sorologia: pesquisa de anticorpos anti-*T. gondii* IgG e IgM;
- Iniciar tratamento empírico - até confirmação do diagnóstico.

2.4.4.2 Ambulatório

A – Retorno em uma semana com os exames hemograma e plaquetas:

- Manter tratamento empírico.

B – Retorno em duas semanas:

- Solicitar: hemograma, plaquetas, AST, ALT, sorologia anti-*T. gondii* (IgG IgM);
- Manter tratamento empírico.

C – Retorno após 30 dias de vida:

- Analisar os resultados dos exames sorológicos (ao nascimento e com duas a três semanas de vida);
- Casos confirmados ou duvidosos:
 - Manter o tratamento;
 - Solicitar hemograma, plaquetas com 45 dias e depois mensalmente;
 - Solicitar AST e ALT conforme a evolução;
 - Solicitar LCR de controle se o inicial estiver alterado;

- Solicitar sorologia anti-*T. gondii* (IgG e IgM), para os casos duvidosos repetir em três semanas e para os casos confirmados repetir sorologia com um ano de tratamento;
- Criança com dilatação de sistema ventricular no exame inicial, encaminhar para avaliação neuropediátrica que definirá a periodicidade dos exames de USG e Tomografia computadorizada de crânio;
- Avaliação audiométrica;

D – Retornos até um ano de idade

- Retorno mensal até completar um ano de tratamento;
- Acompanhamento do perímetro cefálico e exames neurológicos;
- Avaliação neuropediátrica;
- Avaliação audiométrica.

E – Retorno anual para avaliação clínica até os cinco anos idade:

- Seguimento concomitante com as demais especialidades médicas.

F – Acompanhamento oftalmológico em crianças com toxoplasmose congênita confirmada:

- Avaliação trimestral até um ano de idade;
- Semestral até a idade escolar;
- Anual até a adolescência.

G – Anotar no cartão da criança todos os resultados de exames laboratoriais, com a data, as técnicas utilizadas e seus respectivos valores de referência, o início do tratamento, medicamentos e o esquema terapêutico utilizado.

Os casos suspeitos, confirmados e em investigação devem ser notificados à Vigilância Epidemiológica local, onde será preenchida a ficha de investigação epidemiológica para toxoplasmose.

2.5 Sugestão de Inclusão da Toxoplasmose no Programa de Triagem Neonatal

A inclusão da toxoplasmose no Programa de Triagem Neonatal, complementar à triagem materna, foi sugerida por vários especialistas como forma de corrigir possíveis falhas

no diagnóstico materno. A triagem neonatal poderia diagnosticar os casos de toxoplasmose congênita em crianças de mães que não realizam o pré-natal regularmente bem como os casos em que a gestante adquire a infecção após a realização da última sorologia, fase em que a taxa de transmissão fetal é maior (LAGO et al., 2007; NETO et al., 2004).

2.6 Vigilância em Saúde

A toxoplasmose deverá se constituir em um agravo de notificação compulsória, a princípio em nível estadual e posteriormente nacional.

A notificação deverá ser realizada de acordo com o fluxo estabelecido pelo Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN).

O instrumento de notificação será a “Ficha Individual de Notificação” (Anexo A), definida pelo SINAN, preenchida pelo profissional da Unidade Básica de Saúde local e notificada à Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde.

Compete à Vigilância Epidemiológica e à Vigilância Sanitária e/ou Ambiental a investigação dos casos notificados, com a avaliação técnica pelo médico responsável pelo setor e apoio do laboratório de referência da Secretaria Municipal de Saúde. É imprescindível que esta ação seja compartilhada em função das necessárias ações sanitárias e ambientais como: análise da qualidade de água e alimentos, principalmente hortaliças consumidas cruas e carnes de suínos, ívinos e caprinos e a fiscalização de ambientes de manipulação e comércio de alimentos.

3 ETAPAS DE IMPLANTAÇÃO DO PROGRAMA

A implantação do programa é dividida em quatro etapas:

3.1 Primeira Etapa: Reuniões de Mobilização

Nesta etapa devem participar os responsáveis pelas diversas equipes de atendimento as gestantes da Secretaria de Saúde do Município, tais como: Vigilância Epidemiológica Municipal, laboratórios municipais ou conveniados, serviços de referência para o atendimento as gestantes e crianças e Regionais de Saúde, para definir:

- OS EXAMES SOROLÓGICOS DE TRIAGEM E CONFIRMATÓRIOS – definir dos métodos que serão utilizados para os exames de triagem e confirmatório e onde serão realizados;
- AMBULATÓRIOS DE REFERÊNCIA – definir os serviços de referência para cada município e a forma de encaminhamento;
- NOTIFICAÇÃO – definir a forma da notificação compulsória, e a aplicação da ficha de investigação epidemiológica e as competências da Vigilância Epidemiológica e da Vigilância Sanitária dos casos notificados;
- MEDICAMENTOS – definir a liberação dos medicamentos para o tratamento da gestante e da criança

3.2 Segunda Etapa: Oficinas de Capacitação

Realizar oficinas de capacitação abordando os aspectos do ciclo de vida do parasita, com ênfase nas formas de transmissão e prevenção, o diagnóstico laboratorial e as ações do Programa a ser implantado.

As oficinas deverão ser direcionadas a três públicos alvos que atendem as gestantes e crianças:

- Médicos (ginecologistas, pediatras, infectologistas, oftalmologistas, neonatologistas) Enfermeiros, servidores do Setor de Vigilância Epidemiológica do Município e as equipes do PSF (Programa da Saúde da Família);
- Bioquímicos responsáveis pelos exames sorológicos de triagem e confirmatório;
- Agentes Comunitários de Saúde responsáveis pela realização de busca ativa das gestantes ausentes nos exames sorológicos e pelas ações de educação em saúde, com ênfase nas medidas preventivas.

3.3 Terceira Etapa: Início das Atividades nas Unidades Básicas de Saúde (UBS)

Após a realização das etapas anteriores, o programa deve ser implantado em todas as UBSs, sob a coordenação de um responsável nomeado pela Secretaria de Saúde do Município e apoio técnico de especialistas.

Para a realização da orientação sobre as medidas de prevenção serão disponibilizados os materiais de apoio para o treinamento e para orientação às gestantes (Manual, Cartilha, Folder, DVD, Cartaz, etc).

Para conhecer as características epidemiológicas da toxoplasmose gestacional e congênita no município recomenda-se o preenchimento de um questionário epidemiológico, a partir de uma amostra de gestantes (Apêndice D), durante o período de um ano.

3.4 Quarta Etapa: Avaliação do Programa

O programa foi implantado em todas as 52 UBS (39 na zona urbana e 13 na zona rural), do município de Londrina em maio de 2006 que realizam consultas de pré-natal. A avaliação do programa foi realizada por meio do número de gestantes e crianças atendidas no serviço de referência e do consumo de medicamento para o tratamento da toxoplasmose gestacional. Os resultados revelaram que houve uma redução de 63,9% e 42,6% no número de gestantes e crianças, atendidas nos serviços de referência, respectivamente. Quanto aos medicamentos, houve uma redução de 62,3% no consumo de ácido fólico e de 67,4% de sulfadiazina. A padronização dos protocolos de diagnóstico, tratamento e condutas possibilitou, aos médicos, maior segurança para a tomada de decisões demonstrado pela diminuição de gestantes tratadas desnecessariamente (MITSUKA-BREGANÓ et al., 2009, dados ainda não publicados).

As ações do programa constam no manual “Toxoplasmose Gestacional e Congênita: Manual de Vigilância em Saúde, Diagnóstico, Tratamento e Condutas” (MITSUKA-BREGANÓ; LOPES; NAVARRO, 2009 – no prelo, ISBN: 978-85-7216-519-8).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os protocolos de diagnóstico, tratamento e acompanhamento foram testados e validados no município de Londrina, Paraná. A avaliação do programa no município de Londrina demonstrou que houve melhora no atendimento, reduzindo o número de gestantes e crianças encaminhadas ao serviço de referência e o consumo de medicamentos utilizados no esquema tríplice. A definição dos protocolos resultou na padronização do atendimento e segurança para a tomada de decisões por parte dos médicos (MITSUKA-BREGANÓ et al., 2009).

Este modelo de programa de vigilância em saúde da toxoplasmose engloba as medidas de prevenção primária, secundária e terciária da toxoplasmose congênita e pode ser implantado, em qualquer município, após as adequações às características do serviço de saúde disponíveis.

Como nem todos os municípios dispõem de laboratórios que realizam os testes confirmatórios da toxoplasmose, poderia ser criada uma rede, com o credenciamento de laboratórios de referência, em vários pontos do estado, a exemplo do que ocorre com o diagnóstico do HIV no Estado do Paraná.

A análise dos resultados obtidos através do questionário e das fichas de investigação de casos notificados permitiram conhecer as características epidemiológicas, tais como: os fatores associados à infecção, a prevalência, a incidência e as características clínicas como a taxa de transmissão fetal, a patogenicidade e a eficácia do tratamento. Estes dados são importantes para traçar novas estratégias de controle da toxoplasmose.

REFERÊNCIAS

ASPOCK, H.; POLLAK, A. Prevention of prenatal toxoplasmosis by serological screening of pregnant women in Austria. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, v. 84, Suppl., p. 32-77, 1992.

BOYER, K. M.; HOLFELS, E.; ROIZEN, N.; SWISHER, C.; MACK, D.; REMINGTON, J.; WITHERS, S.; MEIER, P.; MCLEOD, R.; THE TOXOPLASMOSIS STUDY GROUP. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 192, p. 564-571, 2005.

CARELLOS, E. V. M.; ANDRADE, G. M. Q.; AGUIAR, R. A. L. P. Evaluation of prenatal screening for toxoplasmosis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil: a cross-sectional study of postpartum women in two maternity hospitals. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 24, p. 391-401, 2008.

CURITIBA. SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE. PROGRAMA MÃE CURITIBANA. Curitiba, PR, 2004. 97p.

DESMONTS, G.; COUVREUR, J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *The New England Journal of Medicine*, v. 290, p. 1110-1116, 1974.

DUNN, D.; WALLON, M.; PEYRON, F.; PETERSEN, E.; PECKHAN, C.; GILBERT, R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: Risk estimates for clinical counseling. *Lancet*, v. 353, p. 1829-1833, 1999.

FIGUEIRO-FILHO, E. A.; SENEFONTE, F. R.; LOPES, A. H. A.; MORAIS, O. O.; SOUZA JÚNIOR, V. G.; MAIA, T. L.; DUARTE, G. Frequency of HIV-1, rubella, syphilis, toxoplasmosis, cytomegalovirus, simple herpes virus, hepatitis B, hepatitis C, Chagas disease and HTLV I/II infection in pregnant women of State of Mato Grosso do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 40, p. 181-187, 2007.

FOULON, W.; NAESSENS, A.; DERDE, M. P.; Evaluation of the possibilities for preventing congenital toxoplasmosis. *American Journal of Perinatology*, v. 11, p. 57-62, 1994.

GIFFONI, A. A. *Toxoplasmose em gestantes: Abordagem epidemiológica nos postos de saúde da rede pública da cidade de rio Verde, Goiás*. 2007. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade de Brasília, 74p.

GILBERT, R. E.; PECKHAM, C. S. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? *Journal of Medical Screening*, v. 9, p. 135–141, 2002.

JONES, J. L.; LOPEZ, A.; WILSON, M. Congenital Toxoplasmosis. *American Family Physician*, v. 67, p. 2131-2138, 2003.

LAGO, E. G.; NETO, E. C.; MELAMED, J.; RUCKS, A. P.; PRESOTTO, C.; COELHO, J. C.; PARISE, C.; VARGAS, P. R.; GOLDBECK, A. S.; FIORI, R. M. Congenital toxoplasmosis: late pregnancy infections detected by neonatal screening and maternal serological testing at delivery. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, v. 21, p. 525-531, 2007.

LAPPALAINEN, M.; SINTONEN, H.; KOSKINIEMI, M.; HEDMAN, K.; HIILESMAA, V.; AMMALA, P.; TERAMO, K. J.; KOSKELA, P. Cost-benefit analysis of screening for toxoplasmosis during pregnancy. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, v. 27, p. 265–272, 1995.

LEBECH, M. ; JOYNSON, D. H.; SEITZ, H. M. ; THULLIEZ, P. ; GILBERT, R. E. ; DUTTON, G. N. ; OVLISEN, B. ; PETERSEN, E. Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 15, p. 799-805, 1996.

LEBECH, M.; ANDERSEN, O.; CHRISTENSEN, N. C.; HERTEL, J.; NIELSEN, H. E.; PEITERSEN, B.; RECHNITZER, C.; LARSEN, S. O.; NØRGAARD-PEDERSEN, B.; PETERSEN, E. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group. *Lancet*, v. 353, p. 1834-1837, 1999.

LOGAR, J.; PETROVEC, M.; NOVAK-ANTOLIC, Z.; PREMUR-SRSEN, T.; CIZMAN, M.; ARNEZ, M.; KRAUT, A. Prevention of congenital toxoplasmosis in Slovenia by serological screening of pregnant woman. *Scandinavian Journal of Infection Diseases*, v. 34, p. 201-204, 2002.

MITSUKA-BREGANÓ; LOPES, F.M.R.; NAVARRO, I.T. “*Toxoplasmose Gestacional e Congênita: Manual de Vigilância em Saúde, Diagnóstico, Tratamento e Condutas*”. Editora EDUEL, 2009 – no prelo.

PAUL, M.; PETERSEN, E.; PAWLOWSKI, Z. S.; SZCZAPA, J. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in the Poznan region of Poland by analysis of *Toxoplasma gondii*-specific IgM antibodies eluted from filter paper blood spots. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 19, p. 30-36, 2000.

PHAN, L.; KASZA, K.; JALBRZIKOWSKI, J.; NOBLE, A. G; LATKANY, P.; KUO A.; MIELER, W.; MEYERS, S.; RABIAH, P.; BOYER, K.; SWISHER, C.; METS, M.; ROIZEN N.; CEZAR, S.; SAUTTER, M.; REMINGTON, J.; MEIER, P.; MCLEOD, R. ON BEHALF OF THE TOXOPLASMOSIS STUDY GROUP. Longitudinal study of new eye lesions in children with toxoplasmosis who were not treated during the first year of life. *American Journal of Ophthalmology*, v. 146, p. 375-384, 2008a.

PHAN, L.; KASZA, K.; JALBRZIKOWSKI, J.; NOBLE, A. G; LATKANY, P.; KUO A.; MIELER, W.; MEYERS, S.; RABIAH, P.; BOYER, K.; SWISHER, C.; METS, M.; ROIZEN N.; CEZAR, S.; SAUTTER, M.; REMINGTON, J.; MEIER, P.; MCLEOD, R. ON BEHALF OF THE TOXOPLASMOSIS STUDY GROUP. Longitudinal study of new eye lesions in treated congenital toxoplasmosis. *American Academy of Ophthalmology*, v. 115, p. 553-559, 2008b.

REMINGTON, J. S.; MCLEOD, R.; THULLIEZ, P.; DESMONTS, G. Toxoplasmosis. In: Remington & Klein, Wilson & Baker; *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 6^a. ed. Ed. Elsevier Saunders, Philadelphia - USA; 2006; chap. 31, p. 947-1091.

THULLIEZ, P. Screening programme for congenital toxoplasmosis in France. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, v. 84, Suppl., p. 43-45, 1992.

3.2 ARTIGO 2

Fatores Associados à Soropositividade para Anticorpos anti- *Toxoplasma gondii* em Gestantes de Londrina, Paraná, Brasil

Regina Mitsuka-Breganó

RESUMO

O objetivo deste estudo foi verificar a associação entre a soropositividade para anticorpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* e as variáveis sócio-econômicas e ambientais em gestantes atendidas nas Unidades Básicas de Saúde de Londrina, Paraná, Brasil. O estudo foi realizado no período de janeiro a junho de 2007, foram entrevistadas 634 gestantes e a pesquisa de anticorpos IgG e IgM anti-*T. gondii* foi realizada pelo teste de quimioluminescência. Para a realização da confirmação de infecção aguda foi realizado o teste de avididade da IgG. A soropositividade para anticorpos IgG anti-*T.gondii* foi observada em 320 (50,5%) gestantes; destas, três (0,5%) apresentaram IgM reagente. As variáveis associadas à presença de anticorpos IgG foram: mais que uma gestação, \leq a oito anos de escolarização, a baixa renda per capita e residência na região rural, não houve associação com faixa etária, ingestão de carnes cruas ou mal cozidas, ingestão de frutas e hortaliças cruas, contato com terra, presença de gato na residência. O estudo mostrou que 314 gestantes (49,5%) eram suscetíveis à primo-infecção pelo *T.gondii*, sendo consideradas de risco para a aquisição da infecção durante a gestação. Deste modo o estabelecimento de um Programa de Vigilância em Saúde voltado à toxoplasmose que possibilite que o diagnóstico e o tratamento sejam realizados precocemente, além da implantação de medidas de prevenção primárias às gestantes soronegativas possibilitará a diminuição dos casos de toxoplasmose congênita.

Palavras-chaves: Toxoplasmose. Gestação. Soroepidemiologia. Prevalência.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate associations between seropositivity for IgG and IgM anti-*Toxoplasma gondii* antibodies and socio-economic and environmental variables in pregnant women of Londrina, Paraná State, Brazil. We interviewed 643 pregnant women, each of whom answered an epidemiological questionnaire, and collected blood samples for measurement of IgG and IgM anti-*T. gondii* antibodies by chemiluminescence. A confirmatory diagnosis of acute infection was made by IgG avidity test. Seropositivity for IgG

anti-*T.gondii* antibodies was observed in 320 pregnant women (50.5%), and three of them (0.5%) showed seropositivity for IgM. The variables associated with the presence of IgG antibodies were: more than one pregnancy, low education level (\leq eight years of study), low per capita income, and living in rural area. Association with age, ingestion of raw or undercooked meat, habit of eating fruit and raw vegetables, contact with soil and the presence of cats in the house was not observed. This study showed that 314 (49.5%) pregnant women were susceptible to *T.gondii* and they are considered at high risk for toxoplasmosis during pregnancy. In conclusion, it is critical to establish a Program of Health Surveillance for toxoplasmosis in order to contribute to diagnosis and early treatment during the prenatal period. It is also necessary to introduce measures to prevent the *T.gondii* infection in seronegative pregnant women.

Keywords: Toxoplasmosis. Pregnancy. Seroepidemiology. Prevalence.

1 INTRODUÇÃO

A toxoplasmose congênita ocorre quando o *Toxoplasma gondii*, atinge o feto por via transplacentária. A mãe pode adquirir a infecção pela ingestão de oocistos esporulados encontrados na terra, areia e alimentos ou pela ingestão de cistos teciduais encontrados em carne crua ou mal cozida de suínos, ovinos e caprinos (FRENKEL, 2002). As crianças podem apresentar os sinais e sintomas clássicos da toxoplasmose congênita (hidrocefalia, coriorretinite, calcificação cerebral e retardo mental), conhecida como a Tétrade de Sabin (SABIN, 1942) ou nascer, na maioria das vezes, normais e desenvolver seqüelas durante a infância ou, até mesmo, na fase adulta. A coriorretinite é a manifestação mais frequente da toxoplasmose congênita, podendo ocorrer em até 80,0% das crianças que nascem com infecção subclínica (MEENKEN et al., 1995).

A prevalência da toxoplasmose apresenta variações regionais, devido às diferenças climáticas e, sobretudo, culturais da população. Inquéritos sorológicos realizados em gestantes em diversas regiões do mundo mostram uma variação de 9,1 (Kent, Reino Unido) (NASH et al., 2005) a 90,0% (Panamá) (SOUZA; SANEZ; FRENKEL, 1988). No Brasil esta variação ocorre entre os diferentes estados e população pesquisada. A prevalência em gestantes de Caxias do Sul, no Rio Grande do Sul, foi de 31,0% (DETANICO; BASSO, 2006) e no estado do Mato Grosso do Sul foi de 91,6% (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005). Ainda no Brasil, a taxa de soroconversão materna foi estimada em 0,6% a 8,6% (AVELINO et al., 2004;

NÓBREGA; KARNIKOWSKI, 2005) e a incidência da toxoplasmose congênita de 0,3 por 1.000 a 8 por 1.000 nascidos vivos (NETO et al., 2000; SEGUNDO et al., 2004).

As estratégias de promoção à saúde devem ser baseadas no conhecimento dos fatores de risco à infecção e que diferem de região para região. Cook et al. (2000) demonstraram que entre 30,0% e 63,0% das infecções foram atribuídas à ingestão de carnes ou embutidos mal cozidos e de 6,0% a 17,0% pelo contato com o solo, mas não encontraram associação com contato com gatos ou suas fezes. Na China, foi observada associação entre a soroprevalência e a ingestão de carnes cruas ou mal cozidas, ingestão de hortaliças e frutas não lavadas, contato com gatos, moradia na zona rural e baixo nível educacional (LIU et al., 2009). Por outro lado, num estudo realizado na República Democrática de São Tomé e Príncipe, não houve associação entre a soroprevalência e a ingestão de carne crua, contato com animais, ingestão de hortaliças mal lavadas ou consumo de água não fervida (HUNG et al., 2007).

No Brasil, Spalding et al. (2005) demonstraram que o contato com o solo foi o maior fator associado à soroprevalência na região sul, enquanto que no nordeste do país, o contato direto com gatos e/ou cães foi altamente associado à infecção (BARBOSA; HOLANDA; ANDRADE-NETO, 2009). Outros fatores como baixo grau de escolaridade, baixo nível sócio-econômico e conhecimento limitado da doença também foram associados com a infecção.

O objetivo deste trabalho foi determinar a prevalência de anticorpos IgG e IgM anti-*T. gondii* e os fatores sócio-epidemiológicos associados à infecção.

2 CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídas na pesquisa gestantes que realizaram o pré-natal nas 53 Unidades Básicas de Saúde (UBS) do município de Londrina, PR, após o consentimento livre e esclarecido. Para a determinação do tamanho da amostra foi estimado o atendimento de 5.000 gestantes/ano nas UBS de Londrina (LONDRINA, 2005). Utilizou-se a prevalência esperada de 50,0%, erro de 5% e nível de significância de 5%, obtendo-se um número ideal de 350 amostras. As coletas foram realizadas entre janeiro e junho de 2007, totalizando 634 amostras de sangue que foram submetidas à pesquisa de anticorpos IgG e IgM anti-*T. gondii* realizados no Laboratório Central do Município (CENTROLAB).

A avaliação quantitativa de anticorpos IgG e IgM foi realizada pela técnica de quimioluminescência (LIAISON[®], DiaSorin, Salluggia, Italy) seguindo as recomendações do fabricante. As amostras IgG e IgM anti-*T. gondii* reagentes foram enviadas ao Laboratório de

Imunologia do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina (HU/UEL) para a realização da confirmação de infecção aguda através do teste de avidéz-IgG.

Para a detecção das variáveis associadas à infecção pelo *T. gondii*, cada gestante respondeu a um questionário com informações sobre a gestação, os hábitos alimentares e higiênicos e variáveis sócio-econômicas (Apêndice D). As informações foram analisadas no programa EpiInfo 3.5.1 (DEAN et al., 1994). Utilizou-se o teste de qui-quadrado, para verificar a significância estatística e a razão de chances (OR) como medida de associação entre a infecção pelo *T. gondii* e as variáveis pesquisadas. Utilizou-se o nível de significância de 5%.

O protocolo de estudo está de acordo com os padrões éticos da Declaração de Helsinque de 1975 e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina (Parecer 047/05) (Anexo B).

3 RESULTADOS

A média das idades das gestantes foi de 25,0 anos (\pm 6,3 anos). Com relação ao início do pré-natal na UBS, 75,1% iniciaram no primeiro trimestre, 22,8% no segundo trimestre e 2,1% no terceiro trimestre de gestação.

A prevalência de anticorpos IgG anti-*T. gondii* foi de 50,5% (IC 95%: 46,5 – 54,4%) (Tabela 1). Destas, três gestantes (0,5%) apresentaram-se IgM reagente com avidéz de IgG forte. Uma gestante (0,15%) apresentou-se reagente para anticorpos IgM e não reagente para anticorpos IgG anti-*T.gondii*, nova sorologia realizada após 15 dias apresentou o mesmo resultado, indicando IgM inespecífico.

Tabela 1 - Soroprevalência de anticorpos IgG e IgM anti-*Toxoplasma gondii* em gestantes atendidas nas Unidades Básicas de Saúde de Londrina, Paraná, 2007.

Antibodies anti-<i>T. gondii</i>^a	Prevalência N (%)	IC 95%^b
IgG (+) IgM (-)	317 (50,0)	
IgG (+) IgM (+)	3 (0,5)	
Total = IgG (+)	320 (50,5)	46,5 – 54,4
IgG (-) IgM (+)	1 (0,1)	
IgG (-) IgM (-)	313 (49,4)	
Total = IgG (-)	314 (49,5)	45,6 – 53,5
Total	634 (100,0)	

a - anticorpos IgG and IgM anti-*T. gondii* foram avaliados pela técnica de quimioluminescência (LIAISON[®], DiaSorin, Salluggia, Italia); (+) reagente; (-) não reagente; b - I.C.: intervalo de confiança.

A análise dos dados das variáveis sociodemográficas e dos hábitos alimentares e comportamento associadas aos resultados sorológicos de anticorpos IgG anti-*T.gondii* então apresentados nas Tabela 2 e 3, respectivamente.

Tabela 2 - Análise das características sociodemográficas de gestantes atendidas nas Unidades Básicas de Saúde de Londrina, Paraná, 2007, de acordo com a soropositividade para anticorpos IgG anti-*Toxoplasma gondii*.

Características sociodemográficas	Anticorpos IgG anti-<i>T.gondii</i> reagentes /total (%)	Razão de chances (IC 95%)	Valor de p^a
Residência			
Zona urbana	294/596 (49,3)	0,45 (0,21 – 0,95)	0,034
Zona rural	26/38 (68,4)		
Local da residência na zona urbana			
Região Central	23/48 (47,9)	1,0 (referência)	0,778
Região Norte	81/166 (48,8)	1,04 (0,52 – 2,07)	
Região Sul	55/106 (51,9)	1,17 (0,56 – 2,45)	
Região Leste	40/91 (44,0)	0,85 (0,40 – 1,82)	
Região Oeste	97/188 (51,6)	1,16 (0,59 – 2,29)	
Água de consumo da rede pública			
Sim	303/609 (49,8)	0,50 (0,19 – 1,25)	0,156
Não	16/24 (66,5)		
Renda Per Capita^b			
< R\$ 150.00	107/167 (64,1)	1,0 (referência)	< 0,001
R\$ 151.00 – R\$ 350.00	130/268 (48,5)	0,53 (0,35 – 0,80)	
> R\$ 351.00	75/181 (41,4)	0,40 (0,25 – 0,63)	
Faixa Etária (anos)			
14 – 20	87/188 (46,3)	1,0 (referência)	0,168
21 – 30	168/333 (50,5)	1,18 (0,81 – 1,72)	
31 – 46	65/113 (57,5)	1,57 (0,96 – 2,59)	
Nível de Escolaridade			
≤ 8 anos de estudo	129/219 (58,9)	1,0 (referência)	0,008
9 – 11 anos de estudo	170/365 (46,6)	0,61 (0,43 – 0,87)	
≥ 12 anos de estudo	20/47 (42,6)	0,52 (0,26 – 1,02)	
Número de Gestações			
> que uma gestação	187/345 (54,2)	1,40 (1,01 – 1,95)	0,042
Uma gestação	130/284 (45,8)		
Trimestre da Gestação^c			
1º trimestre	241/465 (51,8)	1,0 (referência)	0,094
2º trimestre	67/141 (47,5)	0,84 (0,57 – 1,25)	
3º trimestre	3/13 (50,2)	0,28 (0,06 – 1,11)	

I.C.: intervalo de confiança; a - Qui-quadrado de Yates; b - Cotação média do dólar em 2007 = 1,95 reais; c - Trimestre da gestação do início do pré-natal.

Tabela 3 - Análise da associação dos hábitos alimentares e de comportamento com a soropositividade para anticorpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* em gestantes atendidas nas Unidades Básicas de Saúde de Londrina, Paraná, 2007.

Variáveis	Anticorpos IgG anti- <i>T. gondii</i> reagentes/total (%)	Razão de chances (IC 95%)	Valor de p ^a
Ingestão de carne crua ou mal cozida			
Sim	118/243 (48,6)	0,88 (0,63 – 1,23)	0,498
Não	202/391 (51,7)		
Ingestão de frutas e hortaliças cruas			
Sim	303/600 (50,5)	1,05 (0,72 – 1,51)	0,824
Não	14/16 (87,5)		
Presença de horta			
Sim	41/84 (48,8)	0,93 (0,57 – 1,51)	0,857
Não	277/548 (50,5)		
Presença de gatos na residência			
Sim	198/387 (51,2)	1,09 (0,78 – 1,53)	0,649
Não	117/239(49,0)		
Presença de cães na residência			
Sim	195/379 (51,5)	1,10 (0,79 – 1,53)	0,603
Não	125/255 (49,0)		
Hábito de mexer na terra ou areia			
Sim	38/65 (58,5)	1,45 (0,84 – 2,52)	0,199
Não	278/565 (49,2)		

a - Qui-quadrado de Yates.

4 DISCUSSÃO

A prevalência de anticorpos IgG anti-*T.gondii*, observada neste estudo (50,5%), está dentro dos limites de soropositividade encontrados em gestantes no Brasil que variam de 31,0% a 91,6% (DETANICO; BASSO, 2006; FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005; LAGO et al., 2009; MANDAI; LOPES; MITSUKA-BREGANÓ, 2007) dependendo da região e população estudada. Estudos, de prevalência, realizados em diferentes partes do mundo, também têm revelado uma grande variação. Elevada prevalência é observada em países como a França (54,3%) (ANCELLE et al., 1995); o Panamá (90%) (SOUZA; SANEZ, FRENKEL, 1988); a República Democrática de São Tomé e Príncipe, Guiné (75,2%) (HUNG et al., 2007), enquanto outros apresentam baixa prevalência como em Kent, no Reino Unido (9,1%) (NASH et al., 2005); nos EUA (14,9%) (JONES et al., 2001); na Ilha de Creta, Grécia (29,4%) (ANTONIOU et al., 2004); em Changchun, China (10,3%) (LIU, et al., 2009). Esta variação pode ser explicada pelos fatores ambientais e culturais da população (DUBEY, 1977).

Outro aspecto relevante encontrado neste trabalho foi de que quase a metade das gestantes atendidas nos serviços públicos de saúde de Londrina (49,5%) é suscetível à infecção primária pelo *T. gondii* sendo estas as de risco para a transmissão fetal.

A ocorrência de três gestantes IgG e IgM reagentes (0,5%) foi semelhante ao resultado encontrado por Figueiró-Filho et al. (2007) (0.4%), na região Centro-Oeste do Brasil, utilizando o método de ELISA, mas foram menores ao encontrado por Detanico e Basso (2006) em Caxias do Sul, Rio Grande do Sul (5.5%), utilizando o método ELFA (enzimaimunoensaio por fluorescência).

Das três gestantes IgG e IgM reagentes duas apresentaram forte avidéz de IgG e estavam no primeiro trimestre de gestação, demonstrando infecção antes da gestação, portanto não trazendo risco de infecção fetal (JONES; LOPEZ; WILSON, 2003). Entretanto uma delas, por estar no 2º trimestre foi necessário acompanhá-la no serviço de referência do município, pois o teste de avidéz realizado após a 16ª de gestação não é capaz de descartar infecção no início da gestação (MONTROYA et al., 2002).

A gestante que apresentou resultado IgG não reagente e IgM reagente realizou uma nova sorologia após 15 dias e manteve o mesmo resultado, dessa forma, foi considerada uma IgM falso positiva ou inespecífica e a gestante considerada suscetível à primoinfecção pelo *T. gondii*. Este fato demonstra a importância da confirmação dos resultados. A interpretação dos resultados de IgM deve ser cuidadosa, a fim de evitar a exposição da mãe e do feto a procedimentos desnecessários, como o tratamento e a amniocentese, muitas vezes prejudiciais para ambos (JONES et al., 2001; KHOSHNOOD et. al., 2007), além disso o diagnóstico falso positivo causa ansiedade na mãe e na família reduzindo as expectativas positivas com relação à nova criança (KHOSHNOOD et. al., 2007).

A prevalência da toxoplasmose foi maior entre as gestantes da zona rural do que as da zona urbana, essa diferença foi significativa e semelhante ao encontrado por Liu et al. (2009) e Mandai; Lopes; Mitsuka-Breganó (2007) significando que as gestantes da moradoras na zona rural estão em maior contato com o parasita. Estudos envolvendo um número maior de gestantes devem ser realizados a fim de identificar os fatores de risco dessa população.

Outra variável associada à infecção pelo *T. gondii* foi o número de gestações, mulheres com mais de uma gestação foram associadas à maior prevalência. Este resultado é semelhante ao observado por outros autores (BARBOSA; HOLANDA; ANDRADE-NETO, 2009; BIRGISDOTTIR et al., 2006). Entretanto a idade materna é um fator confundidor, pois o aumento da paridade está associado ao aumento da idade. Neste trabalho houve um aumento da reatividade de IgG com a idade, embora não tenha sido estatisticamente significativo.

Avelino et al. (2003), em um estudo de coorte realizado com mulheres em idade fértil, observaram que as gestantes tinham 2,2 vezes mais chance de adquirir a infecção, demonstrando que a própria gestação pode ser um fator de risco para a infecção, provavelmente pela imunodepressão que ocorre durante a gestação (CROUCH; CROCKER; FLETCHER, 1995; FEINBERG; GONIK, 1991). A associação entre o número de gestações e a toxoplasmose não foi observada por Liu et al. (2009).

O fato de gestantes com baixa renda per capita e baixo grau de escolaridade apresentarem maior chance de infecção pelo *T. gondii* demonstram a importância de investimentos na educação como medida de promoção à saúde da população. Resultados semelhantes foram encontrados por Avelino et al. (2004), em gestantes de Goiânia, GO, e por Lopes et al. (2009) em Londrina, PR.

Um importante fator de risco de infecção é a ingestão de carnes ou embutidos frescos, crus ou mal cozidos (COOK et al., 2000; LIU et al., 2009) porém, neste estudo, não houve associação com a toxoplasmose. Este fato pode ser justificado pela redução da prevalência da toxoplasmose em suínos na região Norte do Paraná, onde está localizado o município de Londrina (VIDOTTO et al., 1990; TSUTSUI et al., 2000; CARLETTI et al., 2005). Provavelmente a redução desta taxa ocorreu devido à maior tecnificação e melhorias sanitárias adotadas pelos suinocultores nos últimos anos.

Do mesmo modo a presença de gato na residência não foi associada à infecção pelo *T. gondii*, o mesmo resultado foi encontrado por Cook et al. (2000) e Hung et al. (2007). A associação entre gatos e a toxoplasmose humana é difícil de ser medida por inquéritos epidemiológicos. Os oocistos não aderem ao pelo dos gatos como ocorre com os ovos de helmintos, além disso, os gatos removem os oocistos do pelo antes de se tornarem infectantes (DUBEY, 1995).

Com relação aos outros fatores estudados como a ingestão de hortaliças e/ou frutas cruas; ao tipo de água consumida; presença de cão; contato com terra ou areia e presença de horta na residência também não foram significativos. Entretanto, os diversos estudos realizados no Brasil e no mundo mostram uma variação nestes resultados, que pode ser explicado pelas diferenças climáticas, culturais e de higiene nas diversas populações, mas também pela diferença de metodologia empregada nos trabalhos, dificultando a comparação dos resultados (AVELINO et al., 2003; BARBOSA; HOLANDA; ANDRADE-NETO, 2009; HUNG et al., 2007; LIU et al., 2009).

Importantes fatores de risco para a toxoplasmose como a ingestão de carnes cruas ou mal cozidas, hábito de mexer na terra e ingestão de hortaliças cruas que, neste trabalho, não

foram associados à presença de IgG anti-*T. gondii* pode ter ocorrido pelo número da amostra baixo ou pelo delineamento da pesquisa.

Devido à baixa incidência de toxoplasmose gestacional e ao alto custo dos estudos de coorte, a maioria dos estudos para determinar os fatores de risco da toxoplasmose é realizada com base na prevalência e não na incidência. A reatividade para IgG é usada como marcador da infecção pelo *T. gondii*, entretanto, como os anticorpos IgG anti-*T. gondii* persistem por muitos anos, muitas infecções podem ter sido adquiridas anos atrás e o ambiente e os padrões de comportamento podem ter mudado e os riscos, que não estariam mais presentes, são excluídos. Esta limitação está presente neste trabalho, todavia o conhecimento dos fatores de risco, de cada região, é importante para a definição de programas de controle da toxoplasmose, principalmente a forma congênita, que causa sérios danos à criança. Assim, na impossibilidade da realização dos estudos longitudinais, os trabalhos baseados na prevalência tornam-se importantes ferramentas para a caracterização epidemiológica da infecção.

Na população estudada, 49,5% das gestantes foram IgG e IgM anti-*T. gondii* não reagentes, evidenciando a importância da implantação de programas específicos de prevenção primária, a fim de orientar as gestantes sobre as formas de evitar a infecção, bem como do monitoramento sorológico, durante toda a gestação, para detectar os casos de soroconversão materna e possibilitar o tratamento materno precoce e assim diminuir a taxa de transmissão fetal ou diminuir as sequelas nos casos em que a transmissão congênita já ocorreu.

A efetiva prevenção da toxoplasmose congênita consiste na prevenção da infecção durante a gestação (COOK et al., 2000) por meio de boas práticas higiênico-dietéticas. Um estudo realizado na Bélgica demonstrou que a educação em saúde foi associada a uma redução de 63,0% de soroconversão materna (FOULON; NAESSENS; DERDE, 1994). Na Polônia, observou-se que o conhecimento da população sobre os fatores de risco de infecção pelo *T. gondii* quase dobrou em quatro anos de educação em saúde (PAWLOWSKI et al., 2001). Embora pouco valorizados, os programas de educação são considerados uma intervenção poderosa devido ao seu baixo risco e custo e porque a gestante está motivada a proteger a saúde do seu bebê (ELSHEIKHA, 2008).

5 CONCLUSÕES

O estudo revela alta prevalência de anticorpos IgG anti-*T. gondii* em gestantes de Londrina (50,5%). As variáveis associadas à presença de anticorpos IgG são procedência da região rural, gestantes com mais de uma gestação, baixo grau de instrução (≤ 8 anos de

estudo) e baixa renda per capita (\leq R\$ 150.00). Não houve associação com ingestão de carnes cruas ou mal cozidas, ingestão de frutas e hortaliças cruas, contato com terra ou areia e presença de gatos na residência. Além disso, evidencia que quase a metade das gestantes são soronegativas para a toxoplasmose e devem receber orientações sobre as medidas de prevenção dadas pelos profissionais da área da saúde, para impedir a soroconversão durante a gestação. Estes resultados demonstram a necessidade de implantar um programa de controle da toxoplasmose a fim de garantir que as gestantes e as crianças sejam diagnosticadas e tratadas precocemente e assim diminuir as sequelas graves da infecção na criança.

REFERÊNCIAS

- ANTONIOU, M.; TZOUVALI, H.; SIFAKIS, S.; GALANAKIS, E.; GEORGOPOULOU, E.; LIAKOUC, V.; GIANNAKOPOULOU, C.; KOUMANTAKIS, E.; TSELENTIS, Y. Incidence of toxoplasmosis in 5532 pregnant women in Crete, Greece: management of 185 cases at risk. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 117, p. 138–143, 2004.
- AVELINO, M. M.; CAMPOS JR., D.; PARADA, J. C. B.; CASTRO, A. M. Pregnancy as a risk factor for acute toxoplasmosis seroconversion. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 108, p. 19-24, 2003.
- AVELINO, M. M.; CAMPOS-JÚNIOR, D.; PARADA, J. B.; CASTRO, A. M. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in women of childbearing age. *The Brazilian Journal of Infections Diseases*, v. 8, p. 164-174, 2004.
- BARBOSA, I. R.; HOLANDA, C. M. C. X.; ANDRADE-NETO, V. F. Toxoplasmosis screening and risk factors amongst pregnant females in Natal, northeastern Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 103, p. 377-382, 2009.
- BIRGISDOTTIR, A.; ASBJORNSDOTTIR, H.; COOK, E.; GISLASON, D.; JANSSON, C.; OLAFSSON, I.; GISLASON, T.; JOGI, R.; THJODLEIFSSON, B. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in Sweden, Estonia and Iceland. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, v. 38, p. 625–631, 2006.
- CARLETTI, R. T.; FREIRE, R. L.; SHIMADA, M. T.; RUFFOLO, B. B.; BEGALE, L. P.; LOPES F. M. R.; NAVARRO I. T. Prevalência da infecção por *Toxoplasma gondii* em suínos abatidos no Estado do Paraná, Brasil. *Semina: Ciências Agrárias*, v. 26, p. 563-568, 2005.
- COOK, A. J. C.; GILBERT, R. E.; BUFFOLANO, W.; ZUFFEREY, J.; PETERSEN, E.; JENUM, P. A.; FOULON, W.; SEMPRINI, A. E.; DUNN, D. T.; HOLLIMAN, R. Sources of *Toxoplasma* infection in pregnant women: European multicentre case-control study. *British Medical Journal*, v. 321, p. 142-147, 2000.

- CROUCH, S. P.; CROCKER, I. P.; FLETCHER, J. The effect of pregnancy on polymorphonuclear leukocyte function. *The Journal of Immunology*, v. 155, p. 5436-5443, 1995.
- DEAN, A. G.; DEAN, J. A.; COULOMERIER, D.; BRENDEL, K. A.; SMITH, D. C.; BURTON, A. H.; DICKER, R. C.; SULLIVAN, K. M.; FAGAN, R. F.; ARNER, T. G. Epi Info, Version 6: a word processing, data bases, and statistic program for epidemiology on microcomputers. *Center for Diseases Control and Prevention*, Atlanta - Georgia, U.S.A., 1994.
- DETANICO, L.; BASSO, R. M. C. Toxoplasmose: perfil sorológico de mulheres em idade fértil e gestantes. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 38, p. 15-18, 2006.
- DUBEY, J.P. *Toxoplasma, Hammondia, Besnoitia, Sarcocystis* and others tissue cyst-forming coccidia of man and animals. In: KREIER, J.P. Parasitic Protozoa. New York; Academic Press. v. 3, p. 101, 1977.
- DUBEY, J. P. Duration of immunity to shedding of *Toxoplasma gondii* oocysts by cats. *Journal of Parasitology*, v. 81, p. 410-415, 1995.
- ELSHEIKHA, H. M. Congenital toxoplasmosis: Priorities for further health promotion action. *Journal of the Royal Institute of Public Health*, v. 122, p. 335-338, 2008.
- FEINBERG, B. B.; GONIK, B. General precepts of the immunology of pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, v. 34, p. 3-16, 1991.
- FIGUEIRÓ-FILHO, E. A.; LOPES, A. H. A.; SENEFFONTE, F. R. A.; SOUZA-FILHO, V. G.; BOTELHO, C. A.; FIGUEIREDO, M. S.; DUARTE, G. Toxoplasmose aguda: estudo da frequência, taxa de transmissão vertical e relação entre os testes diagnósticos materno-fetais em gestantes em Estado da Região Centro-Oeste do Brasil. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 27, p. 442-449, 2005.
- FIGUEIRÓ-FILHO, E. A.; SENEFFONTE, F. R.; LOPES, A. H. A.; MORAIS, O. O.; SOUZA JÚNIOR, V. G.; MAIA, T. L.; DUARTE, G. Frequency of HIV-1, rubella, syphilis, toxoplasmosis, cytomegalovirus, simple herpes virus, hepatitis B, hepatitis C, Chagas disease and HTLV I/II infection in pregnant women of State of Mato Grosso do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 40, p. 181-187, 2007.
- FOULON, W.; NAESSENS, A.; DERDE, M. P. Evaluation of the possibilities for preventing congenital toxoplasmosis. *American Journal of Perinatology*, v. 11, p. 57-62, 1994.
- FRENKEL, J. K. Toxoplasmose. In: VERONESI, R. Focaccia eds. *Tratado de Infectologia*. São Paulo: ed. Guanabara Koogan, 2002. p. 1310-1324.
- HUNG, C-C.; FAN, C-K.; SU, K-E.; SUNG, F-C.; CHIOU, H-Y.; GIL, V.; FERREIRA, M. C. R.; CARVALHO, J. M.; CRUZ C.; LIN, Y-K.; TSENG, L-F.; SAO, K-Y.; CHANG, W-C.; LAN H-S.; CHOU, S-H. Serological screening and toxoplasmosis exposure factors among pregnant women in the Democratic Republic of Sao Tome and Principe. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 101, p. 134-139, 2007.

JONES, J. L.; KRUSZON-MORAN, D.; WILSON, M.; MCQUILLAN, G.; NAVIN, T.; MCAULEY, J. B. *Toxoplasma gondii* infection in the United States: seroprevalence and risk factors. *American Journal of Epidemiology*, v. 154, p. 357-365, 2001.

JONES, J. L.; LOPEZ, A.; WILSON, M. Congenital Toxoplasmosis. *American Family Physician*, v. 67, p. 2131-2138, 2003.

KHOSHNOOD, B.; DE VIGAN, C.; GOFFINET, F.; LEROY, V. Prenatal screening and diagnosis of congenital toxoplasmosis: a review of safety issues and psychological consequences for women who undergo screening. *Prenatal Diagnosis*, v. 27, p. 395-403, 2007.

LIU, Q.; WEI F.; GAO S.; JIANG L.; LIAN H.; YUAN B.; YUAN Z.; XIA Z.; LIU B.; XU X.; ZHU, X-Q. *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women in China. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 103, p. 162-166, 2009.

LAGO, E. G.; DE CARVALHO, R. L.; JUNGBLUT, R.; DA SILVA, V. B.; FIORI, R. M. Screening for *Toxoplasma gondii* antibodies in 2,513 consecutive parturient women and evaluation of newborn infants at risk for congenital toxoplasmosis. *Scientia Medica*, v. 19, p. 27-34, 2009.

LONDRINA, 2005. Prefeitura do Município, Autarquia Municipal de Saúde, Conselho Municipal de Saúde. Disponível em: http://home.londrina.pr.gov.br/saude/relatorios_gestao/downloads/relatorio_gestao_2006.pdf acesso em 26 dez 2008.

LOPES, F. M. R.; MITSUKA-BREGANÓ, R.; GONÇALVES, D. D.; FREIRE, R. L.; KARIGYO, C. J. T.; WEDY, G. F.; MATSUO, T.; REICHE, E. M. V.; MORIMOTO, H. K.; CAPOBIANGO, J. D.; INOUE, I. T.; GARCIA, J. L.; NAVARRO, I. T. Factors associated with seropositivity for anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in pregnant women of Londrina, Paraná, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 104, p. 378-382, 2009.

MANDAI, O. N.; LOPES, F. M. R.; MITSUKA-BREGANÓ, R. Prevalência de anticorpos igG e igM anti-*Toxoplasma gondii* em gestantes atendidas nas unidades básicas de saúde do município de Londrina - Paraná, no período de 2003 e 2004. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 39, p. 247-249, 2007.

MEENKEN, C.; ASSIES, J.; NIEUWENHUIZEN, O VAN.; HOLWERDA-VAN DER MAAT, W. G.; VAN SCHOONEVELD, M. J.; DELLEMAN, W. J.; KINDS, G.; ROTHOVA, A. Long term ocular and neurological involvement in severe congenital toxoplasmosis. *British Journal of Ophthalmology*, v. 79, p. 581-4, 1995.

MONTOYA, J.G.; LIENSEFELD, O.; KINNEY, S.; PRESS, C.; REMINGTON, J. S. VIDAS test for avidity of *Toxoplasma gondii*-specific immunoglobulin G for confirmatory testing of pregnant women. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 40, p. 2504-2508, 2002.

NASH, J. Q.; CHISSEL, S.; JONES, J.; WARBURTON, F.; VERLANDER, N. Q. Risk factors for toxoplasmosis in pregnant women in Kent, United Kingdom. *Epidemiological Infection*, v. 133, p. 475-483, 2005.

NETO, E. C.; ANELE, E.; RUBIN, R.; BRITES, A.; SCHULTE, J.; BECKER, D.; TUUMINEN, T. High prevalence of congenital toxoplasmosis in Brazil estimated in a 3-year prospective neonatal screening study. *International Journal of Epidemiology*, v. 29, p. 941-947, 2000.

NÓBREGA, O. T.; KARNIKOWSKI, M. G. O. An estimation of the frequency of gestational toxoplasmosis in the Brazilian Federal District. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 38, p - 358-360, 2005.

PAWLOWSKI, Z. S.; GROMADECKA-SUTKIEWICZ, M.; SKOMMER, J.; PAUL, M.; ROKOSSOWSKI, H.; SUCHOCKA, E.; SCHANTZ, P. M. Impact of health education on knowledge and prevention behavior for congenital toxoplasmosis: the experience in Poznan, Poland. *Health Education Research*, v. 16, p. 493-502, 2001.

SABIN, A. B. Toxoplasmosis: recently recognized disease. *Advances in Pediatrics*, v. 1, p. 1-54, 1942.

SEGUNDO, G. R. S.; SILVA, D. A. O.; MINEO, J. R.; FERREIRA, M. S. Congenital toxoplasmosis in Uberlândia, MG, Brazil. *Journal of Tropical Pediatrics*, v. 50, p. 50-53, 2004.

SOUZA, O. E.; SANEZ, R. E.; FRENKEL, J. K. Toxoplasmosis in Panamá: a 10-years study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 38, p. 315-322, 1988.

SPALDING, S.M.; AMENDOEIRA, M. R. R.; KLEIN, C. H.; RIBEIRO, L. C. Serological screening and toxoplasmosis exposure factors among pregnant women in South of Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 38, p. 173-177, 2005.

TSUTSUI, V. S.; NAVARRO, I. T.; FREIRE, R. L.; FREITAS, J. C.; PRUDENCIO, L. B.; DELBEM, A. C. B.; MARANA, E. R. M. Soroepidemiologia e fatores associados à transmissão do *Toxoplasma gondii* em suínos do norte do Paraná. *Archives of Veterinary Science*, v. 8, p. 27-34, 2003.

VIDOTTO, O.; NAVARRO, I. T.; GIRALDI, N.; MITSUKA, R.; FREIRE, R. L. Estudos epidemiológicos da toxoplasmose em suínos da região de Londrina - PR. *Semina, Ciências Agrárias*, v. 11, p.53-59, 1990.

3.3 ARTIGO 3

Avaliação do Programa de Vigilância em Saúde da Toxoplasmose Gestacional e Congênita no Município de Londrina, Paraná

Regina Mitsuka-Breganó

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar o Programa de Vigilância em Saúde da Toxoplasmose Gestacional e Congênita no município de Londrina, PR. O programa é baseado na triagem sorológica com pesquisa de anticorpos das classes IgG e IgM anti-*Toxoplasma gondii*; monitoramento sorológico trimestral das gestantes soronegativas; orientação sobre as medidas de prevenção e acompanhamento clínico e laboratorial das gestantes e das crianças com toxoplasmose aguda suspeita ou confirmada. Foram analisados os prontuários de gestantes e crianças atendidas no serviço de referência para a toxoplasmose do município e o consumo de medicamentos específicos para o tratamento da toxoplasmose gestacional. Houve uma redução de 63,9% (36 para 13 gestantes) e 42,6% (21 para 12 crianças) no número de gestantes e crianças, atendidas no serviço de referência, respectivamente. Quanto aos medicamentos, houve uma redução no consumo de ácido fólico (62,3%) e sulfadiazina (67,4%) e um aumento no consumo de espiramicina (83,0%). Estes resultados demonstraram que o programa melhorou os encaminhamentos das gestantes e das crianças aos serviços de referência para a toxoplasmose com redução do número de gestantes e crianças submetidas a procedimentos invasivos e tratamentos desnecessários, bem como uma diminuição do número de consultas utilizadas para o atendimento de pacientes com toxoplasmose e, consequentemente, a liberação de vagas para o atendimento de pacientes com outras doenças. Desta forma, este programa poderá servir de modelo para o atendimento às gestantes e crianças na rede pública de saúde de outros municípios brasileiros.

Palavras-chaves: Toxoplasmose congênita. Programa de vigilância. Avaliação.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the program of Health Surveillance of Gestational and Congenital Toxoplasmosis in Londrina, Paraná State, Brazil. The program is based on serological screening for IgG and IgM anti-*Toxoplasma gondii* antibodies; quarterly serology monitoring of seronegative pregnant women; guidance on prevention measures and clinical

and laboratory monitoring of pregnant women and children with suspected or confirmed acute toxoplasmosis. We analyzed the medical records of pregnant women and children attended in the reference medical care for toxoplasmosis and consumption of specific drugs for the treatment of gestational toxoplasmosis. There was a reduction of 63.9% and 42.6%, respectively, in the pregnant women and children who attended the reference medical care, as well as a decrease in consumption of folic acid (62.3%) and sulfadiazine (67.4%), and an increase in consumption of spiramycin (83.0%). These results demonstrate that the proposed program has brought an improvement in referrals of pregnant women and children to serve as a reference for toxoplasmosis, which led to a reduction in the number of pregnant women and children who performed invasive procedures and unnecessary treatments. A decrease in number of queries used for the treatment of patients with toxoplasmosis with the release of vacancies for the care of patients with other diseases was also reached. Considering the positive results, this program can serve as a model for the public health from other municipalities.

Keywords: Congenital toxoplasmosis. Health surveillance. Evaluation.

1 INTRODUÇÃO

A toxoplasmose, uma zoonose causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, apresenta uma variabilidade quanto aos aspectos clínicos. Em indivíduo imunocompetente, geralmente, assume caráter benigno e com manifestações de pouca expressão clínica devido ao rápido desenvolvimento de imunidade humoral e celular. Já no paciente imunocomprometido pode manifestar-se como uma doença sistêmica severa, quando o parasita invade órgãos e tecidos.

A toxoplasmose congênita ocorre quando a mulher se infecta com o *T. gondii* pela primeira vez durante a gestação, apresentando uma parasitemia temporária e o desenvolvimento de lesões focais na placenta que atinge o feto (DUBEY, 1977). As crianças infectadas durante o período gestacional apresentam os sinais e sintomas clássicos da toxoplasmose congênita (hidrocefalia, coriorretinite, calcificação cerebral e retardo mental), conhecida como a Tétrade de Sabin (SABIN, 1941) ou podem nascer normais e desenvolver sequelas durante a infância ou, até mesmo, na fase adulta. A coriorretinite é a manifestação mais freqüente da toxoplasmose congênita e ocorre em até 80,0% das crianças que nascem com infecção subclínica (MEENKEN et al., 1995).

A prevalência de anticorpos séricos da classe IgG anti-*T. gondii* apresenta variações regionais, devido à diferenças climáticas e, sobretudo, culturais da população. Estudos realizados em diversas regiões do Brasil mostraram uma incidência de toxoplasmose congênita variou de 0,3 por 1.000 nascimentos a 8,0 por 1.000 nascimentos (MOZZATTO; PROCIANOY, 2003; NETO et al., 2000; SEGUNDO et al., 2004). Um estudo de coorte realizado com mulheres em idade fértil de Goiânia, GO, acompanhadas por seis a 12 meses, demonstrou uma taxa de soroconversão de 8,6% (AVELINO et al., 2003).

O diagnóstico precoce da infecção e o tratamento antiparasitário adequado da gestante demonstraram ser capazes de reduzir a gravidade das seqüelas da toxoplasmose no feto (FOULON; NAESSENS; DERDE, 1994; HOHLFELD et al., 1989). Considerando que, na maioria das vezes, a gestante não apresenta os sintomas da infecção, o diagnóstico se baseia em exames laboratoriais. Entretanto, a sorologia para o diagnóstico da toxoplasmose é complexa, de difícil interpretação, sendo necessário o conhecimento das limitações de cada técnica de detecção de anticorpos, a avaliação do perfil das classes de imunoglobulinas presentes e sua associação com a idade gestacional (JONES; LOPEZ; WILSON, 2003). Sem a interpretação correta dos resultados muitas gestantes são tratadas desnecessariamente e outras não são tratadas por falha ou ausência de diagnóstico. Ambas as situações podem ser danosas tanto para mãe quanto para o feto (REMINGTON et al., 2006).

As estratégias de prevenção da toxoplasmose não são uniformes entre os vários países nem em um mesmo país. Aqueles com alta incidência da infecção implantaram programas de triagem pré-natal com monitoramento sorológico mensal das gestantes soronegativas, como no caso da França (THULLIEZ, 1992), ou trimestral, como na Áustria (ASPOCK; POLLAK, 1992) e Eslovênia (LOGAR et al., 2002). No entanto, países com baixa prevalência têm adotado a triagem neonatal como a Dinamarca (LEBECH et al., 1999) e a Polônia (PAUL et al., 2000) ou apenas práticas educativas como no Reino Unido (GILBERT; PECKHAM, 2002). Outros países, como os EUA, não adotam nenhum programa de triagem universal para a toxoplasmose (BOYER et al., 2005).

No Brasil, a prevalência da toxoplasmose é alta e a triagem pré-natal é sugerida como política pública não obrigatória, sendo oferecida gratuitamente em alguns estados como no Mato Grosso do Sul (FIGUEIRO-FILHO et al., 2007) e Minas Gerais (CARELLOS, ANDRADE, AGUIAR, 2008) e nas cidades de Curitiba, Paraná (CURITIBA, 2004) e Porto Alegre, Rio Grande do Sul (LAGO et al., 2007). No Mato Grosso do Sul, o programa de triagem pré-natal se baseia em um único teste realizado na primeira consulta do pré-natal e não há o monitoramento sorológico das mulheres inicialmente negativas; o mesmo

procedimento foi implantado em Goiás (GIFFONI, 2007). Em Minas Gerais o programa inclui uma nova sorologia no terceiro trimestre de gestação (CARELLOS, ANDRADE, AGUIAR, 2008) e em Porto Alegre e em Curitiba a repetição da sorologia em gestantes soronegativas é trimestral.

Em estudo de coorte histórica realizado em gestantes atendidas nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) de Londrina, Paraná, no período de janeiro a novembro de 2004, no qual foram avaliadas 4858 gestantes, verificou-se que dentre as 120 gestantes IgM anti-*T. gondii* reagentes, 87 (72,5%) não realizaram exames confirmatórios, sendo que 7 (5,9%) foram tratadas e 80 (66,6%) não foram tratadas; das 33 gestantes que realizaram o teste de avidéz de IgG, uma (0,8%) apresentou baixa avidéz de IgG, porém não foi tratada e 32 (26,7%) apresentaram alta avidéz de IgG sendo que, 15(12,5%) foram tratadas e 17(14,2%) não foram tratadas. O tempo médio entre a realização dos dois exames (triagem e confirmatório) foi de 9,8 semanas. Estes resultados evidenciaram a necessidade da implantação de protocolos clínicos a fim de melhorar o diagnóstico laboratorial e o tratamento correto das gestantes com toxoplasmose (MARGONATO et al., 2007).

Diante deste cenário local, o objetivo do presente trabalho foi avaliar o Programa de Vigilância em Saúde da Toxoplasmose Congênita implantado na rede pública de saúde do município de Londrina, Paraná.

2 METODOLOGIA

O programa foi elaborado considerando o modelo proposto pelo grupo de estudo do Ministério da Saúde (Manual Integrado de Vigilância Epidemiológica e Controle da Toxoplasmose Gestacional/Congênita – versão preliminar, 2006) para uma população atendida pelo Sistema Único de Saúde (SUS). O programa foi adaptado de acordo com as características do serviço de saúde municipal, e testado e validado nas UBSs, no período de maio de 2006 a abril de 2008. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina sob o número 047/05 (Anexo B).

2.1 Características do Município

O município de Londrina localiza-se na região Norte do estado do Paraná, com população de, aproximadamente, 497.833 habitantes e 6.872 nascidos vivos no ano de 2007 (IBGE, 2007). De acordo com o Relatório de Gestão 2005, da Autarquia Municipal de Saúde

de Londrina, cerca de 5.000 gestantes realizam o pré-natal nas UBSs anualmente (LONDRINA, 2005). O município possui 52 UBS sendo 39 na zona urbana e 13 na zona rural.

2.2 Definição dos Protocolos de Diagnóstico, Tratamento e Condutas para a Toxoplasmose Gestacional e Congênita

A primeira fase do projeto foi iniciada em 2005 com a formação do grupo de especialistas constituído por profissionais da Universidade Estadual de Londrina (UEL) e da Secretaria de Saúde do município. Recebeu apoio do Ministério da Saúde e da Secretaria de Saúde do Estado do Paraná. Nesta fase, foram definidos os protocolos de diagnóstico, tratamento e condutas nas gestantes e nas crianças (LIESENFELD et al., 2001; REMINGTON et al., 2006) e o fluxograma das ações do programa de vigilância da toxoplasmose baseados nas características dos serviços de saúde disponíveis no município (Apêndices A, B e C).

2.3 Ações do Programa

As principais ações propostas foram: (1) triagem sorológica com pesquisa de anticorpos das classes IgG e IgM anti-*T. gondii* na primeira consulta de pré-natal; (2) monitoramento sorológico trimestral das gestantes soronegativas; (3) orientação sobre as medidas de prevenção e (4) acompanhamento clínico e laboratorial das gestantes e das crianças com toxoplasmose aguda suspeita ou confirmada.

2.4 Implantação do Programa no Município de Londrina

A implantação do Programa foi realizada em quatro etapas:

1. Definição dos exames de triagem pela pesquisa de anticorpos das classes IgG e IgM anti-*T. gondii* utilizando a técnica de quimioluminescência (LIAISON[®], DiaSorin, Salluggia, Italy) realizados no Laboratório Central do município de Londrina (CENTROLAB) e confirmatórios (teste de avidéz de IgG por quimioluminescência (LIAISON[®], DiaSorin, Salluggia, Italy) realizado no Laboratório de Análise Clínicas do Hospital Universitário/UEL (LAC); definição do ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia de Alto Risco e de Infectopediatria do Hospital Universitário/UEL (HU/UEL) como os serviços de referência

para o atendimento as gestantes e crianças com toxoplasmose; definição da notificação compulsória e investigação dos casos; definição da liberação de medicamentos pela Farmácia Central do município de Londrina - CENTROFARMA;

2. Realização de oficinas de capacitação para os profissionais da rede pública da saúde (médicos, enfermeiros, bioquímicos e agentes comunitários de saúde) - foram realizadas oito oficinas de capacitação com duas horas e 30 minutos de duração, onde foram abordados os aspectos do ciclo de vida do parasito, com ênfase nas formas de transmissão e prevenção, o diagnóstico laboratorial e sobre as ações do Programa a ser implantado;

3. Implantação do programa nas UBSs do município;

4. Aplicação do questionário epidemiológico em uma amostra de gestantes.

2.5 Avaliação do Programa

A avaliação do programa foi realizada por meio de três indicadores:

- Gestantes atendidas no serviço de referência - número de gestantes que realizaram sorologia para toxoplasmose, realizado pelo Setor de Informática e Setor de Estatística (SAME) do HU/UEL;
- Crianças atendidas no serviço de referência - número de crianças, nascidas no período de maio de 2005 a abril de 2008, que realizaram sorologia para toxoplasmose, também realizado pelo SAME do HU/UEL;
- Consumo dos medicamentos – consumo de espiramicina, sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico pelas gestantes atendidas na rede básica de saúde, este levantamento foi realizado pelo CENTROFARMA.

Os levantamentos foram divididos em três períodos:

- 1º período - de maio de 2005 a abril de 2006 – que corresponde aos doze meses antes da implantação do programa;
- 2º período - maio de 2006 a abril de 2007 – que corresponde aos doze meses durante a implantação do projeto piloto;
- 3º período - maio de 2007 a abril de 2008 – que corresponde o período de doze meses após a implantação do programa em todas as UBSs.

3 RESULTADOS

Do total de, aproximadamente 15.000 gestantes atendidas nas UBSs nos três anos de estudo, 69 gestantes e 54 crianças com toxoplasmose aguda suspeita ou confirmada foram encaminhadas para acompanhamento nos serviços de referência (Tabela 1).

A idade das gestantes variou de 14 a 38 anos, com média de 23,7 anos. A idade gestacional na primeira consulta no serviço de referência variou de 8 a 39 semanas, com média de 21,6 semanas e o número de consultas variou de 1 a 14, com média de 6,3 (Tabela 2).

Tabela 1 - Levantamento dos prontuários de gestantes e crianças atendidas nos Ambulatórios de Ginecologia e Obstetrícia de Alto Risco e de Infectopediatria do HU/UEL com toxoplasmose aguda suspeita ou confirmada e consumo de medicamentos para o tratamento da toxoplasmose gestacional em Londrina, PR.

Indicadores	1º período^a maio/2005 a abril/2006	2º período^b maio/2006 a abril/2007	3º período^c maio/2007 a abril/2008	Total	%^d de variação dos indicadores
Número de gestantes atendidas	36	20	13	69	- 64,0
Número de crianças atendidas	21	21	12	54	- 43,0
Número de consultas utilizadas pelas gestantes	215	124	80	419	- 63,0
Número de consultas utilizadas pelas crianças	68	58	39	165	- 43,0
Consumo de espiramicina ^e	14.242	11.196	26.130	51.568	+ 83,0
Consumo de sulfadiazina ^e	9.920	19.640	3.230	32.790	- 67,0
Consumo de pirimetamina ^e	3.690	7.630	3.900	48.010	+ 6,0
Consumo de ácido folínico ^e	11.170	13.354	4.210	28.734	- 62,0

a - 12 meses antes da implantação; b - 12 meses durante a implantação; c - 12 meses após a implantação do Programa de Vigilância em Saúde da Toxoplasmose Gestacional e Congênita; d - redução (-) ou aumento (+) dos indicadores no terceiro período em relação ao primeiro; e - em número de comprimidos.

Tabela 2 - Idade da gestante, idade gestacional na primeira consulta e número de consultas das gestantes atendidas no Ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia de Alto Risco do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina, PR, com suspeita de toxoplasmose gestacional no período de maio de 2005 a abril de 2008.

Período	Idade (anos)	Idade gestacional (semanas) na 1ª consulta	Número de consultas
	mínima – máxima (media)	mínima – máxima (media)	mínimo – máximo (media)
maio/2005 a abril/2006	14 – 38 (22,9)	9 – 36 (22,3)	2 – 11 (6,2)
maio/2006 a abril/2007	14 – 38 (24,6)	13 – 36 (21,0)	1 – 14 (6,6)
maio/2007 a abril/2008	16 – 37 (24,3)	8 – 39 (20,7)	2 – 11 (6,2)
Total	14 – 38 (23,7)	8 – 39 (21,6)	1 – 14 (6,3)

As condutas adotadas para com as gestantes atendidas em cada período do programa estão apresentadas na Tabela 3. Nesta avaliação verificou-se que das 36 gestantes atendidas no primeiro período de avaliação (antes da implantação do programa), 17 (47,2%) foram tratadas até o parto sendo que destas, cinco (29,4%) tinham o diagnóstico de toxoplasmose aguda excluído; outras 17 (47,2%) tiveram o diagnóstico de toxoplasmose aguda excluído e suspenderam o tratamento e em duas (5,5%) o prontuário estava incompleto e não continha informações sobre o tratamento. No segundo período do programa (durante a implantação das ações), das 20 gestantes atendidas, apenas sete (35,0%) gestantes foram tratadas e duas destas apresentavam diagnóstico de toxoplasmose excluído. No terceiro período do programa (após implantação), das 13 gestantes avaliadas, 11 (84,6%) tiveram o diagnóstico de toxoplasmose excluído e apenas duas (15,4%) gestantes foram tratadas até o parto.

Tabela 3 - Conduta tomada para com as gestantes atendidas no Ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia de Alto Risco do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina, PR, com suspeita de toxoplasmose gestacional, no período de maio de 2005 a abril de 2008.

Conduta	1º período n (%)	2º período n (%)	3º período n (%)	Total
Tratada com espiramicina até o parto	5 (13,9)	4 (20,0)	2 (15,4)	11
Tratada com esquema tríplice ^a , substituído por espiramicina no último mês gestação	7 (19,4)	1 (5,0)	0 (0,0)	8
Excluído diagnóstico de toxoplasmose gestacional, mas continuou tratamento até o parto	5 (13,9)	2 (10,0)	0 (0,0)	7
Excluído diagnóstico de toxoplasmose gestacional e suspendeu o tratamento	17 (47,2)	12 (60,0)	11 (84,6)	40
Aborto	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	1
Prontuário médico sem informações	2 (5,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
Total	36	20	13	69

a - esquema tríplice: associação de sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico

Das 54 crianças atendidas no serviço de referência, a infecção congênita pelo *T. gondii* foi confirmada em apenas duas (3,7%), sendo uma no primeiro período de avaliação e outra no terceiro período. Entre as crianças com diagnóstico de toxoplasmose descartado o número de consultas até a alta ambulatorial variou de um a seis, com média de 3,2.

O levantamento do consumo de medicamentos para tratamento da toxoplasmose nas gestantes mostrou que houve um aumento no consumo de espiramicina no último período do programa; porém, o consumo da sulfadiazina e do ácido folínico diminuiu comparando-se o último período com o primeiro. Com relação à pirimetamina, o consumo foi semelhante entre o primeiro e o último período avaliado (Tabela 1).

4 DISCUSSÃO

O serviço público de saúde do município de Londrina já oferecia tanto a triagem sorológica para a pesquisa de anticorpos das classes IgG e IgM anti-*T. gondii* assim, como os medicamentos para o tratamento da toxoplasmose. Porém, os exames não eram realizados de

forma sistematizada, ficando na dependência da solicitação por parte dos médicos responsáveis pelo atendimento do pré-natal nas UBSs. As gestantes soronegativas não recebiam orientações sobre as medidas de prevenção e não repetiam a sorologia.

Os resultados obtidos com o levantamento dos prontuários das gestantes demonstraram que houve uma redução de 63,9% no número de gestantes encaminhadas ao serviço de referência após a implantação do programa. Parte desta redução se deve à melhora no diagnóstico laboratorial, pois antes do programa, todas as gestantes que apresentavam IgM reagente anti-*T. gondii* eram encaminhadas para o serviço de referência. Com a definição dos protocolos, a confirmação do diagnóstico das gestantes, no primeiro trimestre de gestação, com reatividade para IgM anti-*T. gondii*, passou a ser realizado, rotineiramente, por meio do teste de avidéz de IgG.

Como consequência da diminuição do número de gestantes houve também, uma redução de 62,8% no número de consultas utilizadas para o atendimento a estas pacientes, o que possibilitou uma melhora no serviço de referência, com a liberação de vagas para pacientes com outras doenças de alto risco.

Outro aspecto importante a ser considerado após a implantação do programa foi a conduta adotada para com estas pacientes, com diminuição do número de gestantes submetidas ao tratamento, provavelmente devido à definição e padronização dos procedimentos que possibilitaram ao médico especialista maior segurança para a tomada de decisões. Antes da implantação do programa, algumas gestantes, mesmo com o diagnóstico de toxoplasmose aguda excluído, continuaram com o tratamento, o que não ocorreu após a implantação do programa. Este resultado é importante considerando que o tratamento pode acarretar sérios danos à mãe e ao feto (REMINGTON et al., 2006). Khoshnood et al. (2007) afirma ainda que resultados falso-positivos de infecção aguda materna impõem uma carga psicológica aos pais, durante e após a gestação, até que a infecção congênita possa ser definitivamente excluída.

Houve também diminuição no número de crianças atendidas no ambulatório de referência. Foram atendidas 21 crianças no primeiro e segundo período de estudo e apenas 12 no terceiro período. A redução do número de consultas neste ambulatório foi de 42,6%. Como até 2007, uma parte das crianças era atendida pelo Consórcio Intermunicipal do Médio Paranapanema (CISMEPAR), por falta de um arquivamento sistematizado dos prontuários, não foi possível realizar o levantamento dessas crianças assim, possivelmente, o número de crianças atendidas no primeiro período deva ser maior. Como todas as crianças nascidas de mães com toxoplasmose aguda, suspeita ou confirmada, devem ser avaliadas (BESSIÈRES et

al., 2001), o diagnóstico seguro de exclusão da infecção materna evita que a criança seja submetida a procedimentos de diagnóstico e tratamento muitas vezes invasivos e danosos à saúde do bebê (KHOSHNOOD et al., 2007; REMINGTON et al., 2006).

O aumento no consumo de espiramicina, no terceiro período de estudo, ocorreu devido ao aumento do número de gestantes submetidas à triagem sorológica após a implantação do programa, pois as gestantes em investigação (com IgM reagente) utilizam a espiramicina até o diagnóstico confirmatório. Já o consumo de sulfadiazina e do ácido fólico diminuíram no último período do estudo. Esses dados já eram esperados, pois esses medicamentos fazem parte do esquema tríplice administrado apenas às gestantes que estão em acompanhamento no serviço de referência (MONTROYA; ROSSO, 2005).

Embora pouco valorizada, a efetiva prevenção da toxoplasmose congênita consiste na prevenção da infecção durante a gestação (COOK et al., 2000) que pode ser alcançada por meio de boas práticas higiênico-dietéticas. Um estudo realizado na Bélgica demonstrou que a educação em saúde foi associada a uma redução de 63,0% de soroconversão materna (FOULON; NAESSENS; DERDE, 1994). Na Polônia, observou-se que o conhecimento sobre os fatores de risco de infecção pelo *T. gondii* quase dobrou em quatro anos de educação em saúde (PAUL et al 2000). Os programas de educação são considerados uma intervenção poderosa devido ao seu baixo risco e custo e porque a gestante está motivada a proteger a saúde do seu bebê (ELSHEIKHA, 2008).

Para a implantação do programa apresentado neste estudo, foram realizadas as oficinas de capacitação para os médicos, enfermeiros e agentes de saúde que, juntamente com o preenchimento do questionário epidemiológico aplicado às gestantes, foram essenciais para estabelecer uma rotina de orientação às gestantes, uma vez que, no momento do preenchimento do questionário, que continha questões relacionadas aos fatores de risco de infecção pelo *T. gondii*, os profissionais já realizavam a orientação sobre as medidas de prevenção.

Outro fator que deve ser considerado é a eficácia dos diversos meios de informação, mídia impressa, revistas e meios de comunicação em massa como rádio e televisão. Vários autores apontam que as orientações realizadas pessoalmente pelos profissionais de saúde são mais eficazes e que as orientações impressas são insuficientes para a mudança de comportamento de risco para a toxoplasmose (CONYN-VAN SPAEDONCK; VAN KNAPEN, 1992; JONES et al., 2003; PAWLOWSKI et al., 2001). Esses estudos demonstram a importância das oficinas de capacitação para os profissionais da saúde, para que estes estejam preparados para passar informações corretas às pacientes. A utilização de outros

meios multimídia (como vídeos, revistas, rádio e televisão) podem ser complementares (GOLLUB et al., 2008; PAWLOWSKI et al., 2001).

A análise dos dados coletados pelo questionário permitiu conhecer os aspectos epidemiológicos da toxoplasmose no município de Londrina. A importância de associar a pesquisa científica com a implantação de um programa de saúde é que o preenchimento do questionário e o acompanhamento dos casos possibilitam conhecer os aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais da infecção característicos de cada região. Esses dados são importantes para a definição de estratégias de controle da doença e reformulação do programa de vigilância (MITSUKA-BREGANÓ, dados não publicados).

Durante os três períodos estudados foram identificados apenas dois casos de toxoplasmose congênita. Um caso ocorreu no primeiro período de avaliação e outro no terceiro período do programa, em que a toxoplasmose materna não foi diagnosticada precocemente e, portanto não realizou o tratamento específico. No último caso, a criança nasceu prematura e apresentava lesão cicatricial por toxoplasmose no olho esquerdo, demonstrando que a infecção congênita está presente no nosso meio e que medidas de prevenção, diagnóstico e tratamento precoce são muito importantes para a diminuição da incidência desta grave infecção (CARELLOS, ANDRADE, AGUIAR, 2008; LAGO et al., 2007).

Além disso, dados recentes reforçam a importância de se implantar um programa de triagem materna visto que o *T. gondii* causa doença ocular mais grave no Brasil do que na Europa, provavelmente devido à predominância de genótipos mais virulentos do parasita no Brasil, que são raramente encontrados na Europa (GILBERT et al., 2008).

O estabelecimento de dois protocolos diferenciados para cada fase da gestação, um para gestantes que iniciam o pré-natal no primeiro trimestre de gestação (Apêndice A) e outro para as que iniciam no segundo ou terceiro trimestre (Apêndice B) facilitou a interpretação dos resultados dos exames laboratoriais e, conseqüentemente, a definição de uma conduta adequada, visto que muitas gestantes iniciam o pré-natal em idade gestacional avançada (CARELLOS; ANDRADE; AGUIAR, 2008; SPALDING et al., 2003) quando o teste de avidéz não pode mais ser utilizado para descartar infecção aguda na gestação (REMINGTON et al., 2006).

Países como a França e a Áustria, onde a sorologia para o diagnóstico da toxoplasmose é obrigatória para todas as gestantes, só iniciam o tratamento com esquema tríplice quando a pesquisa do *T. gondii* no líquido amniótico, por reação em cadeia da polimerase (PCR), for positiva (GILBERT; GRAS, 2003). Em nosso país, ainda não existe

reagentes padronizados e disponíveis comercialmente para a realização da PCR para *T. gondii*, e como a sensibilidade varia de 42,0 a 97,4% e a especificidade de 87,0 a 100,0% (BESSIÈRES et al., 2002; CASTRO et al., 2001; FILISETTI et al., 2003; HOHLFELD et al., 1994), este método não pode ser indicado para o diagnóstico da toxoplasmose fetal. Deste modo, nos casos de toxoplasmose materna aguda, foi adotado como protocolo de tratamento, o esquema tríplice a partir da 18ª semana de gestação, independente do diagnóstico de acometimento fetal como recomendado por Remington et al. (2006).

A implantação do programa de triagem pré-natal da toxoplasmose no serviço público de saúde de Londrina, semelhante aos países de alta prevalência, como a Áustria e França, demonstrou resultados satisfatórios no manejo desta importante zoonose. Da mesma forma, a inclusão da toxoplasmose no Programa de Triagem Neonatal, complementar a triagem pré-natal de rotina, aumentaria as chances de diagnosticar os casos de toxoplasmose congênita, principalmente nos casos de mulheres que não fazem o pré-natal regularmente e nas gestantes que adquirem a primoinfecção após a realização da última sorologia, fase em que a taxa de transmissão fetal é maior (LAGO et al., 2007; NETO et al., 2004).

As ações do programa proposto permitiram estabelecer uma nova política de atenção básica à saúde, mais especificamente na vigilância em saúde, com a integração, a participação e co-responsabilização das ações pelos diferentes setores que atuam na saúde, ou seja, interinstitucional, como secretarias de saúde, hospitais universitários e universidades atendendo a política de atenção básica à saúde preconizada pelo SUS.

5 CONCLUSÕES

Com a implantação do Programa de Vigilância em Saúde da Toxoplasmose Gestacional e Congênita no Município de Londrina, Paraná, verificou-se uma melhora nos encaminhamentos das gestantes e das crianças ao serviço de referência para a toxoplasmose, reduziu o número de gestantes e crianças submetidas a procedimentos invasivos e tratamentos desnecessários, bem como uma diminuição do número de consultas utilizadas para o atendimento de pacientes com toxoplasmose e, conseqüentemente, a liberação de vagas para o atendimento de pacientes com outras doenças.

Os algoritmos propostos para o diagnóstico, tratamento e condutas foram capazes de definir os casos e de orientar a conduta a ser adotada para cada paciente, tanto para as gestantes quanto para as crianças atendidas na rede pública de saúde.

Considerando os resultados positivos obtidos, este programa poderá servir de modelo para a implantação do atendimento às gestantes e crianças na rede pública de saúde de outros municípios brasileiros.

REFERÊNCIAS

- ASPOCK, H.; POLLAK, A. Prevention of prenatal toxoplasmosis by serological screening of pregnant women in Austria. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, v. 84, Suppl., p. 32-77, 1992.
- AVELINO, M. M.; CAMPOS JR., D.; PARADA, J. C. B.; CASTRO, A. M. Pregnancy as a risk factor for acute toxoplasmosis seroconversion. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 108, p. 19-24, 2003.
- BESSIÈRES, M. H.; A. BERREBIB, M. ROLLANDC, M.C. BLOOMC, C. ROQUESA, S. CASSAINGA, A A C. COURJAULT, J.-P. SÉGUÉLA. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in a cohort of 165 women infected during pregnancy and influence of in utero treatment on the results of neonatal tests. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 94, p. 37-45, 2001.
- BESSIÈRES, M. H.; CASSAING, S.; BERREBI, A.; SÉGUÉLA, J. P. Apport dès techniques de biologie moléculaire dans lê diagnostic prénatal de la toxoplasmose congénitale. *Immuno Analyse & Biologie Spécialisée*, v. 17, p. 358-362, 2002.
- BOYER, K. M.; HOLFELS, E.; ROIZEN, N.; SWISHER, C.; MACK, D.; REMINGTON, J.; WITHERS, S.; MEIER, P.; MCLEOD, R.; THE TOXOPLASMOSIS STUDY GROUP. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 192, p. 564-571, 2005.
- CARELLOS, E. V. M.; ANDRADE, G. M. Q.; AGUIAR, R. A. L. P. Evaluation of prenatal screening for toxoplasmosis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil: a cross-sectional study of postpartum women in two maternity hospitals. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 24, p. 391-401, 2008.
- CASTRO, F. C.; CASTRO, M. J. B. V.; CABRAL, A. C. V.; FILHO, G. B.; VITOR, R. W. A.; LANA, A. M. A., ANDRADE, G. M. Q. Comparação dos métodos para diagnóstico da toxoplasmose congênita. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 23, p. 277-282, 2001.
- CONYN-VAN SPAEDONCK, M. A.; VAN KNAPEN, F. Choices in preventive strategies: experience with the prevention of congenital toxoplasmosis in The Netherlands. *Scandinavian Journal of Infection Diseases*, v. 84, p. 51-58, 1992.
- COOK, A. J. C.; GILBERT, R. E., BUFFOLANO, W.; ZUFFEREY, J.; PETERSEN, E.; JENUM, P. A.; FOULON, W.; SEMPRINI, A. E.; DUNN, D. T.; HOLLIMAN, R. Sources of

Toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. *British Medical Journal*, v. 321, p. 142-147, 2000.

CURITIBA. SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE. PROGRAMA MÃE CURITIBANA. Curitiba, PR, 2004. 97p.

DUBEY, J.P. *Toxoplasma, Hammondia, Besnoitia, Sarcocystis* and others tissue cyst-forming coccidia of man and animals. In: KREIER, J.P. Parasitic Protozoa. New York; Academic Press. v. 3, p. 101, 1977.

ELSHEIKHA, H. M. Congenital toxoplasmosis: Priorities for further health promotion action. *Journal of the Royal Institute of Public Health*, v. 122, p. 335-338, 2008.

FIGUEIRO-FILHO, E. A.; SENEFONTE, F. R.; LOPES, A. H. A.; MORAIS, O. O.; SOUZA JÚNIOR, V. G.; MAIA, T. L.; DUARTE, G. Frequency of HIV-1, rubella, syphilis, toxoplasmosis, cytomegalovirus, simple herpes virus, hepatitis B, hepatitis C, Chagas disease and HTLV I/II infection in pregnant women of State of Mato Grosso do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 40, p. 181-187, 2007.

FILISSETTI, D.; GORCIL, M.; PERNOT-MARINO, E.; VILLARD, O. Diagnosis of congenital toxoplasmosis: Comparison of targets for detection of *Toxoplasma gondii* by PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 41, p. 4826-4828, 2003.

FOULON, W.; NAESSENS, A.; DERDE, M. P. Evaluation of the possibilities for preventing congenital toxoplasmosis. *American Journal of Perinatology*, v. 11, p. 57-62, 1994.

GIFFONI, A. A. *Toxoplasmose em gestantes: Abordagem epidemiológica nos postos de saúde da rede pública da cidade de rio Verde, Goiás*. 2007. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade de Brasília, 74p.

GILBERT, R. E.; FREEMAN, K.; LAGO, E. G.; BAHIA-OLIVEIRA, L. M.G.; TAN, H. K.; WALLON, M.; BUFFOLANO, W.; STANFORD, M. R.; PETERSEN, E.; AND FOR THE EUROPEAN MULTICENTRE STUDY ON CONGENITAL TOXOPLASMOSIS (EMSCOT). Ocular Sequelae of Congenital Toxoplasmosis in Brazil Compared with Europe. *Neglected Tropical Diseases*, v. 2, p. 1-7, 2008.

GILBERT, R.; GRAS, L. European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG - An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, v. 110, p. 112-120, 2003.

GILBERT, R. E.; PECKHAM, C. S. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? *Journal of Medical Screening*, v. 9, p. 135-141, 2002.

GOLLUB, E. L., LEROY, V.; GILBERT, R.; CHÊNE, G.; WALLON, M.; EUROPEAN TOXOPREVENTION STUDY GROUP (EUROTOXO). Effectiveness of health education on Toxoplasma-related knowledge, behaviour, and risk of seroconversion in pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 136, p. 137-145, 2008.

HOHLFELD, P.; DAFFOS, F.; THULLIEZ, P.; AUFRANT, C.; COUVREUR, J.; MACALEESE, J.; DESCOMBEY, D.; FORESTIER, F. Fetal toxoplasmosis outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *Journal of Pediatrics*, v. 95, p. 11-20, 1989.

HOHLFELD, P.; DAFFOS, F.; COSTA, J. M.; THULLIEZ, P.; FORESTIER, F. VIDAUD, M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. *New England Journal of Medicine*, v. 331, p. 695-699, 1994.

IBGE, 2007. Cidades@. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>. Acesso em 26 dez 2008.

JONES, J. L.; OGUNMODEDE, F.; SCHEFTEL, J.; KIRKLAND, E.; LOPEZ, A.; SCHULKIN, J.; LYNFIELD, R. Toxoplasmosis-related knowledge and practices among pregnant women in the United States. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, v. 11, p. 139-145, 2003.

JONES, J. L.; LOPEZ, A.; WILSON, M. Congenital Toxoplasmosis. *American Family Physician*, v. 67, p. 2131-2138, 2003.

KHOSHNOOD, B.; DE VIGAN, C.; GOFFINET, F.; LEROY, V. Prenatal screening and diagnosis of congenital toxoplasmosis: a review of safety issues and psychological consequences for women who undergo screening. *Prenatal Diagnosis*, v. 27, p. 395-403, 2007.

LAGO, E. G.; NETO, E. C.; MELAMED, J.; RUCKS, A. P.; PRESOTTO, C.; COELHO, J. C.; PARISE, C.; VARGAS, P. R.; GOLDBECK, A. S.; FIORI, R. M. Congenital toxoplasmosis: late pregnancy infections detected by neonatal screening and maternal serological testing at delivery. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, v. 21, p. 525-531, 2007.

LEBECH, M.; ANDERSEN, O.; CHRISTENSEN, N. C.; HERTEL, J.; NIELSEN, H. E.; PEITERSEN, B.; RECHNITZER, C.; LARSEN, S. O.; NØRGAARD-PEDERSEN, B.; PETERSEN, E. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group. *Lancet*, v. 353, p. 1834-1837, 1999.

LIESENFELD, O.; MONTOYA, J. G.; TATHINENI, N. J.; DAVIS, M.; BROWN, B. W. JR. ; COBB, K. L. ; PARSONNET, J.; REMINGTON, J. S. Confirmatory serologic testing for acute toxoplasmosis and rate of induced abortions among women reported to have positive Toxoplasma immunoglobulin M antibody titers. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 184, p. 140-145, 2001.

LOGAR, J.; PETROVEC, M.; NOVAK-ANTOLIC, Z.; PREMUR-SRSEN, T.; CIZMAN, M.; ARNEZ, M.; KRAUT, A. Prevention of congenital toxoplasmosis in Slovenia by serological screening of pregnant woman. *Scandinavian Journal of Infection Diseases*, v. 34, p. 201-204, 2002.

LONDRINA, 2005. Prefeitura do Município, Autarquia Municipal de Saúde, Conselho Municipal de Saúde. Disponível em: http://home.londrina.pr.gov.br/saude/relatorios_gestao/

downloads/relatório_gestao_2006.pdf. Acesso em 26 dez 2008.

MARGONATO, F. B.; SILVA, A. M. R.; SOARES, D. A.; PETRIS, A. J. Toxoplasmose na gestação: diagnóstico, tratamento e importância de protocolo clínico. *Revista Brasileira de Saúde Materno-Infantil*, v. 7, p. 381-386, 2007.

MEENKEN, C.; ASSIES, J.; NIEUWENHUIZEN, O VAN.; HOLWERDA-VAN DER MAAT, W. G.; VAN SCHOONEVELD, M. J.; DELLEMAN, W. J.; KINDS, G.; ROTHOVA, A. Long term ocular and neurological involvement in severe congenital toxoplasmosis. *British Journal of Ophthalmology*, v. 79, p. 581-4, 1995.

MONTOYA, J.; ROSSO, F. Diagnosis and Management of Toxoplasmosis *Clinics in Perinatology*, v. 32, p. 705-726, 2005.

MOZZATTO, L.; PROCIANOY, R. S. Incidence of congenital Toxoplasmosis in Southern Brazil: a prospective study. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 45, p. 147-151, 2003.

NETO, E. C.; ANELE, E.; RUBIN, R.; BRITES, A.; SCHULTE, J.; BECKER, D.; TUUMINEN, T. High prevalence of congenital toxoplasmosis in Brazil estimated in a 3-year prospective neonatal screening study. *International Journal of Epidemiology*, v. 29, p. 941-947, 2000.

NETO, E. C.; RUBIN, R.; SCHULTE J.; GIUGLIANI, R. Newborn screening for congenital infectious diseases. *Emerging Infectious Diseases*, v. 10, p. 1068-1073, 2004.

PAUL, M.; PETERSEN, E.; PAWLOWSKI, Z. S.; SZCZAPA, J. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in the Poznan region of Poland by analysis of *Toxoplasma gondii*-specific IgM antibodies eluted from filter paper blood spots. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 19, p. 30-36, 2000.

PAWLOWSKI, Z. S.; GROMADECKA-SUTKIEWICZ, M.; SKOMMER, J.; PAUL, M.; ROKOSSOWSKI, H.; SUCHOCKA, E.; SCHANTZ, P. M. Impact of health education on knowledge and prevention behavior for congenital toxoplasmosis: the experience in Poznan, Poland. *Health Education Research*, v. 16, p. 493-502, 2001.

SABIN, A. B. Toxoplasmosis: recently recognized disease. *Advances in Pediatrics*, v. 1, p. 1-54, 1942.

SEGUNDO, G. R. S.; SILVA, D. A. O.; MINEO, J. R.; FERREIRA, M. S. Congenital toxoplasmosis in Uberlândia, MG, Brazil. *Journal of Tropical Pediatrics*, v. 50, p. 50-53, 2004.

SPALDING, S. M.; AMENDOEIRA, M. R. R.; RIBEIRO, L. C.; SILVEIRA, C.; GARCIA, A. P.; CAMILLO-COURA, L. Estudo prospectivo de gestantes e seus bebês com risco de transmissão de toxoplasmose congênita em município do Rio Grande do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 36, p. 483-491, 2003.

REMYNTO, J. S.; MCLEOD, R.; THULLIEZ, P.; DESMONTS, G. Toxoplasmosis. In: Remington & Klein, Wilson & Baker; *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 6^a. ed. Ed. Elsevier Saunders, Philadelphia - USA; 2006; chap. 31, p. 947-1091.

THULLIEZ, P. Screening programme for congenital toxoplasmosis in France. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, v. 84, Suppl., p. 43-45, 1992.

4 CONCLUSÕES

O modelo de Programa de Vigilância em Saúde da Toxoplasmose Gestacional e Congênita implantado no município de Londrina, Paraná, engloba as medidas de prevenção primária, secundária e terciária da toxoplasmose congênita, com a triagem sorológica materna na primeira consulta do pré-natal (pesquisa de anticorpos IgG e IgM anti-*T. gondii*); monitoramento sorológico trimestral e orientação sobre as medidas preventivas da toxoplasmose nas gestantes inicialmente soronegativas e acompanhamento das crianças filhas de mãe com toxoplasmose aguda suspeita ou confirmada.

Os algoritmos propostos para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento foram capazes de definir os casos e de orientar a conduta a ser adotada para cada paciente, tanto para as gestantes quanto para as crianças atendidas na rede pública de saúde.

Foram definidas quatro etapas para a implantação do programa: (1) definição dos exames sorológicos, ambulatoriais de referência, notificação e liberação de medicamentos; (2) oficinas de capacitação; (3) implantação nas UBSs e (4) avaliação do programa.

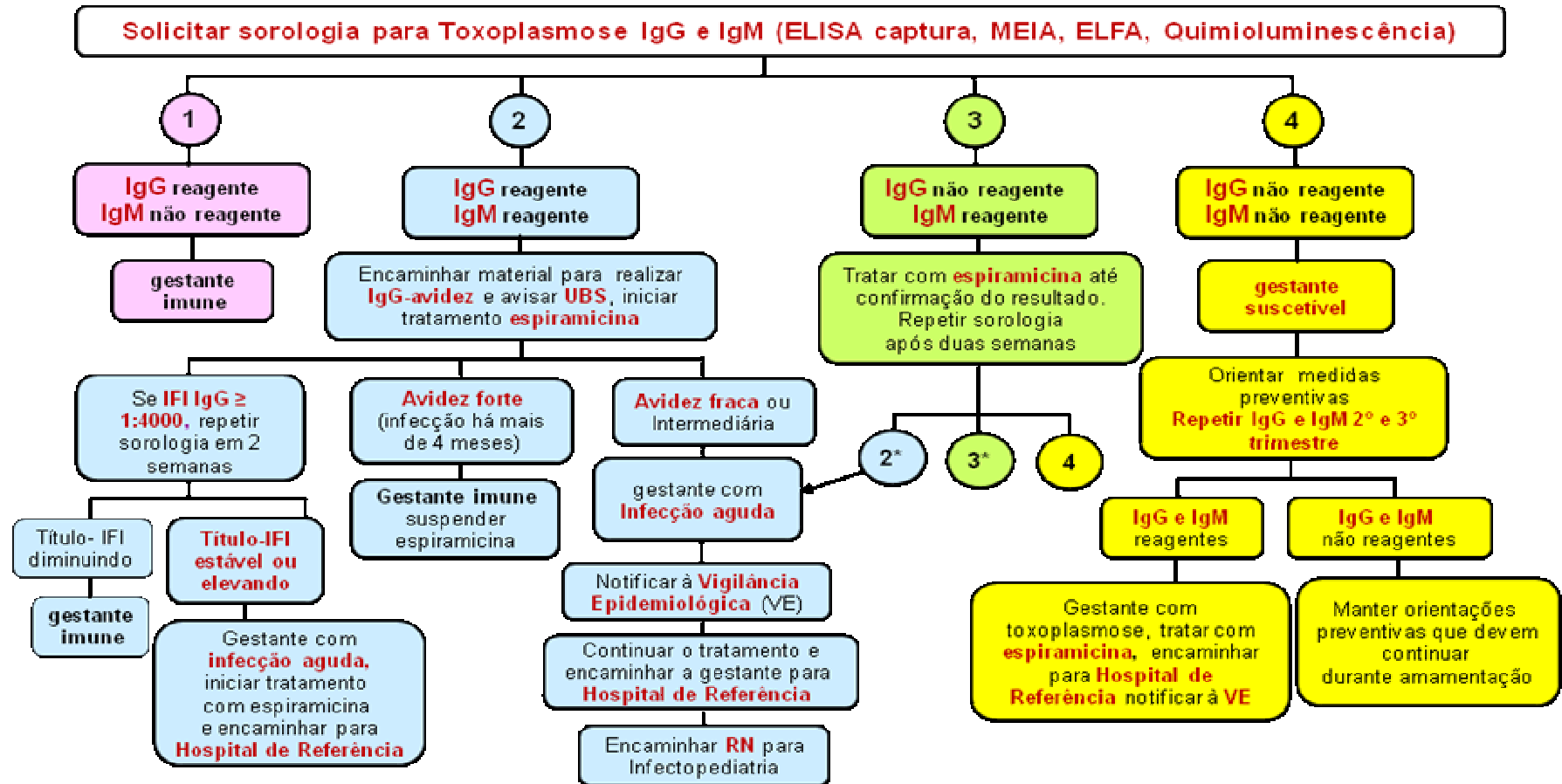
Este estudo revelou uma alta prevalência de anticorpos IgG anti-*T. gondii* em gestantes de Londrina (50,5%). Entre as variáveis analisadas, a procedência da região rural, as gestantes primíparas, o baixo grau de instrução e a baixa renda per capita foram associadas à presença de anticorpos IgG. Entre os fatores que não apresentaram associação estão: ingestão de carnes cruas ou mal cozidas, ingestão de frutas e hortaliças cruas, contato com terra ou areia e presença de gatos na residência.

Na avaliação do programa implantado em Londrina foi observada uma redução de 63,9% e 42,6% no número de gestantes e crianças, atendidas nos serviços de referência, respectivamente. Quanto aos medicamentos, houve uma redução no consumo de ácido fólico (62,3%) e sulfadiazina (67,4%) e um aumento no consumo de espiramicina (83,0%). Estes resultados demonstraram que o programa melhorou os encaminhamentos das gestantes e das crianças aos serviços de referência para a toxoplasmose e isto resultou na redução do número de gestantes e crianças submetidas a procedimentos invasivos e tratamentos desnecessários, bem como uma diminuição do número de consultas utilizadas para a toxoplasmose e, conseqüentemente, a liberação de vagas para o atendimento de pacientes com outras doenças.

Considerando os resultados positivos obtidos com a implantação do Programa de Vigilância em Saúde da Toxoplasmose Gestacional e Congênita implantado no município de Londrina, Paraná, este programa poderá servir de modelo para o atendimento às gestantes e crianças na rede pública de saúde de outros municípios brasileiros.

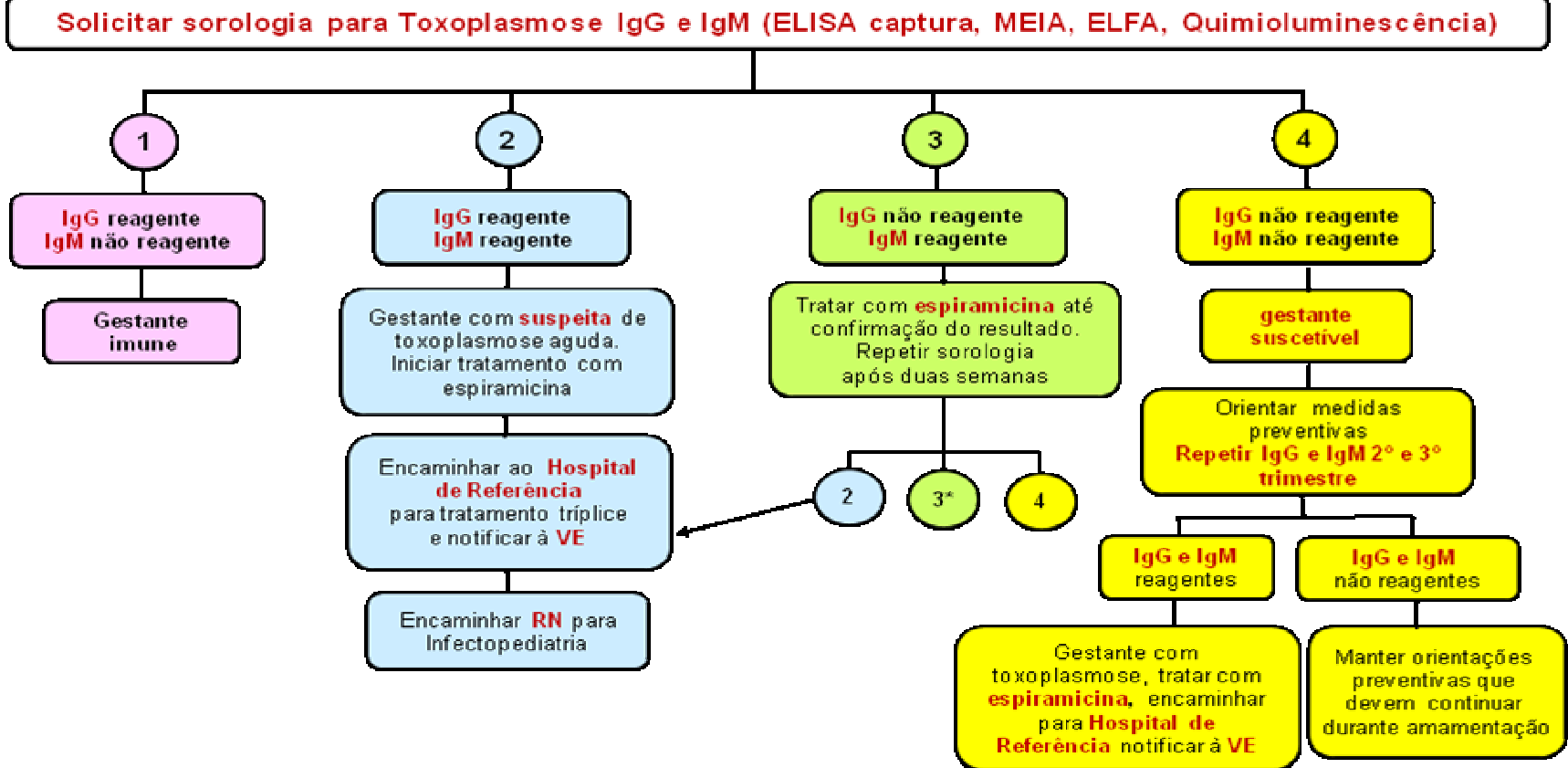
APÊNDICES

Algoritmo 1 - Interpretação de Resultados e Conduta para Gestantes no 1º Trimestre da Gestação



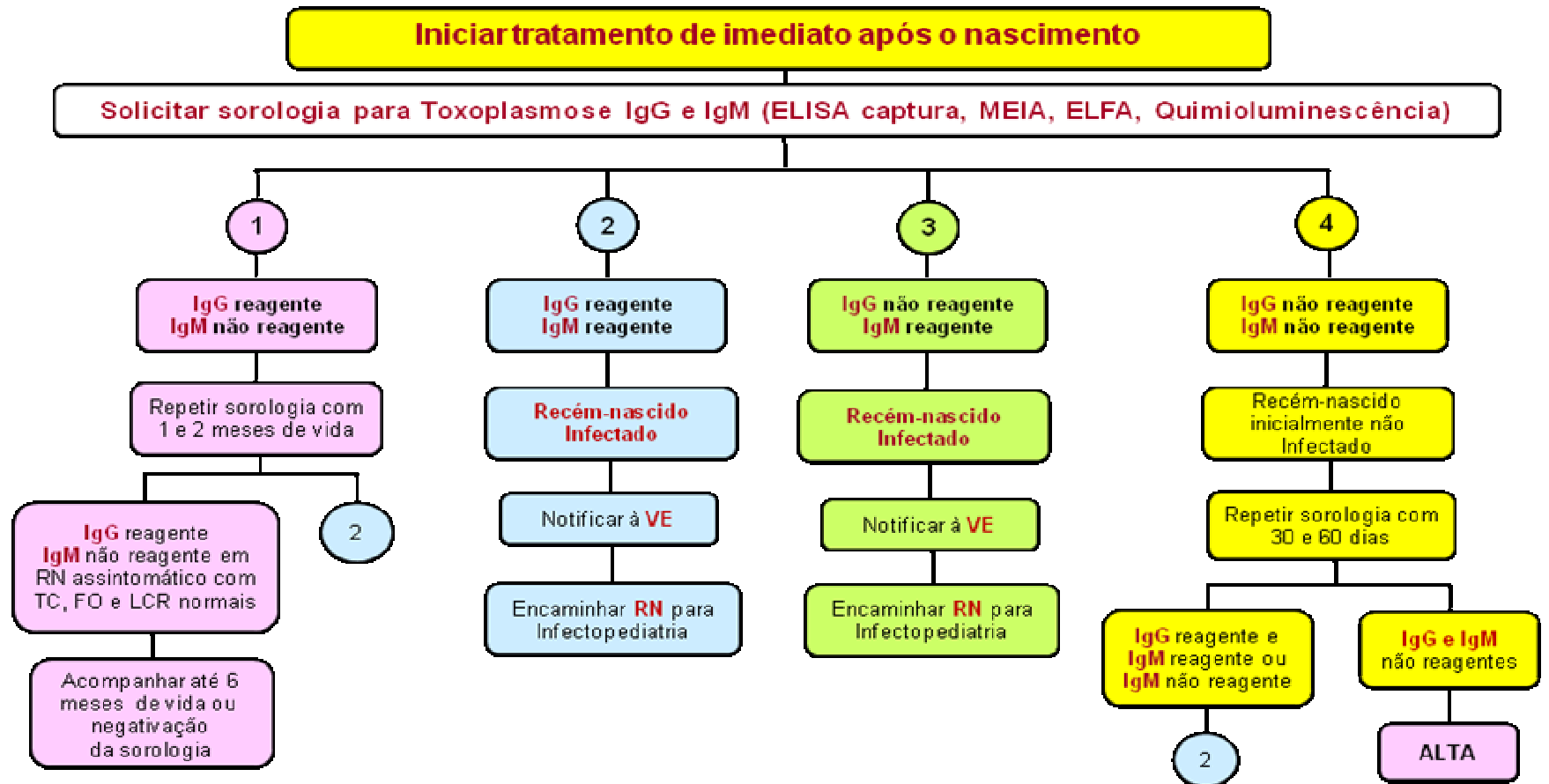
1 - Se a gestante apresentar sintomatologia sugestiva ou ultrassonografia fetal com alteração – REPETIR SOROLOGIA.
 2* - Não há necessidade de fazer IgG-avidez, pois se IgG reagente e IgM reagente já confirma infecção recente.
 3* - Se mantiver resultado (IgM era falso-positivo) – gestante SUSCETÍVEL.

Algoritmo 2 - Interpretação de Resultados e Conduta para Gestantes 2º e 3º Trimestre da Gestação



1 - Se a gestante apresentar sintomatologia sugestiva ou ultrassonografia fetal com alteração – REPETIR SOROLOGIA
3* - Se mantiver resultado (IgM era falso-positivo) – gestante SUSCETÍVEL.

Algoritmo 3 - Interpretação de resultados e conduta para a criança de mãe com toxoplasmose suspeita ou confirmada



1 – o seguimento sorológico definirá se há apenas transferência passiva de IgG maternos ou infecção

10. Possui cão? () 1. sim () 2. não
 10.1 O cão tem acesso à rua solto: () 1. sim () 2. não
 10.2 O cão caça ratos? () 1. sim () 2. não

HÁBITOS DE COMPORTAMENTO

11. Você mexe com areia/ terra? () 1. sim () 2. não
 12. Você tem hábito de pescar/nadar () 1. rios() 2. lagos/lagoas() 3. represas/açudes() 4. não
 13. Você come carne? () 1. sim () 2. não
 13.1 Come carne crua ou mal passada? () 1. sim () 2. não
 13.2 Você come quibe cru: () 1. sim () 2. não
 13.3 Você come churrasco mal passado: () 1. sim () 2. não
 14. Depois de cortar carne como você limpa a tábua para depois cortar uma verdura?
 () 1. lava com água () 2. lava com água e sabão () 3. não lava
 15. Você come frutas: () 1. freqüente () 2. ocasional () 3. não
 16. Você come verduras e legumes crus: () 1. freqüente () 2. ocasional () 3. não
 17. Você toma leite do sítio: () 1. sim () 2. não
 17.1 Ferve este leite: () 1. sim () 2. não
 17.2 Qual a origem deste leite: () 1. vaca () 2. cabra
 18. Você come queijo frescal? () 1. sim () 2. não
 19. Já fez transfusão de sangue? () 1. Sim, quando: _____ () 2. não () 3. não sabe

TOXOPLASMOSE

25. Já fez exame para toxoplasmose? () 1. Sim, quando? _____ () 2. não () 3. não sabe
 25.1 Qual o resultado? () 1. positivo () 2. negativo () 3. não sabe
 25.2 Fez tratamento? () 1. sim () 2. não
 26. Você recebeu orientação para prevenção da toxoplasmose? () 1. sim () 2. não () 3. não sabe

Nome da UBS: _____ data: ____/____/____

Nome do entrevistador: _____

Nome do médico: _____

ANEXOS

ANEXO A



República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

SINAN

Nº

SISTEMA DE NOTIFICAÇÃO DE AGRAVOS
FICHA DE INVESTIGAÇÃO TOXOPLASMOSE

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação			2 Data da Notificação		
	3 Município de Notificação			4 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		
Dados do Caso	5 Agravado GESTANTE COM TOXOPLASMOSE E/OU TOXOPLASMOSE CONGÊNITA			6 Código (CID10) B 589		7 Data do Diagnóstico
	8 Nome do Paciente					9 Data de Nascimento
	10 Idade D - dias M - meses A - anos	11 Sexo M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado	12 Raça/Cor 1 - Branca 2 - Preta 3 - Amarela 4 - Parda 5 - Indígena 9 - Ignorado	13 Escolaridade (anos/estudos concluídos) 1 - Nenhuma 2 - De 1 a 3 3 - De 4 a 7 4 - De 8 a 11 5 - De 12 e mais 6 - Não se aplica 9 - Ignorado		
	14 Número do Cartão SUS			15 Nome da mãe		
Dados da Residência	16 Logradouro (rua, avenida,...)					17 Número
	18 Complemento (apto., casa, ...)			19 Ponto de Referência		20 UF
	21 Município de Residência			22 Distrito		
	23 Bairro			24 CEP		
	25 (DDD) Telefone		26 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Urbana/Rural 9 - Ignorado	27 País (se residente fora do Brasil)		
	Dados Complementares da Gestante/Mãe					
Antecedentes Epidemiológicos	28 Data de Investigação		29 Ocupação/Ramo de Atividade Econômica			
	30 Gestante 1 - 1º Trim. 2 - 2º Trim. 3 - 3º Trim.			31 Se sim, especificar local de realização do Pré-Natal:		
	32 Hábitos alimentares Consumo carne crua ou mal passada 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		33 Presença de Animais 1 - Sim 2 - Não		34 Se, sim qual 1 - Gato 2 - Cão 3 - Outros: _____	
Dados Laboratoriais	35 Sinais e Sintomas 1 - Sintomático 2 - Assintomático 9 - Ignorado					
	36 Sorologia					
	37 Data da 1ª Coleta		38 Data da 2ª Coleta		39 Data da 3ª Coleta	
	40 Data do 1º Resultado		41 Data do 2º Resultado		42 Data do 3º Resultado	
43 Tratamento						
44 Data início do tratamento		45 Medicamentos utilizados				
Conclusão	46 Classificação Final 1 - Confirmado 2 - Descartado		47 Critério de Confirmação/Descarte 1 - Laboratorial 2 - Clínico/Epidemiológico 3 - Clínico 4 - Sorologia inconclusiva		48 Foi Confirmado Durante a Gestação 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	
	49 Local Provável da Infecção					
	50 UF		51 País		52 Município	
	53 Bairro		54 Distrito			
55 Doença Relacionada ao Trabalho 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		56 Evolução 1 - Cura 2 - óbito 3 - Ignorado		57 Data do óbito		
58 Data do Encerramento						
Dados Epidemiológicos da Criança						
Antecedentes epidemiológicos	59 Data de Investigação		60 Data Nascto/Aborto		61 Aborto 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	
	62 Idade Gestacional ao Nascer S (semanas)					
	63 Peso ao nascer (em gramas) 999 se ignorado		64 Natimorto 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		65 Óbito 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	
	66 UF		67 Município de Nascimento		68 Local de Nascimento (Maternidade/Hospital)	

ANEXO B



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO REGIONAL DO NORTE DO PARANÁ
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER CEP 047/05

Londrina, 24 de junho de 2005.

Ao Sr.

Paulo Sergio Basoli

Chefe da Divisão de Cadastro e Acompanhamento


Pró Reitoria de Pesquisa em Pós-Graduação

Universidade Estadual de Londrina

Nesta

O Comitê de Ética em Pesquisa/UEL, analisou e aprovou o Projeto de Pesquisa **"PERFIL SANITÁRIO DE GESTANTES ATENDIDAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE COM ÊNFASE NA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA"**, do pesquisador **Prof. Dr. Itamar Teodorico Navarro**, bem como o Termo de Consentimento que está de acordo com a Resolução 196/96 – CNS.

Atenciosamente,



Profª. Dra. Nilza Maria Diniz
Comitê de Ética em Pesquisa
Coordenadora