

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**PREVALÊNCIA DE SOROPOSITIVIDADE PARA
TOXOPLASMOSE EM UMA POPULAÇÃO
DE GESTANTES USUÁRIAS DO
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

AUTORA: Ivana Rosângela dos Santos Varella

ORIENTADOR: Mário Bernardes Wagner

PORTO ALEGRE

DEZEMBRO/ 2001

V293p **Varella, Ivana**

Prevalência de soropositividade para toxoplasmose em uma população de gestantes usuárias do Sistema Único de Saúde / Ivana Varella; orient. Mário Bernardes Wagner. Porto Alegre: UFRGS, 2001.

114f.: gráf. il. tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
**Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina Social.
Mestrado em Epidemiologia.**

1. TOXOPLASMOSE/epidemiologia. 2. TOXOPLASMOSE/imunologia. 3. DOENÇAS PARASITÁRIAS/epidemiologia. 4. COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS NA GRAVIDEZ/epidemiologia. 5. COMPLICAÇÕES PARASITÁRIAS NA GRAVIDEZ/epidemiologia. 6. HUMANO. 7. FEMININO. 8. GRAVIDEZ. 9. ESTUDOS TRANSVERSAIS. 10. SUS (BR) I. Wagner, Mário Bernardes. II. Título.

**C.D.D. 616.96
C.D.U. 616.9:618.2(043.3)**

DAS UTOPIAS

“Se as coisas são inatingíveis... ora!

Não é motivo para não querê-las...

Que tristes os caminhos, se não fora

A mágica presença das estrelas!”

Mário Quintana

Para Miguel Varella,
por estar sempre comigo.
Às minhas filhas Alethea e Lívia,
meu estímulo em tudo na vida, e
aos meus pais, Rudi Nei e Ivone que me ensinaram a enfrentar as
primeiras dificuldades e, portanto, chegar até aqui!

Agradecimentos

Ao orientador, Mário Wagner, pela competência com que me conduziu desde o início ao fim e, especialmente, por ensinar a respeitar a epidemiologia como um aprendizado contínuo;

Aos professores do mestrado, pelos ensinamentos; em especial à Maria Inês, Bruce e Sandra que nos apontaram com muita dedicação a maneira de se atingir um objetivo;

Aos colegas do mestrado por amenizarem as horas difíceis com estímulo constante;

Aos funcionários do programa de pós-graduação em epidemiologia pela disponibilidade;

Aos médicos residentes Alessandra Darela e Leandro Meirelles Nunes por mostrarem que vale a pena sempre tentar fazer mais;

À Silvia Takeda, por despertar o meu interesse pela epidemiologia;

Às gestantes que fizeram parte deste estudo;

À Rejane Schmitz, apoio constante e incansável;

À todos que, de alguma forma colaboraram para que esta etapa pudesse ser concluída.

Sumário

1 Revisão da literatura	1
1.1 Introdução	1
1.2 Histórico	3
1.3 Ciclo de vida do parasita	5
1.4 Transmissão	8
1.5 <i>Screening</i> sorológico na gestação	16
1.6 Prevalência de soropositividade para toxoplasmose	19
1.7 Prevalência de infecção pelo <i>T. gondii</i> em gestantes e em recém-nascidos	21
1.8 Manifestações clínicas no RN	23
1.9 Métodos diagnósticos	27
1.10 Prevenção	36
1.11 Referências bibliográficas da revisão da literatura	39
2 Projeto	50
2.1 Introdução	50
2.2 Justificativa	54
2.3 Objetivo	56
2.4 Metodologia	57
2.4.1 Delineamento	57
2.4.2 Critérios de inclusão	57
2.4.3 Amostra	58

2.4.4 Medidas	60
2.4.5 Mapa de variáveis	64
2.4.6 Plano de derivação de variáveis	67
2.4.7 Tabelas para descrição de resultados	69
2.4.8 Logística	70
2.4.9 Análise e processamento dos dados	74
2.4.10 Controle de qualidade	74
2.5 Resultados e impactos esperados	75
2.6 Questões éticas	76
2.7 Recursos necessários	76
2.8 Cronograma básico	76
2.9 Referências bibliográficas do projeto	77
2.10 Anexos	81
Anexo A – Ficha de coleta de dados	82
Anexo B – Termo de compromisso para utilização dos dados	84
Anexo C – Termo de aprovação do projeto pelo CEP - HNSC.....	85
Anexo D – Termo de aprovação do projeto pelo GPPG – HCPA.....	86
3 Artigo	87
3.1 Resumo	88
3.2 Abstract	89
3.3 Introdução	90
3.4 Material e métodos	92
3.5 Resultados	94
3.6 Discussão	96

3.7 Referências bibliográficas do artigo	99
3.8 Tabelas do artigo	103
Tabela 1 – Descrição da ocorrência de desfechos nas 1.261 gestantes estudadas.....	103
Tabela 2 – Ocorrência de soropositividade para toxoplasmose em gestantes conforme idade, cor, escolaridade e procedência	104
Tabela 3 – Ocorrência de soropositividade para toxoplasmose em gestantes conforme idade, cor, escolaridade e procedência, com efeitos ajustados em modelo multivariável	105
4 Considerações finais	106
4.1 Aspectos metodológicos	106
4.1.1 Delineamento	106
4.1.2 Medidas	108
4.2 Resultados	109
4.2.1 Prevalência de soropositividade para toxoplasmose	109
4.2.2 Associação entre prevalência de soropositividade para toxoplasmose e os fatores em estudo	109
4.3 Conclusão	111
4.4 Referências bibliográficas	113

Lista de abreviaturas e siglas

CEP	Comitê de ética em pesquisa.
DUM	Data da última menstruação.
E	Expostos.
Ê	Não expostos.
EP	Erro padrão.
EP_(p)	Erro padrão de uma proporção.
EUA	Estados Unidos da América.
FEBRASGO	Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.
GHC	Grupo Hospitalar Conceição.
GPPG/HCPA	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
HNSC	Hospital Nossa Senhora da Conceição.
IgG	Imunoglobulina G.
IgGR	Imunoglobulina G reagente.
IgM	Imunoglobulina M.
IgMR	Imunoglobulina M reagente.
IC95%	Intervalo de confiança de 95%.
MEIA	Microparticle enzyme immunoassay.
MS	Ministério da Saúde.
OR	Odds ratio.
PCR	Polymerase Chain Reaction.
RN	Recém-nascido.
RP	Razão de Prevalência.
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences.</i>
TC	Toxoplasmose congênita.
VPP	Valor Preditivo Positivo.
VPN	Valor Preditivo Negativo.

REVISÃO DA LITERATURA

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Introdução

Temos observado atualmente um crescente interesse no estudo da Toxoplasmose, devido ao aumento de casos incidentes de infecções pelo vírus HIV-1. Conseqüentemente, o *Toxoplasma gondii* surge como importante agente oportunista (1,2). Mas algumas considerações permanecem como foco principal concernente ao manejo da toxoplasmose como doença aguda em gestantes.

É importante salientar que o desfecho principal da toxoplasmose congênita, que ocorre devido à transmissão transplacentária de infecção aguda materna, é o aparecimento de defeitos congênitos como hidrocefalia, coriorretinite, retardo mental e surdez. Esses defeitos podem estar presentes ao nascimento ou se desenvolver mais tarde. Assim, a prevenção da doença assume importância fundamental, uma vez que as seqüelas são irreversíveis (1,3).

A prevenção da toxoplasmose pode ser obtida por diferentes meios. A medida mais efetiva é prevenir a doença aguda na gestação evitando os fatores de risco para infecção pelo *T. gondii*. Educação em saúde pode diminuir sua incidência em 60% (4-7).

A segunda medida preventiva é baseada no *screening* sorológico durante a gestação para identificar mulheres agudamente infectadas. O tratamento durante a gestação resulta em significativa redução na incidência e gravidade das seqüelas, embora os estudos atualmente disponíveis não forneçam evidência de redução da transmissão vertical (8).

Ao estabelecermos estratégias de saúde pública, é importante considerar a relação custo-benefício entre incidência de infecção primária materna e efetividade do tratamento. Através de análise de decisão combinada com análise de sensibilidade, um estudo finlandês mostrou que o custo anual da toxoplasmose congênita sem *screening* foi de 128 dólares por gestação, ao passo que o custo com *screening* foi de 95 dólares por gestação, uma redução de 25% (9).

A terceira intervenção preventiva é o tratamento de recém-nascidos infectados. Quanto mais precoce o início da terapia após o nascimento, melhores resultados são alcançados em relação ao desenvolvimento de seqüelas (7,10).

Os estudos de prevalência, neste contexto, assumem relevância por fornecerem informações básicas a serem utilizadas em estudos de custo-benefício que poderão ser desenvolvidos posteriormente em nosso meio.

1.2 Histórico

Em 1908, Nicolle & Manceaux, trabalhando no Instituto Pasteur da Tunísia, observaram um parasita em células mononucleares de baço e fígado de um roedor do Norte da África (*Ctenodactylus gondii*). O organismo, muito semelhante à *Leishmania*, foi chamado de *Leishmania gondii*. No ano seguinte, com base em critérios morfológicos, eles propuseram a denominação *Toxoplasma* (do grego *toxon*=arco) *gondii*. Ao mesmo tempo, e independentemente, foi chamado de *Toxoplasma cuniculi* por Alfonso Splendore, no Brasil, que encontrou o parasita em um coelho que havia morrido com paralisia. O organismo logo chamou a atenção como causa de doença em animais e, em 1923, Janku, um oftalmologista em Praga, descreveu o primeiro caso reconhecido em humanos. Ele encontrou cistos de parasita na retina de uma criança de onze meses de idade com hidrocefalia congênita e microftalmia com coloboma na região macular. O parasita observado por Janku foi, mais tarde (1928), reconhecido como *Toxoplasma gondii* por Levaditi, que sugeriu uma associação entre hidrocefalia congênita e toxoplasmose (1,3).

Entretanto, somente em 1937 a toxoplasmose causou impacto na medicina como doença em seres humanos. Nesse ano, Wolf e Cowen, nos Estados Unidos, relataram um caso fatal de encefalite granulomatosa infantil. Sabin e Olinski, que haviam isolado previamente o *T. gondii* em porcos, foram capazes de fazer o diagnóstico correto. Posteriormente, Wolf & cols. reconheceram e reclassificaram os casos descritos por Torres em 1926 e por Richter em 1936 como os relatos de casos congênitos mais precocemente

descritos. Wolf, Cowen & cols. realizaram numerosos estudos e estabeleceram o *T. gondii* como um agente causal de doença humana transmitida no período pré-natal (1).

A descoberta do *T. gondii* como causa de doença adquirida foi creditada a Pinkerton e Weinman. Em 1940, eles descreveram uma doença generalizada fatal, em um homem jovem, causada por esse organismo. Em 1941, Pinkerton & Henderson realizaram uma descrição de dois casos fatais de uma doença exantemática aguda febril em adultos; no mesmo ano, Sabin descreveu casos de encefalite toxoplásmica em crianças (1).

Em 1948, Sabin e Feldman criaram um teste sorológico, o *dye test*, que permitiu a numerosos investigadores estudarem aspectos clínicos e epidemiológicos da toxoplasmose. Assim, demonstraram que o *T. gondii* é causa de uma infecção em seres humanos altamente prevalente e disseminada, definindo o espectro da doença em humanos (1).

Foi somente em 1969, 60 anos após a descoberta do parasita, que o *T. gondii* foi reconhecido como um coccídeo e teve seu ciclo biológico completo descrito por Frenkel, Dubey & Miller, tendo como hospedeiros definitivos os felinos em geral, e não apenas o gato doméstico, e, como hospedeiros intermediários, os mamíferos, aves, roedores e répteis (1,3).

1.3 Ciclo de vida do parasita

O *Toxoplasma gondii* existe em três formas: como oocistos, através dos quais se formam os esporozoítos; como forma proliferativa, o trofozoíto, mais recentemente denominado endozoíto ou taquizoíto; e como cisto tecidual, uma forma intracística denominada cistozoíto ou bradizoíto (1,3). O ciclo de vida desse protozoário, conforme descrito abaixo, está representado na Figura 1.

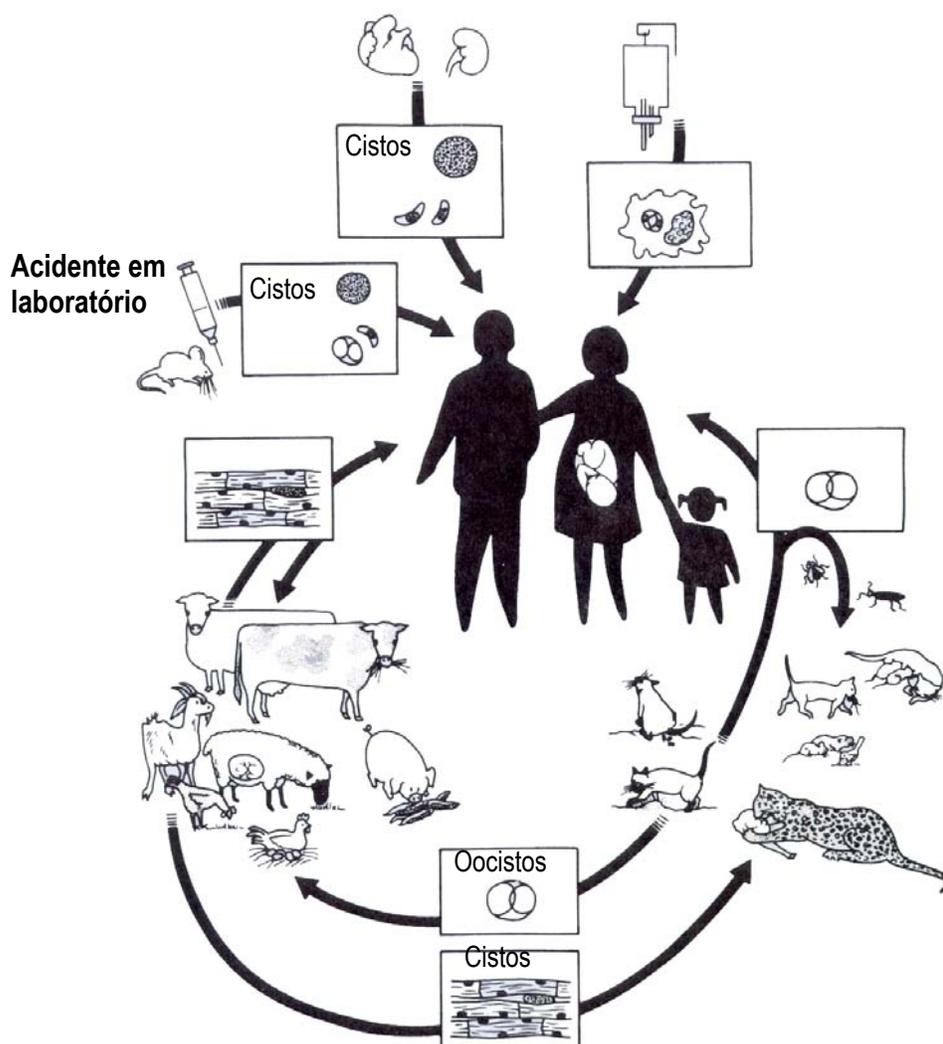


Figura 1 – Ciclo de vida do *Toxoplasma gondii*

Fonte: Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.p. 205-346.

Os gatos se tornam infectados pelo *T. gondii* pela ingestão de cistos teciduais ou oocistos, através dos quais organismos viáveis são liberados e invadem as células enteroepiteliais do intestino delgado, onde se desenvolve um ciclo assexuado seguido de ciclo sexuado que resulta na formação de novos oocistos, que são, então, excretados (1,11). Os gatos são os únicos hospedeiros que podem excretar oocistos resistentes no meio ambiente (12). Os oocistos não esporulados, após 1 a 21 dias da excreção, se tornam esporulados (forma infecciosa). Embora os gatos eliminem oocistos por somente uma a duas semanas, a quantidade de oocistos é elevada. Além disso, os oocistos podem sobreviver no ambiente por muitos meses e são resistentes aos desinfetantes, ao congelamento e a ambientes secos. São mortos mediante aquecimento a 70°C por 10 minutos (1,11).

Os taquizoítos constituem a forma invasiva responsável pelas manifestações da infecção aguda. Nesta fase aguda da toxoplasmose, ocorre parasitemia, sendo possível encontrar taquizoítos no sangue, na linfa, nos exsudatos e nas secreções de animais e do homem (3). Esta forma do organismo é empregada nos testes sorológicos (Sabin-Feldman *dye test*, métodos de anticorpos fluorescentes e testes de aglutinação). A forma taquizoíta requer um habitat intracelular para sobreviver e se multiplicar. Não sobrevive ao congelamento e ao descongelamento, nem à dessecação e ao suco gástrico. O organismo é multiplicado em laboratório no peritônio de ratos, em culturas teciduais de mamíferos e em ovos de galinha embrionados. Através do processo de endodigênese, se formam as rosetas e, finalmente, os cistos (1).

Quando o hospedeiro desenvolveu uma resposta imune, a infecção atinge estágio latente ou crônico, durante o qual cistos estão presentes em muitos tecidos, mais comumente em músculo esquelético, no miocárdio e no cérebro; esses cistos podem permanecer no hospedeiro por toda a vida (1,3,11).

Entre alimentos de origem animal, o *T. gondii* tem sido encontrado encistado em tecidos de porcos, ovelhas e cabras mais freqüentemente do que em tecidos de outros animais domésticos. *T. gondii* viável é raramente encontrado em carne de vaca. Ele não foi isolado em tecidos comestíveis de gado nos EUA, Austrália e Europa. Até o momento, a importância da carne de vaca na epidemiologia da infecção pelo *T. gondii* é incerta. *Toxoplasma gondii* é altamente prevalente em ovelhas e cabras adultas. Embora a prevalência do agente em cordeiros não seja conhecida, *T. gondii* viável foi encontrado em muitos tecidos comestíveis de cordeiros infectados congenitamente. Pesquisas sorológicas e parasitológicas nos EUA e outros países indicam alta prevalência (23%) de *T. gondii* em porcos (suínos) abatidos entre 1983 e 1984 (12).

Congelamento, descongelamento, dessecação e aquecimento a 66°C destroem esta forma de cisto tecidual; entretanto, o organismo pode sobreviver por até dois meses a 4°C. Cistos teciduais podem se tornar inviáveis quando temperaturas internas atingem 66°C ou - 12°C. Até que mais dados estejam disponíveis, parece que o congelamento a - 20°C por 18 a 24 horas, seguido por descongelamento, deve ser considerado suficiente para destruição dos cistos (1).

1.4 Transmissão

A infecção em seres humanos pode ser adquirida de vários modos: ingestão de carne infectada mal cozida contendo cistos de *Toxoplasma*; ingestão de oocistos através de mãos ou alimentos contaminados com fezes do gato, acometendo crianças que brincam em tanques de areia, onde os gatos costumam defecar; transplante de órgãos ou transfusão sanguínea; transmissão transplacentária; e inoculação acidental de taquizoítos (1).

O homem pode ser infectado pela ingestão de frutas e vegetais contaminados com oocistos ou ingestão de carne crua ou pouco cozida de animais infectados, como cordeiro ou porco, contendo cistos teciduais (2). Em um estudo multicêntrico europeu, Cook *et al.* determinaram que o principal fator de risco para a infecção em gestantes foi o consumo de carne crua ou inadequadamente cozida, 30% a 63% dos casos, e contato com solo contaminado, 6% a 17% das infecções. Outros fatores que também mostraram risco aumentado de infecção foram consumo de leite não pasteurizado e derivados e produtos conservados de carne de porco. Os autores não encontraram associação significativa entre infecção aguda materna e contato com gatos (13).

Ter gatos não tem sido um consistente fator de risco para infecção por *T. gondii*, como citam alguns autores. O risco é maior quando ocorre exposição às fezes do gato, quando eles estão eliminando oocistos. Essa liberação de oocistos durante várias semanas somente acontece quando o gato adquire a infecção pelo *T. gondii*. Quando estes animais são mantidos confinados, não caçam para se alimentar ou não ingerem carne crua, a probabilidade de

infecção diminui e, conseqüentemente, eles representam pequeno risco. Assim, a possibilidade de transmissão da infecção aos seres humanos através do ato de tocar nos gatos é mínima ou inexistente (14).

Entretanto, Kapperud & cols. entre 1992 a 1994, na Noruega, observaram que os casos de infecção na gestação tiveram contato diário com gatos mais freqüentemente do que os controles (OR=3,6). Além disso, aqueles que lavavam a faca de cozinha com menos freqüência tiveram risco de infecção cinco vezes maior. Os casos apresentaram tendência a gostar mais de carne pouco cozida do que os controles, (OR=3,5), mas a análise de regressão logística não mostrou ser significativa (4).

Conforme conclusão de Cook *et al.*, os resultados do estudo sobre fatores de risco para infecção em gestantes não podem ser generalizados para países com diferentes climas e hábitos culinários. Eles recomendam estudos de caso-controle para identificar os principais fatores de risco em diferentes populações, com a finalidade de priorizar as orientações às gestantes para evitar infecção aguda (13).

O risco global de infecção fetal a partir de infecção aguda materna pelo *T. gondii* é de 20% a 50% (14).

A taxa de transmissão fetal depende de três fatores fundamentais: parasitemia materna, idade gestacional no momento da infecção e tratamento materno. Esses tópicos merecem um detalhamento maior, apresentado a seguir.

1. **Parasitemia materna** – O *Toxoplasma gondii* pode determinar infecção fetal através de passagem transplacentária quando a mãe adquire infecção durante a gestação ou, menos comumente, quando mulheres cronicamente infectadas têm um imunocomprometimento grave (1,15,16). O organismo atinge a placenta durante parasitemia materna invadindo e se multiplicando dentro de células placentárias; eventualmente, tem acesso à circulação fetal. Esse processo pode ocorrer dentro de um período menor do que 4 semanas a maior do que 16 (1).

2. **Idade gestacional no momento da infecção** – É importante considerar a idade gestacional no momento da infecção. Quanto mais precoce é a infecção na gestação, menor o índice de acometimento fetal. O risco de transmissão da infecção para o feto aumenta de 25%, no primeiro trimestre, para 65% no terceiro trimestre, enquanto que o risco de manifestações clínicas graves nos lactentes afetados diminui de 75%, no primeiro trimestre, para 0% no terceiro trimestre (1,2,17).

Daffos *et al.*, na França em 1988, mostraram taxa de infecção fetal menor do que 56%, taxa descrita inicialmente por Desmonts e Couvrer, em 1974. Eles encontraram 0,6% de taxa de transmissão fetal quando a infecção materna ocorreu no período periconcepcional, 3,7% se a infecção materna se deu antes de 16 semanas de gestação e taxa de 20% quando a infecção materna ocorreu entre a 16^a a 25^a semana de gestação (1). Hohlfeldt *et al.*, em 1989, verificaram que a taxa de transmissão vertical ocorreu em 7% dos recém-nascidos cujas mães tiveram infecção aguda na gestação. Mostraram que o número de fetos infectados no terceiro trimestre da gestação foi maior e que a doença foi mais grave quando

adquirida durante o primeiro trimestre (18). Estes resultados estão sumarizados na Tabela 1.

Tabela 1 – Número de fetos infectados de acordo com o período da infecção materna

Infecção Materna	Fetos Infectados / Examinados	
	N	%
Periconcepcional	3/250	1,2
6 – 16 semanas	36/787	4,5
17 – 20 semanas	26/150	17,3
21 – 35 semanas	24/83	28,9

Em 1999, Foulon *et al.* descreveram uma taxa de infecção fetal variando de 0% (< 5 semanas de gestação) a 93% (entre 31 – 35 semanas de gestação); a taxa de transmissão vertical entre 144 gestantes com soroconversão estudadas foi de 44% (17).

No estudo desenvolvido por Dunn *et al.* na França, entre 1987 e 1995, a taxa de transmissão materno-fetal foi de 29% (IC 95%: 25%-33%). O risco de infecção congênita foi baixo na fase precoce da gestação, atingindo apenas 6% (IC 95%: 3%-9%) na 13^a semana de gestação. Depois disso, o risco aumenta de forma marcada e bruscamente linear até atingir 40% (IC 95%: 33%-47%) na 26^a semana de gestação e 72% (IC 95%: 60%-81%) na 36^a semana (19). Estes achados podem ser observados na Figura 2.

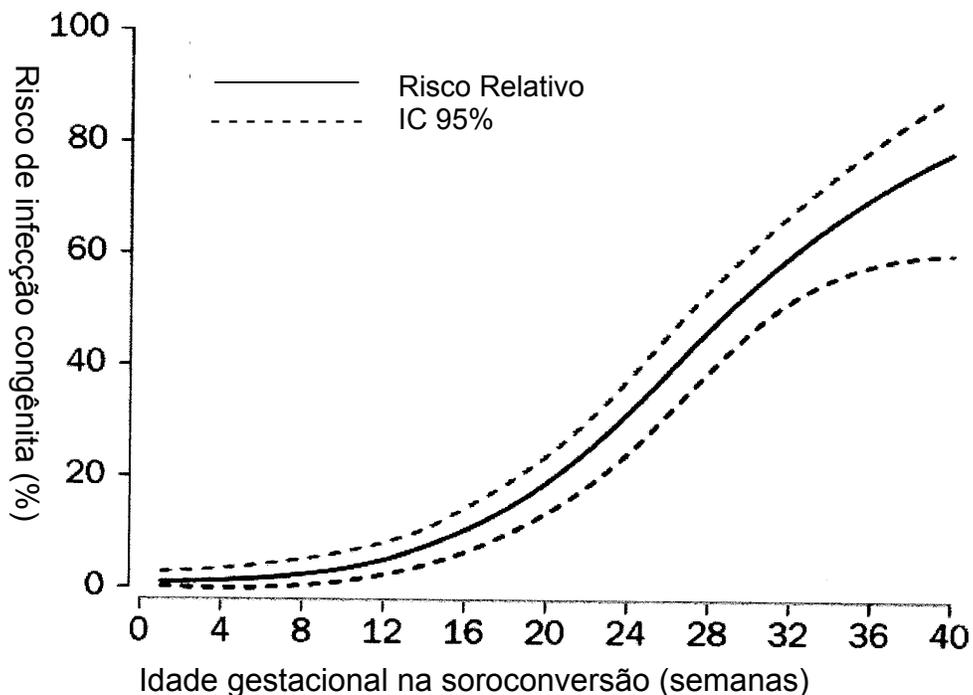


Figura 2 – Risco de infecção congênita conforme idade gestacional no momento da soroconversão materna
 Fonte: Dunn *et al.* Lancet, volume 353(9167), May 29, 1999:1829-1833.

3. Impacto do tratamento materno – O tratamento de infecção aguda durante a gestação tem sido empregado com o objetivo de reduzir a incidência e a gravidade da infecção congênita. Quando os testes de rastreamento detectam a infecção aguda durante a gestação, é iniciado o tratamento com espiramicina para tentar reduzir a transmissão ao feto. É usada espiramicina em vez de outras drogas devido a sua menor toxicidade (1,3,14); a dose ótima de espiramicina é de 3g por dia (1).

Nos casos de infecção fetal confirmada mediante coleta de amostra de sangue fetal e amniocentese, os principais agentes terapêuticos utilizados no tratamento da toxoplasmose aguda em gestantes são a pirimetamina e a

sulfadiazina, que são usadas em associação em razão de seu efeito sinérgico. Existe potencial efeito teratogênico no uso da pirimetamina e, portanto, ela não deve ser administrada nas primeiras 12 a 14 semanas de gestação. Couvrer e colaboradores restringem o uso combinado de pirimetamina e sulfonamida para soroconversão antes dos últimos dois meses de gestação ou quando a infecção fetal foi documentada (1). Inicialmente, Desmonts & Couvrer descreveram que o uso da espiramicina na gestação reduziu de 56% para 24% a taxa de transmissão fetal (1,3). O estudo de Hohlfeld *et al.* também forneceu evidência, indireta, de que o tratamento da toxoplasmose com espiramicina na gestação reduz a transmissão fetal e mostrou que o tratamento adicional com sulfadiazina e pirimetamina reduziu a gravidade da infecção fetal (18).

Mais recentemente, Foulon *et al.* demonstraram que nem a administração de antibióticos nem o período de tempo decorrido entre a infecção e início da terapia influenciaram a transmissão da infecção ($P = 0,7$ e $0,3$, respectivamente). Ficou evidente que, quanto mais precoce a gestação no momento da infecção, menos freqüentemente a transmissão ocorre ($P < 0,001$). A taxa global de transmissão da mãe para o feto foi de 44%. A análise multivariada mostrou, também, que o tratamento é fator preditivo para ausência de desenvolvimento de seqüelas na criança ($P = 0,026$; $OR = 0,30$; $IC\ 95\%: 0,104 - 0,86$) e, particularmente, para a gravidade dessas ($P = 0,007$; $OR = 0,14$; $IC\ 95\%: 0,036 - 0,584$). Quanto mais precoce o início da antibioticoterapia após a infecção, menor ocorrência de seqüelas no neonato ($P = 0,021$) (17).

Até este momento, ainda não foram publicados ensaios clínicos randomizados que forneçam evidências mostrando efetividade do tratamento materno (8).

O uso de modelos animais, incluindo primatas, coelhos, porcos guinea, hamsters, camundongos e ratos, tem permitido estudar a patologia da infecção e a eficácia de vacinas e de novas drogas no tratamento e prevenção da transmissão congênita, da coriorretinite e da encefalite toxoplásmica. Entre todos estes, os camundongos têm sido os mais suscetíveis ao *T. gondii* e são particularmente importantes para pesquisas em infecção congênita. Roberts & Alexander observaram que a vacinação com antígeno do *T. gondii* reduziu significativamente a incidência de abortos nesses animais (20). A incidência de toxoplasmose congênita em camundongos BALB/c inoculados com cepa P de *T. gondii* está descrita na Tabela 2.

Tabela 2 – Incidência de toxoplasmose congênita em camundongos BALB/c inoculados com cepa P de *T. gondii*

Período de Infecção das Mães	Nº de Camundongos Infectados / Total de Camundongos (%)
6 a 11 dias após acasalamento	20/33 (60,6)
10 a 15 dias após acasalamento (tratadas com minociclina)	1/28 (3,6)
10 a 15 dias após acasalamento	13/24 (54,2)
Cronicamente infectadas	0/2

Efeitos colaterais das drogas também devem ser considerados durante o tratamento de gestantes. A espiramicina é um antibiótico macrolídeo que pode causar reações gastrintestinais e dermatológicas na mãe. Embora o uso das sulfonamidas tenha sido associado com *kernicterus* no recém-nascido, quando administradas em fase tardia da gestação, este efeito não tem sido observado nos programas de *screening* realizados na França. A pirimetamina não tem sido recomendada em gestantes devido ao seu antagonismo ao ácido fólico. O folato atua como coenzima na síntese do DNA, RNA, mielina e lipídios. A falta de ácido fólico na gestação tem sido associada com defeitos do tubo neural na fase precoce da gestação. Os programas de rastreamento não recomendam tratamento com pirimetamina e sulfadiazina antes de 18 semanas de gestação. A pirimetamina também tem sido associada com malformações renais e cardíacas em crianças e pode aumentar o risco de câncer no sistema nervoso central na infância. Além disso, a pirimetamina e a sulfadiazina podem causar supressão da medula óssea na mãe e na criança. Para compensar a redução de ácido fólico causada pela pirimetamina, deve-se dar suplementação desse ácido à gestante. Infelizmente, devido aos poucos casos disponíveis para estudos, ainda não tem sido possível avaliar completamente os efeitos colaterais do tratamento materno (14).

1.5 *Screening* sorológico na gestação

Em 1978 e 1985, a Áustria e a França, respectivamente, implementaram programas nacionais para detecção imediata e tratamento de infecções pelo toxoplasma durante a gestação (1,21).

O objetivo dos programas é instituir medidas preventivas para mulheres soronegativas, assegurando diagnóstico precoce e tratamento da infecção adquirida na gestação. Na França, desde o início do programa têm sido realizados exames médicos pré-nupcial e pré-natal para detecção de anticorpos específicos para *Toxoplasma gondii*. Quando uma mulher suscetível engravida, o teste é realizado no primeiro exame pré-natal, durante o primeiro trimestre; outros seis exames adicionais são realizados, mensalmente, para detectar soroconversão. Adicionalmente, as gestantes são orientadas sobre medidas preventivas (14,22).

Na Áustria, quase todas as mulheres que engravidam são submetidas ao *screening* no primeiro trimestre da gestação e, se os resultados forem negativos, são testadas novamente durante o 2º e o 3º trimestres. A taxa de soropositividade entre gestantes, na Áustria, declinou de 50%, no final de 1970, para 36,7% no início de 1990. A incidência de infecção congênita diminuiu de 50 a 70 casos/10.000 nascimentos, antes do programa, para 1/10.000 nascimentos no início de 1990 (14,22).

Existem algumas discussões a respeito da justificativa em realizar *screening* para TC em alguns países, principalmente quando a prevalência de infecção na gestação é baixa (23).

O *United Kingdom Working Group* concluiu que o *screening* materno reduz o número de casos de doença, mas com custo substancial. A raridade da doença e as limitações no diagnóstico e tratamento restringem a efetividade do *screening*. Deve-se considerar, também, os riscos associados à amniocentese para detecção de infecção fetal (24).

Baseados no modelo de Bader, Mittendorf *et al.* analisaram a aplicação do *screening* nos Estados Unidos. Eles concluíram que, quando a prevalência da doença é rara, mesmo melhorando a especificidade dos testes não é possível superar a influência da raridade no valor preditivo positivo do teste. Assim, por exemplo, numa população poderiam ocorrer 12,1 casos de abortamentos de fetos normais para cada caso de infecção congênita confirmada (25).

Por outro lado, dados de um estudo prospectivo finlandês, que analisou a relação custo-benefício da realização de *screening*, mostrou uma soropositividade de 20,3% em gestantes e incidência de infecção aguda de 2,4/1.000 gestantes suscetíveis. O estudo comparou alternativas na realização ou não de *screening* para infecções primárias por *T. gondii* durante a gravidez. O risco de transmissão materna foi de 40% e a efetividade do tratamento foi de 50%. Os cálculos foram realizados combinando análise de decisão e análise de sensibilidade. Os resultados mostraram que a aplicação do *screening* reduziu o custo em 25%. Na Finlândia, a economia anual poderia atingir aproximadamente 2,1 milhões de dólares. A análise de sensibilidade mostrou que o *screening* associado a educação em saúde foi preferível à sua aplicação isolada, se a

incidência de infecção primária materna exceder 1,1/1.000 e a efetividade do tratamento for superior a 22,1% (9).

Em revisões sistemáticas para avaliar a evidência da eficácia do tratamento na gestação, Wallon *et al.* concluíram que o valor dos programas de *screening* pré-natal depende da segurança do tratamento em reduzir o risco de doença congênita e que os dados disponíveis para medir os riscos e benefícios das drogas antiparasitárias usadas para presumível infecção toxoplásmica pré-natal não são comparáveis entre si (21). Através de metanálise, Peyron *et al.* também concluíram que as evidências atuais são insuficientes para confirmar que o tratamento em gestantes previne infecção fetal ou melhora os resultados nas crianças acompanhadas. Acrescentam que o custo do *screening* é elevado e recomendam que países onde este rastreamento ainda não é aplicado realizem cuidadosas pesquisas antes da sua introdução (8).

Com base nestas considerações sobre a validade do diagnóstico pré-natal, passaremos a revisar as prevalências de soropositividade para toxoplasmose em diferentes populações, infecção por *T. gondii* em gestantes e em recém-nascidos.

1.6 Prevalência de soropositividade para toxoplasmose

A prevalência de anticorpos antitoxoplasma compatíveis com infecção passada varia em diferentes regiões geográficas, conforme variações climáticas e hábitos alimentares. Fatores protetores para toxoplasmose incluem dieta livre de carnes, e morar em altas altitudes e climas áridos e em regiões com freqüente congelamento e degelo. Soroprevalência elevada para *T. gondii* tem sido observada em países como a França, onde a carne pouco cozida é consumida comumente, e em áreas tropicais como América Latina ou África, onde os gatos são numerosos e o clima favorece a viabilidade dos oocistos (14).

Resultados de um estudo realizado para medir a prevalência de anticorpos IgG, através de *dye test*, em três populações de gestantes, em diferentes faixas etárias, podem ser observados na Tabela 3.

Tabela 3 – Prevalência de anticorpos para toxoplasma por *dye test* em diferentes populações de gestantes*

Idade (anos)	% Positividade			
	Nova Iorque	Londres	Paris	
			Franceses	Outros#
15 – 19	16	15	80	56
20 – 24	27	27	81	53
25 – 29	33	33	86	78
30 – 34	40	34	95	77
≥ 35	50	36	96	80
Total	32	22	87	70

* Adaptado de Desmonts, G. and Couvreur, J. Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the fetus. Bull. N. Y. Acad. Med. 50:146-159, 1974.

Fonte: Remington JS, Klein JO. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.p.205-346.

Espanhóis, norte-africanos e portugueses.

Estudo realizado por Gilbert & cols. de 1980 a 1986 entre mulheres grávidas na região oeste de Londres mostrou que a prevalência de anticorpos IgG foi de 18,8%. Das mulheres estudadas, 57,7% haviam nascido fora da Grã-Bretanha. A soroprevalência foi diferente entre mulheres do mesmo grupo étnico nascidas em países diferentes (26).

Petersson & cols. demonstraram baixa prevalência de anticorpos para *T. gondii* entre mulheres grávidas na Suécia (14,0% em Estocolmo e 25,7% em Skåne). A soroprevalência foi significativamente maior entre as mulheres com idade superior ou igual a 40 anos (20,3%) quando comparada à de mulheres com idade inferior a 20 anos (6,0%; $P < 0.001$) (27).

Em um estudo transversal realizado na Noruega entre 1992 a 1994 com 35.940 gestantes, Kapperud & cols. mostraram que a prevalência de anticorpos IgG nas gestantes foi de 10,9%. Eles observaram que a prevalência aumentou significativamente em mulheres acima de 34 anos de idade. Primigestas tiveram prevalência de 8,8%, ao passo que em mulheres com três ou mais filhos ela foi de 14,9%. A análise multivariada mostrou que a soropositividade foi associada, independentemente, com o local de residência, idade, nacionalidade e número de filhos (28).

No Brasil, existem alguns estudos de prevalência de gestantes soropositivas para IgG antitoxoplasma: 77,1% no Rio de Janeiro (29), 69,4% em Recife (30), 67% em Londrina (31), 60,2% em Minas Gerais (32), 54,3% em Porto Alegre (33), 42% em Salvador (34) e 32,4% na região metropolitana de São Paulo (35).

1.7 Prevalência de infecção pelo *T. gondii* em gestantes e em recém-nascidos

A incidência de toxoplasmose durante a gestação foi estimada entre 3 a 6 casos por 1.000 nativos nos países de alto risco e de 1 a 2 casos por 1.000 nativos nos países de baixo risco (2).

O primeiro estudo realizado em Paris sobre a questão mostrou uma incidência de infecção aguda na gestação de 7,3/1.000 gestantes antes de 1960. Já a incidência relatada por Ancelle *et al.*, em 1996, foi de 6,6 (\pm 1,4) por 1.000 gestantes (1).

Um estudo colaborativo desenvolvido em Paris entre 1970 e 1980 mostrou a prevalência de infecção congênita por *Toxoplasma gondii* de 1,9 a 3,2/1.000 (1).

Nos Estados Unidos, em 1988, a frequência estimada de presumível toxoplasmose durante a gestação, ajustada a um período de 9 meses de observação, foi de 1,1 caso por 1.000 na população (2). Em Massachusetts, a prevalência de toxoplasmose congênita entre 1986 e 1992, detectada através de *screening* sorológico com amostra em papel-filtro, foi de 0,8/10.000 nascimentos (23). A partir de estudos regionais, alguns autores estimam o surgimento de 400 a 4.000 casos de TC a cada ano nos Estados Unidos (14,23). No Canadá, a taxa de infecção por *Toxoplasma gondii* durante a gravidez é de 2 a 8/1.000 gestantes (2).

Lebech *et al.* conduziram um estudo na Dinamarca entre junho de 1992 e agosto de 1996. Eles determinaram uma taxa de infecção primária na gestação de 2,1/1.000 gestantes (IC 95%:1,8 – 2,5), prevalência de infecção

congênita ao nascimento de 0,42/1.000 nascimentos (IC 95%: 0,27 – 0,61) e taxa de transmissão materno-fetal de 19,4% (IC 95%:13,2 – 27,0) em casos não tratados (36).

Jenum *et al.* estabeleceram, em um estudo realizado na Noruega, que 1,7/1.000 gestantes apresentaram evidência de infecção primária durante a gestação, com uma taxa de transmissão de 23,4% (IC 95%: 11,3 – 35,5%). Eles observaram que a taxa era de 13,3% no primeiro trimestre, de 28,6% no segundo e de 50% no terceiro trimestre, tendo ocorrido 8% de abortamentos (37).

De um total de 1.309 gestantes atendidas no ambulatório de Obstetrícia do Hospital Universitário de Pernambuco entre outubro de 1996 e junho de 1998, ocorreu primoinfecção por *T. gondii* em 2,4% (IC 95%: 1,6% - 3,2%). Nos recém-nascidos de mães infectadas, a frequência de TC foi de 12,5% (IC 95%: 3,5% - 29,0%) (30).

1.8 Manifestações clínicas no RN

A toxoplasmose adquirida em adultos é, geralmente, assintomática ou está associada com sintomas autolimitados, como febre, mal-estar, linfadenopatias. A infecção aguda em gestantes, no entanto, pode causar importante problema em saúde pública se o parasita for transmitido ao feto (1, 3,14).

O diagnóstico de TC era usualmente estabelecido quando crianças apresentavam hidrocefalia, coriorretinite e calcificações intracranianas, classicamente denominadas como tríade de Wolf, descrita em 1939 (1). Entretanto, uma variedade de manifestações foram reconhecidas como pertencentes ao quadro clínico da TC.

A infecção congênita pelo *T. gondii* pode apresentar-se sob uma das quatro formas clínicas: (a) doença manifesta no período neonatal; (b) doença (grave ou leve) com manifestação nos primeiros meses de vida; (c) seqüela ou reativação de infecção prévia não diagnosticada; (d) infecção subclínica (1,3).

Muitas crianças com infecção congênita pelo *T. gondii* são aparentemente normais ao nascimento; os sinais e sintomas da doença se manifestam semanas, meses ou anos mais tarde. Em muitos casos, no entanto, isto se deve ao reconhecimento tardio da doença e não à demora do início dos sinais e sintomas (1).

Com finalidade didática, é possível dividir as formas graves de toxoplasmose congênita em neurológica e generalizada. Na forma neurológica, é proeminente o aparecimento de calcificações intracranianas, alteração líquórica, retinocoroidite, convulsões, hidrocefalia e microcefalia. Frequentemente, os sinais

neurológicos ou hidrocefalia aparecem entre 3 e 12 meses de idade (1). Lactentes com sinais de doença generalizada, resultante de infecção fetal mais tardia na gestação, apresentam, além de retinocoroidite e alterações liquóricas, icterícia, hepatoesplenomegalia, linfadenopatias, trombocitopenia e anemia. Entre os casos mais graves, presentes em menos de 10% dos pacientes, salienta-se a téttrade de Sabin: hidro ou microcefalia; coriorretinite (retinocoroidite bilateral), macular ou perimacular, simétrica; calcificações cerebrais intraparenquimatosas; e retardo mental (3).

A forma de manifestação de TC mais comum é, geralmente, subclínica e atinge 76% dos casos observados em um período de seguimento de 6 meses a 4 anos (1,3,17). Estas crianças podem, subseqüentemente, em alguns meses ou até anos após o nascimento, desenvolver seqüelas, incluindo coriorretinite, estrabismo, cegueira, hidrocefalia ou microcefalia, retardo neuropsicomotor, epilepsia ou surdez (1,17,38).

A seqüela mais freqüente é ocular (coriorretinite) e ocorre na idade escolar ou na adolescência (1).

Um ensaio clínico randomizado conduzido por McAuley *et al.*, para avaliar o efeito do tratamento em crianças com TC, mostrou que a incidência de lesões retinianas em pacientes com TC subclínica ao nascimento foi de 30%, variando entre 23% dentro dos primeiros 4 anos de vida e 50% após os 5 anos de idade. Este estudo, desenvolvido entre 1981 e 1989, em Chicago, mostrou que não houve progressão ou desenvolvimento de novas lesões durante o primeiro ano de vida quando estas crianças estavam sendo tratadas, embora tenha havido um pequeno número de recorrências tardias (3/44). Além disso, os fatores que

contribuíram para as incapacidades mais importantes incluíram demora no estabelecimento do diagnóstico e no início da terapia. O dano visual ocorreu em 100% dos pacientes históricos e em 30,7% dos pacientes tratados (39).

Cicatriz macular bilateral decorrente de TC foi a maior causa de diminuição da acuidade visual (43,4%) em um trabalho retrospectivo desenvolvido em um ambulatório de estudo de acuidade visual entre pacientes com idade inferior a 14 anos, na Universidade Estadual de Campinas em São Paulo, entre 1982 e 1992 (40).

Com o objetivo de determinar a história natural de TC com e sem tratamento e o impacto desta infecção na visão, Mets *et al.* desenvolveram um estudo prospectivo longitudinal. Trataram 76 recém-nascidos com pirimetamina e sulfadiazina durante um ano e os compararam com 18 pacientes históricos não tratados durante os primeiros anos de vida. Cicatriz de coriorretinite foi o achado ocular mais comum em todos os pacientes (58% nos tratados e 82% nos pacientes históricos). Cicatriz macular esteve presente em 54% dos pacientes tratados (41% bilaterais) e em 76% dos históricos (23% bilaterais). A recorrência foi maior entre os não tratados (41).

Inicialmente, Koppe *et al.* mostraram que 20%-80% das crianças afetadas congenitamente desenvolveram doença ocular durante acompanhamento de 20 anos (42). A maioria delas apresentou lesões durante os primeiros dois anos de vida. Além disso, os dados sugerem que, se as crianças infectadas no período pré-natal não desenvolvem lesões precocemente, é menos provável que elas desenvolvam coriorretinite mais tarde (41,42).

Segundo Gilbert *et al.*, não há evidências de que a maioria dos casos de doença ocular seja resultado de doença pré-natal. O estudo sugere que 2/3 da toxoplasmose ocular diagnosticada em adultos é causada por infecção pós-natal. Os autores referem também que estudos de coorte mais recentes mostraram frequência de 22% de retinocoroidite entre crianças com TC. A idade em que ocorrem os primeiros sintomas oculares e a associação destes com outros sintomas sugestivos de TC são características clínicas que poderiam auxiliar na distinção entre infecção pelo *T.gondii* pré ou pós-natal (43).

Um estudo realizado em Erechim (RS) identificou prevalência de 21,3% de toxoplasmose ocular entre indivíduos com 13 anos de idade ou mais. Os autores consideraram tal prevalência 30 vezes maior do que estimativas prévias de ocorrência de toxoplasmose ocular descrita em outros estudos (44).

1.9 Métodos diagnósticos

O diagnóstico de infecção aguda pelo toxoplasma pode ser estabelecido de várias formas: pelo seu isolamento no sangue ou em fluidos corporais; pela demonstração da presença de cistos na placenta ou nos tecidos do feto ou do RN; pela observação da presença de antígenos ou de parasitas em preparações de tecidos ou fluidos corporais; pela demonstração de antigenemia, seqüência específica de ácidos nucléicos (DNA); ou por meio de testes sorológicos (1,3).

1.9.1.Exames laboratoriais

O exame do líquido cefalorraquidiano em crianças com suspeita de infecção congênita pelo *T. gondii* pode demonstrar xantocromia e pleiocitose mononuclear. Estas alterações são inespecíficas, mas a quantidade elevada de proteínas encontrada no fluido ventricular, geralmente medida em gramas por decilitro, é quase exclusiva da toxoplasmose neonatal (1). Wallon *et al.* avaliaram o desempenho de dois testes citoquímicos no líquido cefalorraquidiano em RNs com suspeita de TC: contagem de células brancas e concentração de proteínas. Os autores concluíram que não houve diferença significativa entre probabilidade pós-teste de infecção e estimativa de risco pré-teste. Também não encontraram evidência de que estes testes auxiliaram como preditores de risco de seqüelas. Então, o exame citoquímico não contribuiu significativamente no diagnóstico de infecção congênita ao nascimento (45).

No hemograma, leucocitose ou leucopenia podem estar presentes. Trombocitopenia é comum em crianças que apresentam sinais clínicos de infecção ou em casos subclínicos, com aparecimento precoce de petéquias ou

equimoses. No período neonatal, observa-se freqüentemente eosinofolia, que pode ser superior a 30% da contagem diferencial de células brancas (1).

1.9.2. Diagnóstico sorológico

Os métodos mais usados para o diagnóstico de toxoplasmose são os métodos sorológicos. Os principais deles são as reações de Sabin-Feldman, de hemaglutinação indireta, de fixação do complemento, de imunofluorescência indireta e reações imunoenzimáticas (3).

Os anticorpos IgG são marcadores sorológicos de imunidade ou infecção crônica (latente) porque, após um episódio de infecção aguda, eles persistem de modo estável ou com lenta diminuição da concentração. Concentrações elevadas (>300 UI/ml) persistem por anos em aproximadamente 5% dos pacientes (1).

A reação de Sabin-Feldman ou teste do corante é o processo sorológico clássico para o diagnóstico da toxoplasmose; ela se baseia na observação de que os toxoplasmas de exsudato peritoneal de camundongos, em contato com soro normal, se coram pelo azul-de-metileno. Quando existem anticorpos contra o toxoplasma no soro, este não se cora. Apesar de se tratar de um teste de alta sensibilidade e especificidade, seu uso se tornou restrito devido à complexidade da técnica empregada e à sua disponibilidade em poucos laboratórios (3).

No teste de hemaglutinação indireta, hemácias marcadas com *Toxoplasma* são aglutinadas quando em contato com soro contendo anticorpos contra *Toxoplasma*. Já que, na infecção aguda, os títulos podem demorar semanas para positivarem, o teste não é uma prova útil para o diagnóstico de

toxoplasmose na gestação; além disso, ele freqüentemente apresenta resultados falso-negativos em recém-nascidos com TC (3).

Na reação de fixação de complemento, os anticorpos testados aparecem mais tardiamente do que em outras reações. Portanto, o teste é indicado quando a reação de imunofluorescência e a de Sabin-Feldman encontram-se com títulos estáveis ou muito altos, quando, então, é possível verificar a elevação dos títulos na reação de fixação de complemento (3).

Os testes de hemaglutinação indireta e de fixação de complemento não são, usualmente, recomendados, visto que diferentes preparações de antígenos causam resultados distintos. Assim, a resposta de anticorpos pode ser diversa não somente quando diferentes testes são usados, mas também quando um mesmo teste é realizado em laboratórios diversos (1).

A reação de imunofluorescência indireta (IFA) é considerada de boa especificidade e sensibilidade, comparável ao teste do corante. Entretanto, reações falso-positivas foram descritas em pacientes com doenças auto-imunes. A presença de anticorpos IgM específicos em soro obtido de cordão umbilical de RNs é indicadora de infecção congênita; resultados falso-positivos foram descritos em pacientes com fator reumatóide positivo e em casos em que houve “escape” placentário. Em cerca de 50% a 75% dos casos de RNs com TC pode haver resultados falso-negativos como consequência de altos títulos de anticorpos maternos da classe IgG (3). Além destas dificuldades diagnósticas com o uso do teste de IFA, esta técnica consome muito tempo e exige pessoal cuidadosamente treinado para a leitura e interpretação apropriadas dos resultados (46).

A introdução da técnica de reação imunoenzimática, denominada teste de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), trouxe grande avanço para o diagnóstico da doença. Em 1978, Camargo *et al.* descreveram a técnica de ELISA para anticorpos IgG e IgM; eles observaram, porém, presença de resultados falso-positivos quando o fator reumatóide estava presente e, também, em alguns casos de infecção crônica (3,46).

Baseados no método descrito por Duermeier e van der Veen para o vírus da hepatite A, Naot & Remington desenvolveram uma técnica para detecção de anticorpos IgM específicos para *Toxoplasma* denominada de ELISA “duplo sanduíche” (DS – ELISA IgM ou teste de captura de IgM). Com essa técnica, foi possível detectar a presença de IgM específico para *Toxoplasma* em 92% das amostras de indivíduos com toxoplasmose recentemente adquirida e que eram negativas na reação de IFA-IgM. Este método demonstrou não só ser simples, rápido e acurado no diagnóstico de toxoplasmose aguda em adultos e na forma congênita, mas, principalmente, mais sensível e específico do que o teste de IFA na detecção de anticorpos IgM para *T. gondii*. Esta sensibilidade maior do DS-ELISA IgM, quando comparada à do IFA-IgM, pode ser atribuída ao fato de que a inibição da demonstração de anticorpos IgM pela presença de anticorpos IgG séricos no teste IFA-IgM é eliminada com esta técnica (3,46).

Em outro estudo para avaliar o teste de ELISA “duplo sanduíche” no diagnóstico de infecção congênita pelo *T. gondii*, os mesmos autores observaram que, entre amostras séricas de 55 recém-nascidos com infecção congênita comprovada, o teste DS-ELISA IgM foi positivo em 43 (72,7%), enquanto que IFA-IgM foi positivo em apenas 14 (25,4%). Além disso, amostras de recém-nascidos

com rubéola e sífilis congênita, onde foi demonstrada presença do fator reumatóide, foram negativas, também, através do teste DS-ELISA IgM (3,47).

Alguns autores concluíram que o teste ELISA com captura de IgA no diagnóstico pré e pós-natal da infecção congênita pelo *Toxoplasma* é mais sensível do que o teste ELISA-IgM. Também relataram que o método é potencialmente útil para o diagnóstico precoce de infecção aguda em gestantes. O período em que anticorpos IgA estão presentes pode variar desde alguns meses até um ano, mas não por período maior do que dois anos. É mais freqüente o desaparecimento em sete meses após a infecção (1,3,48).

A reação de aglutinação por imunoabsorção – ISAGA (*immunosorbent agglutination assay*) combina as vantagens do teste de aglutinação direta e do ELISA por captura, em relação à especificidade e sensibilidade, para demonstração de anticorpos IgA, IgM e IgE para *Toxoplasma* (1,3). O método tem sido padronizado devido ao reconhecimento de sua maior sensibilidade e precocidade no diagnóstico da infecção em adultos. Alguns autores referem que o teste ISAGA-IgE é muito útil no diagnóstico de infecção aguda adquirida em gestantes e em recém-nascidos congenitamente infectados, devido à precocidade tanto da elevação quanto da queda dos seus níveis (1).

Um marcador de infecção recente atualmente referido é a baixa afinidade ou avidéz de anticorpos específicos IgG. É um teste simples que pode complementar a definição de um perfil sorológico, especialmente quando insuficientemente delineado pelos demais marcadores sorológicos (49,50). Alguns autores referem que a baixa avidéz de IgG não pode ser interpretada como infecção recentemente adquirida porque ela pode persistir por mais do que cinco

meses, dependendo do método utilizado. Entretanto, a alta avidéz de IgG no primeiro trimestre da gestação virtualmente exclui a infecção recentemente adquirida, o que torna este teste útil no início da gestação. Já a alta avidéz na fase tardia da gestação não exclui infecção adquirida no primeiro trimestre (1).

Uma avaliação de quatro métodos diagnósticos para detecção de anticorpos IgG para toxoplasma mostrou que eles têm resultados comparáveis e podem ser adotados em laboratórios para *screening*. Os autores observaram maior discrepância entre os testes na detecção de anticorpos IgM (10%) do que de IgG (8%); é importante, contudo, considerar a prevalência da toxoplasmose na população em que os testes serão aplicados, já que, em populações de baixa prevalência, a discrepância pode ser maior. Neste estudo, as amostras foram positivas para anticorpos IgG e IgM em 28% e em 4,2% dos casos, respectivamente. A sensibilidade, a especificidade e o valor preditivo positivo e negativo para o teste IMX Toxo IgG, versão 2.0, foram 98,9%, 98,3%, 95,7% e 99,6%, respectivamente (51). Outro estudo com Platelia Toxo IgM mostra a necessidade de um teste confirmatório devido ao baixo valor preditivo para identificar infecção primária (38,52). Na avaliação da sensibilidade e especificidade de seis testes comerciais, Wilson *et al.* encontraram, para Abbott Imx Toxo IgM, versão 2.0, 93,3 e 97,3%, respectivamente (53).

Quanto ao diagnóstico pré-natal de infecção fetal pelo *Toxoplasma gondii*, a técnica de PCR, por amniocentese, tem sido avaliada em alguns estudos. Holfeldt encontrou sensibilidade de 92% e especificidade de 100% (1), ao passo que Jenum *et al.* encontraram 33% e 94%, respectivamente (1,37).

1.9.3 Diagnóstico sorológico em recém-nascidos

A maioria das crianças infectadas no período pré-natal não apresenta sintomas ao nascimento, mas há probabilidade de elas desenvolverem seqüelas no futuro. Assim, o diagnóstico depende dos métodos sorológicos (1,3,14,17).

Existem numerosos estudos com enfoque diagnóstico para TC. A maioria dos testes já citados anteriormente são utilizados também no diagnóstico de infecção em gestantes. Algumas particularidades devem, porém, ser ressaltadas quanto ao diagnóstico em recém-nascidos.

Os anticorpos maternos da classe IgG transmitidos ao feto podem persistir por seis a doze meses no lactente; em casos de passagem de altos títulos de anticorpos maternos, este período pode se estender por mais de um ano. A síntese de anticorpos IgG contra o toxoplasma geralmente se inicia no terceiro mês de vida se o lactente não é tratado. Nos casos em que o lactente é submetido à terapêutica precoce, tal síntese poderá se iniciar somente após o sexto mês de vida. Desta maneira, é possível fazer o diagnóstico da infecção congênita através da monitorização seqüencial das dosagens da carga de anticorpos IgG contra o toxoplasma (3).

É importante a combinação de *Enzyme-linked immunofiltration assay* (ELIFA) e *Immunocapture* para detecção de IgM e IgA para diagnóstico quando aplicados no 1º mês e nos primeiros três meses de vida das crianças; eles têm sensibilidade de 90 e 94%, respectivamente, e especificidade de 99,8% aos 8 meses de idade (54,55).

A escolha da IgA para crianças contaminadas no 3º trimestre da gestação, devido à sua maior sensibilidade, apóia-se em especialistas que

preferem o risco do tratamento em crianças sem infecção do que o risco de não tratar um recém-nascido com infecção (10).

Para avaliar a viabilidade de um programa de *screening* neonatal, Lebech *et al.* detectaram anticorpos IgM para toxoplasma através de papel filtro para diagnóstico de fenilcetonúria. Resultados positivos de IgM e/ou IgA nas seis primeiras semanas de vida foram observados em 83% das crianças com TC. Nas demais, o diagnóstico foi estabelecido pela persistência de anticorpos IgG aos 12 meses de vida. A taxa de falsos-positivos através de papel filtro para detecção de fenilcetonúria foi de 0,19/1.000 e não houve falsos-negativos. Eles concluíram que o programa poderia identificar entre 70% a 80% dos casos de TC (36).

Naessens *et al.* desenvolveram um estudo para avaliar a sensibilidade, a especificidade e o valor preditivo positivo e negativo de testes com dosagem de anticorpos IgM e IgA específicos para *T. gondii*, em amostras coletadas do sangue periférico e do cordão de recém-nascidos. A incidência de infecção congênita foi de 32% entre as crianças incluídas no estudo. A especificidade global foi melhor nos testes realizados no sangue neonatal (98%) quando comparada com a dos realizados no cordão umbilical (90%). A análise multivariada mostrou correlação independente entre idade gestacional no momento da infecção e positividade de IgM e IgA no sangue do cordão ou sangue do RN. Infecções adquiridas na primeira metade da gestação resultam em deficiente resposta imunológica do feto. A síntese de anticorpos no feto inicia após a 22^a semana de gestação, o que resulta em falha na detecção de anticorpos IgM e IgA antes deste período (56). A avaliação dos testes é mostrada na Tabela 4.

Tabela 4 – Resultados dos testes diagnósticos em recém-nascidos infectados

Teste	Sangue do Cordão (%)			Sangue do RN (%)		
	IgM	IgA	IgM + IgA	IgM	IgA	IgM + IgA
Sensibilidade	41	64	66	43	66	70
Especificidade	96	92	90	99	99	98
VPP	85	86	84	97	98	96
VPN	76	77	78	75	83	84

RN=recém-nascido; VPP=valor preditivo positivo; VPN=valor preditivo negativo.

A detecção de genes de *T. gondii* em líquido amniótico, fluido cerebral, humor aquoso, lavado broncoalveolar e amostras teciduais ou séricas tem sido relatada. Uma perspectiva seria o uso de amostras de urina para detecção do *T. gondii* (57).

1.10 Prevenção

Como os custos com os métodos diagnósticos e tratamentos disponíveis são elevados, uma alternativa mais razoável seria a prevenção primária, mediante identificação dos fatores de risco para toxoplasmose durante a gestação. Cuidadosa lavagem das mãos após lidar com carne crua, bem como aquecimento da carne a 66°C são recomendados. A infecção dos gatos poderá ser reduzida fazendo-os consumir alimentos secos, enlatados ou cozidos. As gestantes devem evitar, ou pelo menos limitar, o contato com as fezes desses animais e lavar frutas e legumes para remoção da contaminação do solo. Foulon *et al.* demonstraram redução da taxa de soroconversão: a taxa, que era de 1,43% quando não era proporcionada nenhuma recomendação específica, foi de 0,95% quando recomendações por escrito eram dadas às mulheres soronegativas antes da gravidez ou por ocasião da 1ª consulta pré-natal. Esta redução de 34% da taxa de soroconversão não foi estatisticamente significativa; mas, em um estudo posterior, os autores observaram 63% de redução na taxa de soroconversão (de 1,43% para 0,53%) (4–7).

O uso de vacinas contra toxoplasmose tem como objetivo reduzir o dano fetal pela redução do número de cistos teciduais de *T. gondii* em animais e pela prevenção da formação de oocistos em gatos. Estes objetivos não são todos viáveis com o uso de uma única vacina. Até o momento não há vacinas efetivas para imunização contra *T. gondii* (12).

A prevenção da eliminação de oocistos pelos gatos é a chave para o controle da disseminação do *T. gondii*. Os gatos se infectam principalmente pela ingestão de cistos teciduais contidos na musculatura de outros animais. Estudos

recentes indicam que, após esta infecção primária, a imunidade não é permanente, já que eles podem voltar a liberar oocistos no ambiente. Para adquirir imunidade, é necessária a ingestão de bradizoítos vivos. Após inoculação oral de uma nova vacina contendo bradizoítos vivos T-263, o ciclo coccidiano é interrompido no estágio sexuado e se desenvolve apenas um gameta; assim, os oocistos não são produzidos (12).

Um dos objetivos de vacinar animais de fazendas é reduzir o risco que resulta da exposição de seres humanos à ingestão de carnes contaminadas. Gatos e roedores são importantes fatores de risco para infecção pelo *T. gondii* em suínos. Pesquisas sorológicas indicam que esta prevalência de infecção em suínos foi reduzida através de modernos sistemas de confinamento destes animais, evitando contato com gatos e roedores. Estas medidas reduziriam a transmissão para seres humanos (12).

Congelamento da carne por um dia, no freezer a -12°C , cozimento com temperatura interna de 67°C ou irradiação gamma (0.5kGy) podem inviabilizar os cistos teciduais em carnes (12).

Alguns autores compararam o risco de transmissão vertical do *T. gondii* e o aparecimento de manifestações clínicas de acordo com tratamento pré-natal intensivo ou não, na Áustria e em Lyon. Eles não encontraram claras evidências de que o risco de transmissão ou as manifestações clínicas tenham sido menores em centros com tratamento pré-natal intensivo (58). Estes achados reforçam a conclusão de outros autores que até sugerem não introduzir tecnologias diagnósticas antes de serem avaliados o impacto de programas de rastreamento e os efeitos do tratamento (8,16).

Em termos de custos, um programa nacional de educação em saúde na França mostrou-se menos oneroso do que o programa de *screening* e tratamento utilizado no país. Também a análise de Henderson mostrou que o custo da aplicação do programa de *screening* no Reino Unido seria quatro vezes maior do que o de educação em saúde. Além disso, para ser custo-efetivo, o programa deveria prevenir mais do que quatro vezes o número de casos registrados de toxoplasmose. Considerando a eficácia incerta da espiramicina, os efeitos colaterais da sulfadiazina e pirimetamina e a possibilidade de abortamentos resultantes de métodos diagnósticos de infecção fetal sem a precisão adequada, os autores concluem que os programas de educação em saúde seriam a medida preventiva com melhores resultados (59).

1.11 Referências bibliográficas

1. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p.205-346.
2. Matsui D. Prevention, diagnosis, and treatment of fetal toxoplasmosis. Clin Perinatol 1994;21:675-89.
3. Sáfadi MAP, Farhat CK. Toxoplasmose. In: Farhat CK, Carvalho ES, Carvalho LHFR, Succi RCM. Infectologia pediátrica. 2^a ed. São Paulo: Atheneu; 1999. p. 612-9.
4. Kapperud G, Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Eskild A, Eng J. Risk factors for toxoplasma gondii infection in pregnancy: results of a prospective case-control study in Norway. Obstet Gynecol Surv 1997;52:158-9.
5. Foulon W, Naessens A, Lauwers S, de Meuter F, Amy JJ. Impact of primary prevention on the incidence of toxoplasmosis during pregnancy. Obstet Gynecol 1988;72:363-6.
6. Foulon W: Congenital toxoplasmosis: Is screening desirable ? Scand J Infect Dis Suppl 1992;84:11-7.

7. Foulon W, Naessens A, Ho-Yen D. Prevention of congenital toxoplasmosis. *J Perinat Med* 2000;28:337-45.
8. Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001684.
9. Lappalainen M, Sintonen H, Koskiniemi M, Hedman K, Hillesmaa V, Ämmälä P, et al. Cost-benefit analysis of screening for toxoplasmosis during pregnancy. *Scand J Infect Dis* 1995;27:265-72.
10. Ecochard R, Landrivon G, Colin C, Creac'h P, Wallon M, Gandilhon F, et al. Analyse de decision dans la toxoplasmose congénitale en l'absence de connaissance exacte des bénéfices et effets secondaires de la thérapeutique. *Rev Epidemiol Santé Publique*, 1996;44:145-54.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Congenital toxoplasmosis prevention initiatives begun. *Focus* [serial on line] 1999 Jan-Mar [cited 1999 Jun 6]; 8(1). Disponible em: [URL:http://www.cdc.gov/ncidod/focus/vol8no1/dpd.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/focus/vol8no1/dpd.htm)
12. Dubey JP. Strategies to reduce transmission of toxoplasma gondii to animals and humans. *Vet Parasitol* 1996;64:65-70.

13. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *BMJ* 2000;321:142-7.
14. Jones JL, Lopez A, Wilson M, Schulkin J, Gibbs R. Congenital toxoplasmosis: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:296-305.
15. Minkoff H, Remington JS, Holman S, Ramirez R, Goodwin S, Landesman S. Vertical transmission of toxoplasma by human immunodeficiency virus-infected women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:555-9.
16. European Collaborative Study and Research Network on Congenital toxoplasmosis. Low incidence of congenital Toxoplasmosis in children born to women infected with human immunodeficiency virus. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 1996;68:93-6.
17. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM, et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:410-5.

18. Hohlfeld P, Daffos F, Thulliez P, Aufrant C, Couvreur J, Mac Aleese J, et al. Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *J Pediat* 1989;115:765-9.
19. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999 ;353:1829-33.
20. Fux B, Ferreira AM, Cassali GD, Tafuri WL, Vitor RWA. Experimental toxoplasmosis in BALB/c Mice: prevention of vertical disease transmission by treatment and reproductive failure in chronic infection. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2000;95:121-6.
21. Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ* 1999;318:1511-4.
22. Thulliez P. Screening programme for congenital toxoplasmosis in France. *Scand J Infect Dis Suppl* 1992;84:43-5.
23. Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC, Maguire JH, Lynfield R, Stechenberg B, et al. Neonatal Serologic screening and early treatment for congenital toxoplasma gondii infection: The New England Regional Toxoplasma Working Group. *N Engl J Med* 1994;330:1858-63.

24. Bader TJ, Macones GA, Asch DA. Prenatal screening for toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 1997;90:457-64.
25. Mittendorf R, Pryde P, Herschel M, Williams M. Is routine Antenatal toxoplasmosis screening justified in the United States ? Statistical considerations in the application of medical screening tests. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:163-73.
26. Gilbert RE, Tookey PA, Cubitt WD, Ades AE, Masters J, Peckham CS. Prevalence of toxoplasma IgG among pregnant women in West London according to country of birth and ethnic group. *BMJ* 1993;306:185.
27. Petersson K, Stray-Pedersen B, Malm G, Forsgren M, Evengård B. Seroprevalence of toxoplasma gondii among pregnant women in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:824-9.
28. Jenum PA, Kapperud G, Stray-Pedersen B, Melby KK, Eskild A, Eng J. Prevalence of toxoplasma gondii specific immunoglobulin G antibodies among pregnant women in Norway. *Epidemiol Infection* 1998;120:87-92.
29. Meirelles Filho J. Toxoplasmose e gravidez: inquérito sorológico em gestantes e seus recém-nascidos na Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro. *J Bras Ginecol* 1985;95:393-401.

30. Nóbrega MC, Magalhães V, Albuquerque Y, Magalhães C, Arcoverde C, Castro C. Toxoplasmose em gestantes e em seus recém-nascidos, atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. *RBM Rev Bras Med (Cad Ginecol Obstet)* 1999;56:23-9.
31. Reiche EMV, Morimoto HK, Farias GN, Hisatsugu KR, Geller L, Gomes ACLF, et al. Prevalência de tripanossomíase 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). *Rev Soc Bras Med Trop* 2000;33:519-27.
32. Pereira AK, Cabral ACV, Leite RSS, Graças José V. Estudo de prevalência de toxoplasmose, rubéola e sífilis em gestantes do Hospital das Clínicas – UFMG. *Femina* 2001;29:233-7.
33. Neves JM, Nascimento LB, Ramos JGL, Martins Costa SH. Toxoplasmose na gestação. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1994;16:197-202.
34. Moreira LMO. Sorologia para toxoplasmose em uma população de gestantes da cidade de Salvador [dissertação]. Salvador (BA): Universidade Federal da Bahia; 1988.

35. Vaz AJ, Guerra EM, Ferratto LCC, Toledo LAS, Azevedo Neto RS. Sorologia positiva para sífilis, toxoplasmose e doença de Chagas em gestantes de primeira consulta em centros de saúde da área metropolitana, Brasil. *Rev Saúde Pública* 1990;24:373-9.
36. Lebech M, Andersen O, Christensen NC, Hertel J, Nielsen HE, Peitersen B, et al. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. *Lancet* 1999;353:1834-7.
37. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Kapperud G, Whitelaw A, Eskild A, et al. Incidence of *Toxoplasma gondii* infection in 35.940 pregnant women in Norway and pregnancy outcome for infected women. *J Clin Microbiol* 1998;36:2900-6.
38. Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital toxoplasma infection. *Pediatrics* 1980;66:767-74.
39. McAuley J, Boyer KM, Patel D, Mets M, Swisher C, Roizen N, et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital Toxoplasmosis: The Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clin Infect Dis* 1994;18:38-72.

40. de Carvalho KM, Minguini N, Moreira Filho DC, Kara-Jose N. Characteristics of a pediatric low-vision population. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998;35:162-5.
41. Mets MB, Holfels E, Boyer KM, Swisher CN, Roizen N, Stein L, et al. Eye manifestations of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1996;122:309-24.
42. Koppe JG, Loewer-Sieger DH, de Roeber-Bonnet H. Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. *Lancet* 1986;1:254-6.
43. Gilbert RE, Stanford MR. Is ocular toxoplasmosis caused by prenatal or postnatal infection? *Br J Ophthalmol* 2000;84:224-6.
44. Glasner PD, Silveira C, Kruszon-Moran D, Martins MC, Burnier Jr M, Silveira S, et al. An unusually high prevalence of ocular toxoplasmosis in Southern Brazil. *Am J Ophthalmol* 1992;114:136-44.
45. Wallon M, Caudie C, Rubio S, Bellini L, Girault V, Gay-Andrieu F, et al. Value of cerebrospinal fluid cytochemical examination for the diagnosis of congenital toxoplasmosis at birth in France. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:705-10.

46. Naot Y, Remington JS. An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of IgM antibodies to *Toxoplasma gondii*: use for diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. *J Infect Dis* 1980;142:757-66.
47. Naot Y, Desmonts G, Remington JS. IgM enzyme-linked immunosorbent assay test for the diagnosis of congenital toxoplasma infection. *J Pediatr* 1981;98:32-6.
48. Stepick-Biek P, Thulliez P, Araújo FG, Remington JS. IgA antibodies for diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis. *J Infect Dis* 1990;162:270-3.
49. Camargo ME, Silva SM, Leser PG, Granato CH. Avidéz de anticorpos IgG específicos como marcadores de infecção primária recente pelo *Toxoplasma gondii*. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1991; 33:213-8.
50. Hedman K, Lappalainen M, Sepäiä I, Mäkelä O. Recent primary toxoplasma infection indicated by a low avidity of specific IgG. *J Infect Dis* 1989;159:736-40.
51. Hofgärtner WT, Swanzy SR, Bacina RM, Condon J, Gupta M, Matlock PE, et al. Detection of immunoglobulin G (IgG) and IgM antibodies to *Toxoplasma gondii*: evaluation of four commercial immunoassay systems. *J Clin Microbiol* 1997;35 :3313-5.

52. Liesenfeld O, Press C, Montoya JG, Gill R, Isaac-Renton JL, Hedman K, et al. False-positive results in immunoglobulin M (IgM) toxoplasma antibody tests and importance of confirmatory testing: the Platelia Toxo IgM test. *J Clin Microbiol* 1997;35:174-8.
53. Wilson M, Remington JS, Clavet C, Varney G, Press C, Ware D. Evaluation of six commercial kits for detection of human immunoglobulin M antibodies to toxoplasma gondii: the FDA Toxoplasmosis ad hoc Working Group. *J Clin Microbiol* 1997;35:3112-5.
54. Pinon JM, Chemla C, Villena I, Foudrinier F, Aubert D, Puygauthier-Toubas D, et al. Early neonatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: value of comparative enzyme-linked immunofiltration assay immunological profiles and antitoxoplasma gondii immunoglobulin M (IgM) or IgA immunocapture and implications for postnatal therapeutic strategies. *J Clin Microbiol* 1996;34:579-83.
55. Zufferey J, Hohlfeld P, Bille J, Fawer CL, Blanc D, Pinon JM, et al. Value of the comparative enzyme-linked immunofiltration assay for early neonatal diagnosis of congenital toxoplasma infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:971-5.

56. Naessens A, Jenum PA, Pollak A, Decoster A, Lappalainen M, Villena I, et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis in the neonatal period: a multicenter evaluation. *J Pediatr* 1999;135:714-9.
57. Fuentes I, Rodriguez M, Domingo CJ, Castillo F, Juncosa T, Alvar J. Urine sample used for congenital toxoplasmosis diagnosis by PCR. *J Clin Microbiol* 1996;34: 2368-71.
58. Gilbert R, Dunn D, Wallon M, Hayde M, Prusa A, Lebech M, et al. Ecological comparison of the risks of mother-to-child transmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal treatment protocol. *Epidemiol Infect* 2001;127:113-20.
59. Jeannel D, Costagliola D, Niel G, Hubert B, Danis M. What is known about the prevention of congenital toxoplasmosis? *Lancet* 1990;336:359-61.

PROJETO

2 PROJETO

2.1 Introdução

Infecção fetal por *Toxoplasma gondii* pode ocorrer através de passagem transplacentária quando a mãe adquire a infecção durante a gestação ou, menos comumente, quando mulheres cronicamente infectadas têm um comprometimento imunológico importante (1,2,3).

Os humanos podem ser infectados pela ingestão de frutas e vegetais contaminados com oocistos ou pela ingestão de carne crua ou pouco cozida, como cordeiro ou porco, contendo cistos teciduais (4). Em um estudo multicêntrico europeu, Cook *et al.* determinaram que, em gestantes, o principal fator de risco para a infecção foi o consumo de carne inadequadamente cozida, que contribuiu com 30% a 63% dos casos; outras 6% a 17% das infecções foram atribuídas ao solo contaminado (5). Em estudo realizado por Kapperud & cols. entre 1992 e 1994, na Noruega, observou-se que os casos tiveram contato diário com gatos mais freqüentemente do que os controles (OR=3,6) e que aqueles que lavavam menos freqüentemente a faca utilizada na cozinha tiveram risco de infecção 5 vezes maior (6).

Outro estudo destes autores mostrou que a prevalência de anticorpos IgG em gestantes está relacionada com o fator idade, já que ela aumentou significativamente em mulheres acima de 34 anos de idade (7).

Em países de alto risco para infecção, a incidência de toxoplasmose durante a gestação foi estimada entre 3 a 6 casos por 1.000 nativos; nos países de baixo risco, a incidência é de 1 a 2 casos por 1.000 nativos (8).

O primeiro estudo realizado sobre o assunto em Paris mostrou uma incidência de infecção aguda na gestação de 7,3/1.000 gestantes antes de 1960. A incidência relatada por Ancelle *et al.*, em 1996, foi de 6,6 (\pm 1,4) por 1.000 gestantes (1).

Um estudo colaborativo desenvolvido em Paris mostrou que, entre 1970 a 1980, a prevalência de infecção congênita por *Toxoplasma gondii* era de 1,9 a 3,2/1.000 nativos (1).

Nos Estados Unidos, a freqüência estimada de presumível toxoplasmose durante a gestação, ajustada a um período de 9 meses de observação, foi de 1,1 caso por 1.000 gestantes na população; a incidência de toxoplasmose congênita (TC) é de 0,1/1.000 nascimentos. No Canadá, a taxa de infecção pelo *Toxoplasma gondii* durante a gravidez é de 2 a 8 casos por 1.000 gestantes (8).

Apesar de a maioria dos recém-nascidos infectados não apresentar sintomas, quase todos desenvolverão seqüelas após o nascimento, incluindo a coriorretinite, o retardo mental e uma moderada perda da audição (8,9).

Um ensaio clínico randomizado conduzido por McAuley *et al.*, para avaliar o efeito do tratamento em crianças com TC, mostrou que a incidência de lesões retinianas em pacientes com TC subclínica ao nascimento foi de 30%, incidência que variou entre 23%, observados nos primeiros quatro anos de vida, e

50%, após os cinco anos de idade. Este estudo, desenvolvido entre 1981 e 1999, mostrou que não houve progressão ou desenvolvimento de novas lesões durante o primeiro ano de vida quando estas crianças estavam sendo tratadas, embora tenha havido um pequeno número de recorrências tardias (3/44). Além disso, os fatores que contribuíram para as incapacitações mais importantes incluíram demora em diagnosticar a infecção e em iniciar a terapia. O dano visual ocorreu em 100% dos pacientes históricos (7/7) e em 30,7% dos pacientes tratados (10).

Cicatriz macular bilateral decorrente de TC foi a maior causa de diminuição da acuidade visual (43,4%) em um estudo retrospectivo desenvolvido em um ambulatório de avaliação de acuidade visual entre pacientes com idade inferior a 14 anos, na Universidade Estadual de Campinas, em São Paulo, de 1982 a 1992 (11).

As recomendações para a triagem sorológica em gestantes diferem de um país para outro, já que a relação custo-efetividade de cada programa varia de acordo com a prevalência da infecção pelo *Toxoplasma* durante a gravidez (8).

Em 1978 e 1985, a Áustria e a França implementaram programas nacionais para detecção imediata e tratamento de infecções pelo *Toxoplasma* durante a gestação (12). As recomendações são que gestantes não imunes sejam testadas mensalmente, para detectar soroconversão (13).

Em alguns países, existem discussões a respeito da justificativa em realizar *screening* para toxoplasmose, principalmente quando a prevalência de infecção na gestação é baixa (14). Baseados no modelo de Bader, Mittendorf *et al.* analisaram a aplicação do *screening* nos Estados Unidos. Eles concluíram que quando a prevalência da doença é rara, mesmo melhorando a especificidade dos

testes, não é possível superar a influência da raridade no valor preditivo positivo do teste. Assim, por exemplo, numa população poderiam ocorrer 12,1 casos de abortamentos de fetos normais para cada caso de infecção congênita confirmada (15).

Em revisões sistemáticas para avaliar a evidência da eficácia do tratamento na gestação, Wallon *et al.* concluíram que o valor dos programas de *screening* antenatal depende da segurança do tratamento em reduzir o risco de doença congênita; conseqüentemente, os dados disponíveis não são comparáveis entre si quando se trata de medir os riscos e benefícios das drogas antiparasitárias usadas para presumível infecção toxoplásmica antenatal (12,16).

Como os custos com os métodos diagnósticos e tratamentos disponíveis são elevados, uma alternativa mais razoável seria a prevenção primária mediante identificação dos fatores de risco para toxoplasmose durante a gestação e fornecimento de orientações por escrito às gestantes soronegativas na primeira consulta pré-natal (6,17,18).

2.2 Justificativa

A toxoplasmose aguda na gestação ou toxoplasmose em gestantes imunocomprometidas pode determinar infecção fetal com dano neurológico, geralmente no primeiro ano de vida, ou déficit visual progressivo irreversível em qualquer época da vida.

A apresentação clínica da infecção na gestante é freqüentemente assintomática; também não existe relação entre presença de sintomas maternos e gravidade da doença no feto.

A soropositividade, identificada através da detecção de imunoglobulina G reagente (IgGR), indica soroconversão, ou seja, infecção pelo *T. gondii* em qualquer época da vida. Assim, uma prevalência maior de soropositividade é um indicador de maior exposição da população aos fatores determinantes da doença.

Em nosso meio, existem poucos estudos de prevalência de infecção pelo *T. gondii*. Entretanto, considerando os hábitos da população do Rio Grande do Sul referentes à culinária e o predomínio de estilo de vida baseado na agricultura familiar de subsistência nas áreas rurais, é de esperar que a prevalência de soropositividade para infecções pelo toxoplasma seja elevada neste Estado, e especialmente nas áreas rurais.

É necessário identificar a proporção de gestantes suscetíveis à infecção na nossa população o mais precocemente possível durante o pré-natal, para instituir medidas de prevenção primária e secundária.

O conhecimento da prevalência de soropositividade para toxoplasmose nas gestantes pode ser o passo inicial para avaliar a importância de realizar *screening* em todas as gestantes desta população, evitando a perda de diagnósticos de infecção congênita e, conseqüentemente, o aparecimento de seqüelas no futuro.

É importante considerar que as pesquisas mais recentes sustentam que a prevenção primária, mediante identificação das gestantes suscetíveis e sua orientação por escrito, a respeito das formas de prevenir infecção aguda, seria a abordagem com melhor relação custo-efetividade em comparação com o tratamento durante toda a gestação, pois ainda não existem evidências de que esta medida de prevenção secundária reduza a transmissão vertical da infecção toxoplásmica.

Finalmente, os dados disponibilizados por este estudo poderão ter valor em saúde pública, pois permitirão o acesso ao *status* sorológico das gestantes, colaborando, assim, para o planejamento e organização das prioridades no atendimento pré-natal desta população.

2.3 Objetivo

O objetivo principal deste estudo é medir a prevalência de soropositividade para toxoplasmose em gestantes atendidas na maternidade do Hospital Nossa Senhora da Conceição, de Porto Alegre (RS), e verificar possíveis associações entre soropositividade e os fatores idade, cor, nível de escolaridade e procedência maternas.

2.4 Metodologia

2.4.1 Delineamento

Será realizado um estudo transversal para avaliar a prevalência de soropositividade para toxoplasmose em gestantes atendidas em uma maternidade de hospital público.

Esta modalidade de investigação permitirá estimar a proporção de mulheres que já se infectaram pelo *Toxoplasma gondii*. Permitirá, também, levantar hipóteses a partir de possíveis associações entre variáveis.

2.4.2 Critérios de Inclusão

Serão incluídas as gestantes cujo parto foi realizado na maternidade do Hospital Nossa Senhora da Conceição no período de julho a outubro e no mês de dezembro de 2000 e que realizaram testes sorológicos para toxoplasmose durante o pré-natal ou no momento do parto no Laboratório Central do referido hospital.

2.4.3 Amostra

Para avaliar associações de tamanho pequeno a moderado ($RP > \text{ou} = 1,4$) e estimar o parâmetro de soropositividade com um erro padrão de aproximadamente 1,5%, fixando-se $\alpha = 0,05$ e $\beta = 0,20$, estimou-se um tamanho amostral mínimo de, aproximadamente, 1.200 gestantes.

O erro padrão refere-se à precisão da estimativa da prevalência de soropositividade. O erro padrão de uma proporção é estimado através da fórmula:

$$EP(p) = \sqrt{\frac{p \times q}{n}}$$

No presente caso, se for considerada uma prevalência de soropositividade de 25%, se terá aproximadamente os seguintes resultados:

- $EP(p) = \sqrt{\frac{0,25 \times 0,75}{1.200}} = 0,015 = 1,5\%$
- Intervalo de confiança de uma proporção = $p \pm 1,96 \times EP$
- Margem de erro = $2 \times EP = 3\%$.

Para cada uma das variáveis estudadas, foram realizados cálculos, através do programa Epi-Info 6.04, envolvendo a razão entre indivíduos expostos e não expostos com base na literatura (Tabela 1).

Tabela 1 – Cálculo do tamanho da amostra para soropositividade para infecção pelo *Toxoplasma gondii*, conforme as variáveis. Prevalência estimada de 25%, Intervalo de confiança de 95% e poder de 80%. Razão E/ \bar{E} = 1

Variável	E (%)	\bar{E} (%)	RP	Amostra Total
Idade \geq 35 anos	27,5	15	1,8	366
Cor mista e negra	22,5	15	1,5	900
Procedência do Anel Metropolitano	22,5	15	1,5	900
Escolaridade materna inadequada	25	17,5	1.4	984
Ausência de sorologia no pré-natal	25	17,5	1.4	984

E = expostos; \bar{E} = não expostos; RP = razão de prevalência

Abordagens analíticas que ajustam para variáveis de confusão freqüentemente aumentam o tamanho da amostra exigido. Assim, ao cálculo de 984 gestantes foi adicionado um valor aproximado de 20% (Hulley SB & Cummings SR, 2001).

2.4.4 Medidas

Com base nos prontuários das gestantes e dos recém-nascidos, serão preenchidas fichas de coleta de dados contendo as variáveis que seguem.

A. Variável Dependente

IgG para toxoplasmose reagente

Será considerada soropositiva para toxoplasmose a gestante cuja medida de anticorpos IgG for superior a 3 UI/ml.

Os anticorpos IgG são marcadores sorológicos de imunidade ou infecção crônica (latente) porque, após um episódio de infecção aguda, eles persistem de modo estável ou com lenta diminuição da concentração. Concentrações elevadas (>300 UI/ml) persistem por anos em aproximadamente 5% dos pacientes (1).

Neste estudo, a dosagem de IgG para toxoplasmose será realizada através do método enzimático por micropartículas – MEIA (*microparticle enzyme immunoassay* - Abbott AxSYM SYSTEM). Os valores de referência estão descritos na Tabela 2.

Também será coletada a informação sobre o momento da coleta, tomando-se como referência a idade gestacional, que será medida em três níveis, conforme os trimestres da gestação. O cálculo da idade gestacional relacionada aos trimestres se baseará, preferentemente, na data da última menstruação (DUM) utilizando o gestograma como instrumento; na ausência da DUM, a idade gestacional no momento da coleta será calculada conforme o método de Capurro, aplicado logo após o parto.

Tabela 2 – Valores de referência de anticorpos IgG para toxoplasmose através do método enzimático por micropartícula – MEIA – AxSYM SYSTEM

	Concentração
IgG reagente	superior a 3 UI/ml
IgG duvidoso	entre 2 e 3 UI/ml
IgG não reagente	inferior a 2 UI/ml

Fonte: Manual do fabricante – *Abbott AxSYM*® system – Toxo IgG. August, 1999

B. Fatores em Estudo

Idade materna: variável quantitativa contínua registrada em anos. Posteriormente, será realizada derivação da variável em seis grupos de idades, como segue:

1. 13 – 14 anos
2. 15 – 19 anos
3. 20 – 24 anos
4. 25 – 29 anos
5. 30 – 34 anos
6. ≥ 35 anos

Será considerada exposição a idade igual ou superior a 35 anos.

Procedência: Porto Alegre (capital), Alvorada, Cachoeirinha, Gravataí, Viamão, Guaíba, Canoas, outras cidades do Rio Grande do Sul.

Considerar-se-á que o risco de infecção da gestante tende a crescer à medida que sua procedência (local da residência) se distancie da capital.

Cor: a informação será coletada conforme três categorias – branca, mista e negra.

Nível socioeconômico: será utilizada como indicador a escolaridade materna, medida através do total de anos escolares completados em escola formal. Será considerado que houve exposição se a escolaridade for inferior ou igual a quatro anos completos.

Local do pré-natal: Hospital Nossa Senhora da Conceição, Hospital Femina, posto de saúde, policlínica, consultório particular, outros hospitais.

C. Outras Variáveis

Presença de sorologia coletada durante o pré-natal: variável nominal dicotômica coletada com o objetivo de descrever a proporção de mulheres testadas no pré-natal e que poderiam se beneficiar com medidas preventivas, quando suscetíveis à infecção durante a gestação.

IgM materna para toxoplasmose: é um anticorpo presente em quase todos os casos de infecção aguda. O período de tempo para a sua detecção pode variar desde poucas semanas até muitos meses. Valores de referência de anticorpos IgM para toxoplasmose pelo método enzimático por micropartícula – MEIA – AxSYM SYSTEM estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3 – Valores de referência de IgM para toxoplasmose através do método enzimático por micropartícula – MEIA – AxSYM SYSTEM

	Índice
IgM reagente	superior a 0,600
IgM duvidoso	entre 0,500 e 0,599
IgM não reagente	inferior a 0,500

Fonte: Manual do fabricante – *Abbott AxSYM*® system – Toxo IgM. August, 1999

Observação: indivíduos não infectados ou suscetíveis apresentam anticorpos IgG e IgM ausentes.

2.4.5 Mapa de Variáveis

NOME	DESCRIÇÃO	FORMATO	TAMANHO	CÓDIGOS/UNIDADES
FICHAN	Nº DA FICHA	NUMÉRICO	4,0	-
NGEST	NOME DA GESTANTE	CARACTERES	40,0	-
REG	REGISTRO	NUMÉRICO	8,0	-
IDMAT	IDADE MATERNA	NUMÉRICO	2,0	-
COR	COR	NUMÉRICO	1,0	[1] BRANCA [2] MISTA [3] NEGRA [9] IGNORADO
PROCED	PROCEDÊNCIA	NUMÉRICO	2,0	[1] POA [2] ALVORADA [3] CACHOEIRINHA [4] GRAVATAÍ [5] VIAMÃO [6] GUAÍBA [7] CANOAS [8] OUTRAS CIDADES [10] OUTROS ESTADOS [99] IGNORADO
ESCMAT	ESCOLARIDADE MATERNA	NUMÉRICO	2,0	[10] ANALFABETA [11] 1ª SÉRIE 1º GRAU [12] 2ª SÉRIE 1º GRAU [13] 3ª SÉRIE 1º GRAU [14] 4ª SÉRIE 1º GRAU [15] 5ª SÉRIE 1º GRAU [16] 6ª SÉRIE 1º GRAU [17] 7ª SÉRIE 1º GRAU [18] 1º G COMPLETO [21] 2º G INCOMPLETO [22] 2º G COMPLETO [31] SUP INCOMPLETO [32] SUP COMPLETO [99] IGNORADO

NOME	DESCRIÇÃO	FORMATO	TAMANHO	CÓDIGOS/UNIDADES
ESCPAT	ESCOLARIDADE PATERNA	NUMÉRICO	2,0	[10] ANALFABETO [11] 1ª SÉRIE 1º GRAU [12] 2ª SÉRIE 1º GRAU [13] 3ª SÉRIE 1º GRAU [14] 4ª SÉRIE 1º GRAU [15] 5ª SÉRIE 1º GRAU [16] 6ª SÉRIE 1º GRAU [17] 7ª SÉRIE 1º GRAU [18] 1º G COMPLETO [21] 2º G INCOMPLETO [22] 2º G COMPLETO [31] SUP INCOMPLETO [32] SUP COMPLETO [99] IGNORADO
DUM	DATA DA ÚLTIMA MENSTRUACÃO	DATA [DD/MM/AAAA]	8,0	-
DATPART	DATA DO PARTO	DATA [DD/MM/AAAA]	8,0	-
CAPURRO	CAPURRO	NUMÉRICO	2,1	-
LOCPRE	LOCAL DO PRÉ-NATAL	NUMÉRICO	1,0	-
SOROLPN	SOROLOGIA NO PRÉ-NATAL	NUMÉRICO	1,0	-

NOME	DESCRIÇÃO	FORMATO	TAMANHO	CÓDIGOS/UNIDADES
DTPRIMS	DATA DA COLETA DA 1ª SOROLOGIA	DATA [DD/MM/AAAA]	8,0	-
IgG1	IgG 1º TRIMESTRE	NUMÉRICO	4,1	-
IgG2	IgG 2º TRIMESTRE	NUMÉRICO	4,1	-
IgG3	IgG 3º TRIMESTRE	NUMÉRICO	4,1	-
IgGP	IgG NO PARTO	NUMÉRICO	4,1	-
IgM1	IgM 1º TRIMESTRE	NUMÉRICO	4,1	-
IgM2	IgM 2º TRIMESTRE	NUMÉRICO	4,1	-
IgM3	IgM 3º TRIMESTRE	NUMÉRICO	4,1	-
IgMP	IgM NO PARTO	NUMÉRICO	4,1	-
QUEMCOL	QUEM COLETOU	NUMÉRICO	1,0	[1] ALESSANDRA [2] LEANDRO [3] ROSANA [4] IVANA [5] REGINA
DTCOL	DATA DA COLETA	DATA [DD/MM/AAAA]	8,0	-

2.4.6 Plano de Derivação de Variáveis

VARIÁVEIS	DERIVAÇÃO	CODIFICAÇÃO
IDADE MATERNA	IDMAT1	1 = 13 – 14 ANOS 2 = 15 – 19 ANOS 3 = 20 – 24 ANOS 4 = 25 – 29 ANOS 5 = 30 – 34 ANOS 6 = ≥ 35 ANOS
	IDMAT2	1 = < 35 ANOS 2 = ≥ 35 ANOS
	IDMAT3	1 = 13 – 20 ANOS (percentil 25) 2 = 21 – 25 ANOS (percentil 50) 3 = 26 – 31 ANOS (percentil 75) 4 = ≥ 32 ANOS
	IDMAT4	1 = 13 – 19 ANOS 2 = 20 – 24 ANOS 3 = 25 – 29 ANOS 4 = 30 – 34 ANOS 5 = ≥ 35 ANOS
	IDMAT5	1 = < 20 ANOS 2 = 20 – 34 ANOS 3 = ≥ 35 ANOS
COR	COR1	1 = BRANCA 2 = MISTA + NEGRA
PROCEDÊNCIA	PROCED1	1 = POA 2 = ALVORADA CACHOEIRINHA GRAVATAÍ 3 = VIAMÃO GUAÍBA CANOAS 4 = OUTRAS CIDADES/ESTADOS
	PROCED2	1 = POA 2 = OUTROS
	PROCED3	1 = POA 2 = ALVORADA CACHOEIRINHA GRAVATAÍ VIAMÃO GUAÍBA CANOAS 3 = OUTRAS CIDADES DO INTERIOR

ESCOLARIDADE MATERNA E PATERNA	ESCOLM1 ESCOLP1	1 = ANALFABETO (A) ATÉ 4ª SÉRIE 1ºG 2 = 5ª SÉRIE 1ºG ATÉ 1ºG COMPLETO 3 = 2ºG INCOMP ATÉ SUPERIOR COMP.
	ESCOLM2	1 = ANALFABETO (A) ATÉ 4ª SÉRIE 1ºG 2 = 5ª SÉRIE 1ºG ATÉ 6ª SÉRIE 1º G 3 = 7ª SÉRIE 1ºG ATÉ 1ºG COMPLETO 4 = 2ºG INCOMP. ATÉ SUPERIOR COMP.
IgG1/IgG2/IgG3/IgGP	IgG	1 = REAGENTE 2 = NÃO REAGENTE + DUVIDOSO
	IgGCONC	1 = > 3 UI/ml 2 = entre 2 e 3 UI/ml 3 = < 2UI/ml
IgM1/ IgM2/ IgM3/ IgMP	IgM	1 = REAGENTE 2 = NÃO REAGENTE + DUVIDOSO
	IgMIND	1 = > 0,600 2 = entre 0,500 e 0,599 3 = < 0,500

2.4.7 Tabela para Descrição de Resultados

TABELA 4 – Freqüências observadas quanto à sorologia para toxoplasmose na população de gestantes, com intervalo de confiança de 95%

RESULTADOS SOROLÓGICOS	f	n	Prev (%)	IC 95%
IgG reagente IgM não reagente	x			
IgG reagente IgM reagente	y			
IgG não reagente IgM não reagente	z			
TOTAL				

2.4.8 Logística

A. População em Estudo

Será constituída por gestantes atendidas no centro obstétrico do Hospital Nossa Senhora da Conceição – GHC – MS no momento do parto e que realizaram testes sorológicos para toxoplasmose no laboratório central deste hospital durante o pré-natal e/ou no momento da admissão nesta maternidade.

Todas as gestantes atendidas no centro obstétrico que não têm dosagens de IgG e IgM prévias são submetidas à coleta no momento da admissão.

Amostra selecionada: gestantes atendidas no centro obstétrico no período de julho a outubro e em dezembro de 2000.

B. Instrumento para Coleta de Dados

Será elaborada ficha de coleta de dados a partir de informações contidas em prontuários das gestantes e recém-nascidos após atendimento no centro obstétrico do hospital. A maioria dos itens de informação coletados está contida em questões fechadas, com codificação das respostas (ANEXO A).

C. Preenchimento das Fichas de Coleta de Dados

As fichas serão preenchidas por dois médicos residentes do Programa de Pediatria do Hospital da Criança Conceição (coletadores 1 e 2) e por duas médicas neonatologistas vinculadas ao centro de neonatologia do hospital (coletadores 3 e 5). Uma médica residente do terceiro ano em neonatologia será a supervisora do processo (coletador 1). Ela avaliará as fichas de coleta dos dados quanto à correção e completo preenchimento, a cada dois dias. A codificação das informações será realizada pela pesquisadora (coletador 4), posteriormente.

D. Manual para Preenchimento das Fichas de Coleta de Dados

Será elaborada a listagem de gestantes que foram atendidas nos meses de julho, agosto, setembro, outubro e dezembro de 2000. Já os prontuários desses meses serão distribuídos entre os coletadores 1, 2, 3 e 5.

Cada coletador fará, inicialmente, uma pesquisa dos resultados de exames sorológicos para toxoplasmose das gestantes presentes na listagem obtida do computador do centro de neonatologia. Assim, será comprovada a realização dos exames no Laboratório Central do HNSC.

Os exames sorológicos das gestantes serão impressos e, posteriormente, comparados com as informações dos prontuários. A ficha de coleta de dados somente será preenchida quando a gestante foi submetida à coleta laboratorial neste hospital.

A coordenadora da pesquisa (coletador 4) preencherá, simultaneamente, 5% do total de fichas de coletas de dados – quando o tamanho amostral é grande, a fração do controle de qualidade pode ser reduzida.

Observações:

▶ No caso de as gestantes apresentarem mais de uma sorologia por trimestre, será considerada a sorologia mais precoce se as dosagens de IgG forem positivas; se, no entanto, as dosagens de IgG forem negativas, será levada em consideração a mais tardia (a mais próxima ao parto) para representar suscetibilidade por período maior.

▶ Nos casos em que as gestantes tiverem sido testadas durante o pré-natal em outros locais (fora do laboratório do HNSC) e, mesmo assim, forem testadas novamente no hospital no momento do parto, ao preencher-se o campo “data da 1ª sorologia” elas serão consideradas suscetíveis e a data da primeira sorologia será a do momento do parto se o exame externo for positivo e o do HNSC negativo. Se, no entanto, o exame externo for positivo e o do parto também, as pacientes serão consideradas soropositivas e a “estimativa de conversão sorológica” será a do primeiro exame (exame externo). Neste caso, a data da primeira sorologia será a do exame externo.

▶ Para identificar o trimestre da gestação em que houve a coleta, o parâmetro será a DUM. Será considerada de primeiro trimestre a coleta realizada entre 0 e 14ª semana; de segundo trimestre a feita entre a 15ª e 28ª semana; e de terceiro trimestre a realizada entre a 29ª a 42ª semana. Na ausência da DUM, o parâmetro será o método de Capurro. Para esta identificação, será utilizado o gestograma (*Tratado de Obstetrícia da FEBRASGO*).

▶ Quando a sorologia tiver sido realizada até 7 dias antes do parto, por convenção ela será considerada como coleta realizada na data do parto.

▶ Quanto à escolaridade, quando a informação contida em prontuários não identificar a série mas apenas o grau, por convenção será considerada como tendo cursado até a 4ª série a gestante com primeiro grau e como tendo cursado o 2º grau incompleto a que tiver registro de segundo grau.

E. Treinamento

Os quatro médicos colaboradores da pesquisa estudarão o assunto em questão – Toxoplasmose na Gestação. Aos médicos colaboradores será apresentado o projeto de pesquisa e a ficha de coleta previamente elaborada pela pesquisadora e orientador. Cada item da ficha, com sua interpretação e codificação, será amplamente discutido com a equipe de trabalho; as dúvidas serão esclarecidas pela pesquisadora.

F. Estudo Piloto

Cinco prontuários serão revisados pela pesquisadora, sendo o trabalho acompanhado por todo o grupo de colaboradores. Em seguida, cada colaborador coletará, individualmente, dez prontuários, ocasião em que a ficha de coleta de dados será estudada e as dúvidas esclarecidas novamente. Os dados obtidos no estudo piloto não serão analisados.

Reuniões quinzenais serão realizadas com a equipe de médicos para discussão da coleta de dados em andamento.

2.4.9 Análise e Processamento dos Dados

Inicialmente, será estimada a prevalência de soropositividade para toxoplasmose em gestantes através do cálculo de uma proporção simples e seu intervalo de confiança de 95% baseado na distribuição binomial.

Diversos grupos de pacientes serão comparados no que se refere à prevalência de soropositividade para toxoplasmose, obtendo-se razões de prevalência (RP), intervalos de confiança de 95% e significância determinada pelo teste de Qui-quadrado. Adicionalmente, será elaborado modelo de regressão logística para estudar de forma simultânea os múltiplos efeitos que poderiam estar envolvidos na prevalência de soropositividade para toxoplasmose em gestantes. O nível de significância adotado no estudo foi de $\alpha = 0,05$ nas análises bivariadas e de $\alpha = 0,10$ na análise multivariável. Os dados serão analisados e processados com o auxílio dos programas Epi-Info versão 6.04 e SPSS versão 10.0. Será realizada digitação dupla por dois digitadores treinados.

2.4.10 Controle de Qualidade

A coordenadora da pesquisa revisará 5% dos prontuários, que também serão revisados pelos colaboradores sem conhecimento prévio destes.

2.5 Resultados e impactos esperados

Estima-se que a prevalência de soropositividade para toxoplasmose em gestantes da população estudada será de 25%.

Também se estima que, quanto maior a idade da gestante, maior a prevalência de soropositividade, devido ao seu maior tempo de exposição ao agente. Além disso, parte-se da hipótese de que a ocorrência de soropositividade para toxoplasmose está inversamente associada com nível socioeconômico. A justificativa para esta possível associação está relacionada ao fato de que a transmissão da doença se dá através de alimentos contaminados por oocistos liberados pelas fezes de gatos e, portanto, tem relação com a higiene inadequada destes alimentos antes de seu consumo.

A prevalência que será medida é a de gestantes que já desenvolveram infecção em algum momento da vida. Embora as medidas de prevenção sejam direcionadas às gestantes suscetíveis, é preciso ressaltar que países com maior prevalência de soropositividade para toxoplasmose têm maior exposição ao agente e, conseqüentemente, as gestantes suscetíveis à infecção no momento da gestação também o são. Considera-se, então, a soropositividade como uma medida indireta de exposição ao *Toxoplasma gondii* durante a gestação. E, se for confirmada a hipótese de alta prevalência, será possível justificar, desde logo, a adoção de medidas preventivas primárias e secundárias nesta população, até que posteriores estudos forneçam maior evidência quanto à racionalização no emprego de técnicas diagnósticas e terapêuticas.

2.6 Questões éticas

Será assinado termo de compromisso pelos pesquisadores para utilização de dados coletados em prontuários referentes a pacientes atendidas no HNSC (ANEXO B). O projeto de pesquisa será avaliado pelos Comitês de Ética do HNSC e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (ANEXOS C e D).

2.7 Recursos necessários

Os exames sorológicos para toxoplasmose serão realizados no Laboratório Central do HNSC. Computador, impressora, disquetes e material de escritório serão fornecidos pelo pesquisador.

2.8 Cronograma básico

Preparação: JULHO - DEZEMBRO/2000

Seleção e treinamento: JANEIRO E FEVEREIRO/2001

Amostragem: FEVEREIRO/ 2001

Preparação do trabalho de campo: MARÇO/2001

Trabalho de campo: MARÇO A JULHO/2001

Processamento de dados: JULHO E AGOSTO/2001

Análise: SETEMBRO E OUTUBRO/2001

Redação: NOVEMBRO/2001

Apresentação: DEZEMBRO/2001

2.9 Referências bibliográficas do projeto

1. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p.205-346.
2. Minkoff H, Remington JS, Holman S, Ramirez R, Goodwin S, Landesman S. Vertical transmission of toxoplasma by human immunodeficiency virus-infected women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:555-9.
3. European Collaborative Study and Research Network on Congenital toxoplasmosis. Low incidence of congenital Toxoplasmosis in children born to women infected with human immunodeficiency virus. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 1996;68:93-6.
4. Stray-Pedersen B. Toxoplasmosis in pregnancy. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1993;7:107-37.
5. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *BMJ* 2000;321:142-7.

6. Kapperud G, Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Eskild A, Eng J. Risk factors for toxoplasma gondii infection in pregnancy: results of a prospective case-control study in Norway. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52:158-9.
7. Jenum PA, Kapperud G, Stray-Pedersen B, Melby KK, Eskild A, Eng J. Prevalence of toxoplasma gondii specific immunoglobulin G antibodies among pregnant women in Norway. *Epidemiol Infection* 1998;120:87-92.
8. Matsui D. Prevention, diagnosis, and treatment of fetal toxoplasmosis. *Clin Perinatol* 1994;21:675-89.
9. Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital toxoplasma infection. *Pediatrics* 1980;66:767-74.
10. McAuley J, Boyer KM, Patel D, Mets M, Swisher C, Roizen N, et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital Toxoplasmosis: The Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clin Infect Dis* 1994;18:38-72.
11. de Carvalho KM, Minguini N, Moreira Filho DC, Kara-Jose N. Characteristics of a pediatric low-vision population. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998;35:162-5.

12. Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ* 1999;318:1511-4.
13. Thulliez P. Screening programme for congenital toxoplasmosis in France. *Scand J Infect Dis Suppl* 1992;84:43-5.
14. Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC, Maguire JH, Lynfield R, Stechenberg B, et al. Neonatal Serologic screening and early treatment for congenital toxoplasma gondii infection: The New England Regional Toxoplasma Working Group. *N Engl J Med* 1994;330:1858-63.
15. Mittendorf R, Pryde P, Herschel M, Williams M. Is routine Antenatal toxoplasmosis screening justified in the United States ? Statistical considerations in the application of medical screening tests. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:163-73.
16. Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001684.
17. Foulon W, Naessens A, Lauwers S, de Meuter F, Amy JJ. Impact of primary prevention on the incidence of toxoplasmosis during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;72:363-6.

18. Foulon W: Congenital toxoplasmosis: Is screening desirable ? Scand J Infect Dis Suppl 1992;84:11-7.

ANEXOS

<p>ESCOLARIDADE PATERNA:</p> <p>[10] ANALFABETA [17] ATÉ 7ª SÉRIE 1º GRAU</p> <p>[11] ATÉ 1ª SÉRIE 1º GRAU [18] 1º GRAU COMPLETO</p> <p>[12] ATÉ 2ª SÉRIE 1º GRAU [21] 2º GRAU INCOMPLETO</p> <p>[13] ATÉ 3ª SÉRIE 1º GRAU [22] 2º GRAU COMPLETO</p> <p>[14] ATÉ 4ª SÉRIE 1º GRAU [31] SUPERIOR INCOMPLETO</p> <p>[15] ATÉ 5ª SÉRIE 1º GRAU [32] SUPERIOR COMPLETO</p> <p>[16] ATÉ 6ª SÉRIE 1º GRAU [99] IGNORADO</p> <p>DATA DO PARTO: ___/___/_____</p> <p>DUM: ___/___/_____</p> <p>CAPURRO: [] [], []</p> <p>LOCAL DO PRÉ-NATAL:</p> <p>[1] HNSC [2] FEMINA [8] NÃO FEZ</p> <p>[3] POSTO DE SAÚDE [4] POLICLÍNICA [9] IGNORADO</p> <p>[5] PARTICULAR [6] OUTROS HOSPITAIS</p> <p>SOROLOGIA NO PRÉ-NATAL: [1] SIM [2] NÃO [9] IGN</p> <p>DATA DA COLETA 1ª SOROLOGIA: ___/___/_____</p> <p>IgG 1º TRIMESTRE: [_____]</p> <p>IgG 2º TRIMESTRE: [_____]</p> <p>IgG 3º TRIMESTRE: [_____]</p> <p>IgG NO PARTO: [_____] NÃO FEZ: [9999.99]</p> <p>IgM 1º TRIMESTRE: [_____]</p> <p>IgM 2º TRIMESTRE: [_____]</p> <p>IgM 3º TRIMESTRE: [_____]</p> <p>IgM NO PARTO: [_____] NÃO FEZ: [99.99]</p> <p>QUEM COLETOU OS DADOS:</p> <p>[1] ALESSANDRA</p> <p>[2] LEANDRO</p> <p>[4] IVANA</p> <p>[5] REGINA</p> <p>DATA DA COLETA: ___/___/_____</p>	<p>ESCOLPAT []</p> <p>DATPARTO []/[]/[]</p> <p>DUM ___/___/_____</p> <p>CAPURRO [] [], []</p> <p>LOCPRE []</p> <p>SOROLPRE []</p> <p>DATPRIMS []/[]/[]</p> <p>IgG1 [_____]</p> <p>IgG2 [_____]</p> <p>IgG3 [_____]</p> <p>IgGP [_____]</p> <p>IgM1 [_____]</p> <p>IgM2 [_____]</p> <p>IgM3 [_____]</p> <p>IgMP [_____]</p> <p>QUEMCOL []</p> <p>DATA COL []/[]/[]</p>
--	---

ANEXO B – Termo de compromisso para utilização dos dados

TÍTULO DO PROJETO: PREVALÊNCIA DE SOROPOSITIVIDADE PARA TOXOPLASMOSE ATRAVÉS DE MÉTODO ENZIMÁTICO EM UMA POPULAÇÃO DE GESTANTES.

Os autores do presente projeto de pesquisa se comprometem a manter o sigilo dos dados coletados em prontuários e bases de dados referentes a pacientes atendidos no Hospital Nossa Senhora da Conceição. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente com finalidade científica, preservando-se integralmente o anonimato dos pacientes.

Porto Alegre, 20 de NOVEMBRO de 2000.

AUTORES DO PROJETO

1. MÁRIO B. WAGNER

2. IVANA R DOS SANTOS VARELLA

ANEXO C – TERMO DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO CEP-GHC

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO
CEP - GHC**

RESOLUÇÃO

Porto Alegre, 11 de outubro de 2000.

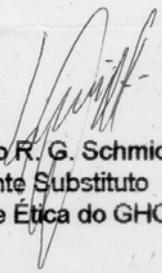
O Comitê de Ética em Pesquisa-CEP-GHC, em reunião ordinária em 11/10/2000 analisou o projeto de pesquisa:

Nº 43/2000

Título: Prevalência de soropositividade para toxoplasmose através de método enzimático em população de gestantes.

Autor: Ivana Varella.

Este trabalho, bem como o Termo de Consentimento Pós Informado, no aspecto ético e metodológico, por estarem de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução nº 196/96), obtiveram o parecer **APROVADO**. O autor deverá encaminhar relatórios semestrais sobre o andamento do projeto.


Dr. Sérgio R. G. Schmidt
Presidente Substituto
Comitê de Ética do GHC

ANEXO D – TERMO DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO GPPG – HCPA**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE**RESOLUÇÃO**

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

Projeto: 00-408

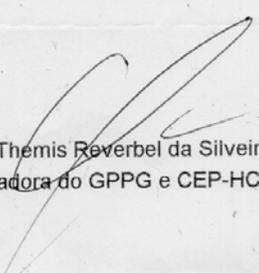
Pesquisadores:

MARIO BERNARDES WAGNER
ROSANA IUNG OURIQUES
ALESSANDRA CECHINEL DARELA
LEANDRO MEIRELLES
IVANA ROSÂNGELA DOS SANTOS VARELLA

Título: PREVALÊNCIA DE SOROPOSITIVIDADE PARA TOXOPLASMOSE ATRAVÉS DE MÉTODO ENZIMÁTICO EM UMA POPULAÇÃO DE GESTANTES

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde.

Porto Alegre, 28 de Junho de 2001.



Profa. Themis Reverbél da Silveira
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA

ARTIGO

3 ARTIGO ORIGINAL

Prevalência de Soropositividade para Toxoplasmose em Gestantes Usuárias do Sistema Único de Saúde.

Seroprevalence of toxoplasmosis in pregnant women users of the public health system.

Ivana S. Varella¹, Mário B. Wagner², Alessandra Darella³, Leandro Meirelles Nunes³, Regina W. Müller⁴, Rosana Iung Ouriques⁵

1. Pediatra e neonatologista. Preceptora do Programa de Residência Médica em Pediatria do Hospital da Criança Conceição e médica assistente do Berçário do Hospital Nossa Senhora da Conceição – POA – RS. Mestranda em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

2. Doutor em Epidemiologia, Universidade de Londres. Professor adjunto, Dpto. de Medicina Social, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

3. Médicos residentes do 3º ano do Programa de Pediatria – Área de Neonatologia – Hospital da Criança Conceição – POA – RS.

4. Pediatra e neonatologista. Plantonista da UTI Neonatal do Hospital da Criança Conceição – POA – RS.

5. Pediatra e neonatologista. Plantonista do Berçário do Hospital Nossa Senhora da Conceição e UTI Pediátrica do Hospital da Criança Conceição – POA – RS.

Endereço para correspondência:

Dra. Ivana R. S. Varella

Rua Martim Aranha 100/1104 – Boa Vista

CEP 90520-020 – Porto Alegre – RS

mvarella@terra.com.br

Resumo

Objetivos: medir a prevalência de soropositividade para toxoplasmose em gestantes e avaliar associações de ocorrência da soropositividade com idade, cor, procedência e escolaridade maternas.

Métodos: Estudo transversal incluindo 1.261 gestantes atendidas na maternidade do Hospital Nossa Senhora da Conceição de Porto Alegre (RS) e que realizaram teste sorológico para toxoplasmose durante a gestação ou no momento do parto foi conduzido entre julho a outubro e dezembro de 2000. Foram investigadas as variáveis idade, cor, procedência, escolaridade e sorologia para toxoplasmose (IgG e IgM) utilizando o método enzimático por micropartícula quantitativo (MEIA).

Resultados: a prevalência de soropositividade para toxoplasmose nas gestantes estudadas foi de 59,8% (IC95%: 57,0% - 62,5%). Houve aumento na proporção de soropositividade com aumento da idade da mãe ($P=0,012$); já maior nível de escolaridade foi fator de proteção para toxoplasmose ($P<0,001$). A hipótese de que a proporção de gestantes soropositivas aumentaria conforme a maior distância de sua procedência da capital não se confirmou ($P=0,750$). Não se observou diferença quanto à cor ($P=0,228$). Na análise multivariada, a idade materna continuou mostrando associação linear com o aumento da soropositividade mesmo após ajuste para escolaridade, procedência e cor.

Conclusão: a prevalência de soropositividade em gestantes na população estudada é elevada e justifica a adoção de medidas preventivas primárias e secundárias, até que posteriores estudos forneçam maior evidência quanto à racionalização no emprego de técnicas diagnósticas e terapêuticas em toxoplasmose.

J Pediatr (Rio J): toxoplasmose, gestação, anticorpos, prevalência.

Abstract

Objectives: To measure the prevalence of serum positivity for toxoplasmosis in pregnant women and evaluate its association to maternity age, skin color, place of residence and education.

Methods: A cross sectional study in 1261 pregnant women assisted at *Hospital Nossa Senhora da Conceição's* maternity ward was conducted between June to October and December in 2000. Serological tests for toxoplasmosis were performed during their pregnancy or delivery. The variables considered were place of residence, skin color, education and serum tests for toxoplasmosis (IgG and IgM). It was used the Microparticle Enzyme Immunoassay method (MEIA).

Results: The prevalence of serum positivity for toxoplasmosis in the pregnant women studied was of 59,8% (95% CI: 57,0% - 62,5%). It was observed an increase in serum positivity in relation to age of mother (P= 0.012). On the other hand, a higher level of education was found to be a protective factor against toxoplasmosis (P< 0.001). The hypothesis that the proportion of pregnant serum-positive women would increase the farther they lived from capital cities was not confirmed (P=0.750). Differences regarding race were not observed (P= 0.228). In the multivariate analysis, maternity age presented a linear association to the increase of serum positivity even after adjustment for education, place of residence and skin color.

Conclusion: The prevalence of serum positivity in the pregnant women of the study population is high and justifies the adoption some primary and secondary preventive steps, until subsequent studies provide greater evidence concerning the rationalization of the diagnostic and therapeutic techniques in toxoplasmosis in the pregnant women.

KEY WORDS: toxoplasmosis, pregnancy, antibodies, prevalence.

Introdução

O *Toxoplasma gondii* pode ocasionar infecção fetal através de passagem transplacentária quando a mãe adquire a infecção durante a gestação ou, menos comumente, quando mulheres cronicamente infectadas têm um imunocomprometimento importante^{1,2,3}.

Vários estudos determinaram que o principal fator de risco para a infecção em gestantes é o consumo de carne inadequadamente cozida, que contribuiu com 30% a 63% dos casos; outras 6% a 17% das infecções foram atribuídas ao solo contaminado^{4,5}. Entre 1992 a 1994, Kapperud *et al.* observaram na Noruega que os casos tiveram contato diário com gatos mais frequentemente do que os controles (OR=3.6) e que aqueles que menos frequentemente lavavam a faca de cozinha tiveram risco de infecção cinco vezes maior⁶. Outro estudo destes autores mostrou que a prevalência de anticorpos IgG em gestantes aumentou significativamente em mulheres acima de 34 anos de idade⁷.

Apesar de a maioria dos recém-nascidos infectados não apresentar sintomas, quase todos desenvolverão seqüelas após o nascimento, incluindo a coriorretinite, o retardo mental e uma moderada perda da audição^{8,9,10}. Cicatriz macular bilateral decorrente de toxoplasmose congênita foi a maior causa de diminuição da acuidade visual (43,4%) em um estudo retrospectivo desenvolvido em um ambulatório de baixa acuidade visual entre pacientes com idade inferior a 14 anos, na Universidade Estadual de Campinas em São Paulo, de 1982 a 1992¹¹.

A prevalência de soropositividade em gestantes varia conforme regiões geográficas, características climáticas, fatores culturais e hábitos alimentares⁶. Foi observada uma proporção de 10,9% na Noruega⁷, 14,0% em Estocolmo¹², 18,8% em Londres¹³, 20,3% na Finlândia¹⁴ e 32,0% em Nova Iorque¹. Em Paris, esta medida já atingiu 70,0% das gestantes; após medidas de prevenção primária, ela foi reduzida para 65,0%¹.

As recomendações para a triagem sorológica em gestantes diferem de um país para outro, porque a relação custo-efetividade de cada programa varia de acordo com a prevalência da infecção pelo toxoplasma durante a gravidez^{8,15,16}. Em 1978 e 1985, a Áustria e a França implementaram programas nacionais para detecção imediata e tratamento de infecções pelo toxoplasma durante a

gestação. As recomendações são de que gestantes não imunes sejam testadas mensalmente ou a cada trimestre para detectar soroconversão^{17,18}. Mas, em revisões sistemáticas para avaliar evidência da eficácia do tratamento na gestação, Wallon *et al.* concluíram que o valor dos programas de *screening* antenatal depende da segurança do tratamento em reduzir o risco de doença congênita e que os dados disponíveis não são comparáveis para medir os riscos e benefícios das drogas antiparasitárias usadas para presumível infecção toxoplásmica antenatal^{17,19}.

Como os custos com os métodos diagnósticos e tratamentos disponíveis são elevados, uma alternativa mais razoável seria a prevenção primária mediante identificação dos fatores de risco para toxoplasmose durante a gestação e fornecimento de orientações por escrito às gestantes soronegativas na primeira consulta pré-natal^{6,20,21}.

Uma prevalência maior de soropositividade é um indicador de maior exposição da população aos fatores determinantes da doença. No Brasil, existem alguns estudos de prevalência de gestantes soropositivas para IgG antitoxoplasma: ela é de 77,1% no Rio de Janeiro²², 69,4% em Recife²³, 54,3% em Porto Alegre²⁴, 42,0% em Salvador²⁵ e 32,4% na região metropolitana da cidade de São Paulo²⁶. Entretanto, considerando os hábitos da população do Rio Grande do Sul referentes à culinária e o fato de que nas áreas rurais existe predomínio de estilo de vida baseado na agricultura familiar de subsistência, é de esperar que a prevalência de soropositividade para infecções pelo toxoplasma seja elevada.

O objetivo principal deste estudo é determinar a prevalência de soropositividade para toxoplasmose em gestantes e verificar possíveis associações entre soropositividade e os fatores idade, cor, nível de escolaridade e procedência maternas.

Material e Métodos

A Maternidade do Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) se caracteriza pelo atendimento terciário de população procedente de Porto Alegre e Região Metropolitana, sendo referência para gestação de alto risco. Observa-se uma média de 7.000 nascimentos ao ano.

De um total de 2.610 gestantes atendidas no momento do parto, entre julho e outubro e, também, em dezembro de 2000, foram incluídas neste estudo 1.261 pacientes que haviam realizado exame sorológico para toxoplasmose no laboratório central deste hospital durante o pré-natal ou no momento da admissão na maternidade. Os prontuários do mês de novembro não estavam disponíveis devido a problemas administrativos. As demais pacientes foram excluídas do estudo porque já haviam realizado exame sorológico fora do laboratório do HNSC. As informações contidas em prontuários das gestantes e seus recém-nascidos foram coletadas mediante ficha de coleta de dados. O método sorológico utilizado foi o método enzimático por micropartícula, quantitativo – *microparticle enzyme immunoassay* (MEIA) – *Abbott Diagnostics AxSYM[®] SYSTEM Toxo IgG e IgM*.

Considerou-se IgG reagente (IgGR) quando a concentração foi superior a 3 UI/ml e IgG não reagente (IgGNR) quando a dosagem destes anticorpos foi inferior a 2 UI/ml. A dosagem de IgM foi considerada reagente (IgMR) quando o índice foi superior a 0,600, e não reagente quando inferior a 0,500. Os valores intermediários, entre 2 e 3 UI/ml para concentração de IgG e entre 0,500 e 0,599 para índice de IgM, foram considerados duvidosos (Manual do fabricante – *Abbott AxSYM[®] SYSTEM – Toxo IgG*. August, 1999).

As gestantes foram consideradas soropositivas para toxoplasmose quando apresentaram dosagem de IgG e/ou IgM reagentes. A prevalência de soropositividade incluiu pacientes com critério sorológico sugestivo de infecção aguda porque, nestes casos, a IgG foi reagente. O resultado sorológico foi sugestivo de infecção aguda quando índices de IgM foram reagentes. Quando as pacientes apresentaram resultados não reagentes para anticorpos IgG e IgM (IgGNR e IgMNR), elas foram consideradas suscetíveis à infecção.

Inicialmente, foi estimada uma soroprevalência para toxoplasmose de 25% nesta população. Também foram realizados cálculos de tamanho amostral para cada uma das variáveis estudadas através do programa Epi Info 6.04, tendo-se obtido 984 gestantes como amostra maior. A partir deste cálculo, foi adicionado um valor aproximado de 20%, já que abordagens analíticas que ajustam para variáveis de confusão exigem aumento no tamanho amostral, com o que se atingiu, finalmente, uma amostra total de 1.200 gestantes.

A análise foi baseada na distribuição binomial através do cálculo de uma proporção simples para estimar a prevalência de soropositividade para toxoplasmose e seu intervalo de confiança de 95%. Diversos grupos foram comparados, obtendo-se *odds ratio* (OR), intervalos de confiança de 95% e significância determinada através do teste do Qui-quadrado. Um modelo de regressão logística foi elaborado para estudar de forma simultânea os múltiplos efeitos que podem estar envolvidos na prevalência de soropositividade para toxoplasmose em gestantes. Os dados foram analisados com a utilização do programa computadorizado SPSS 10.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*).

Resultados

A maioria das gestantes incluídas no estudo havia realizado pré-natal em postos de saúde (38,5%) e no Hospital Nossa Senhora da Conceição (26,6%). Apenas 7,6% delas não haviam realizado nenhuma consulta. Em 60,3% das gestantes, o exame sorológico para toxoplasmose foi solicitado durante o pré-natal; as demais foram submetidas à coleta no momento do parto.

A prevalência de soropositividade para toxoplasmose nas gestantes estudadas foi de 59,8% (IC95%: 57,0% - 62,5%). Este resultado está descrito na Tabela 1, assim como a proporção de gestantes com sorologia sugestiva de infecção aguda na gestação (IgMR) e a de suscetíveis à infecção na gestação (IgG NR e IgM NR).

Entre as gestantes soropositivas, as medianas das concentrações de IgG no primeiro, segundo e terceiro trimestres e no momento do parto foram respectivamente 38,6 , 31,1 , 39,6 e 26,8 UI/ml. As medianas das concentrações de IgG relacionadas às gestantes com sorologia compatível com infecção aguda (IgG reagente e IgM reagente) desde o primeiro trimestre até o momento do parto foram respectivamente 69,8, 74,5, 125,2 e 131,2 UI/ml.

A idade das mulheres soropositivas variou entre 13 e 45 anos (média=26,3±7,34). A distribuição quanto à cor, escolaridade e procedência está descrita na Tabela 2. Adicionalmente, os resultados da análise bivariada também podem ser observados nesta tabela.

Existe tendência de aumento na proporção de soropositividade com o aumento da idade da gestante (P=0,012). Maior nível de escolaridade materna foi identificado como fator de proteção para toxoplasmose (P<0,001). A hipótese de que a proporção de gestantes soropositivas aumentaria conforme maior a distância de sua procedência da capital não se confirmou (P=0,750). A relação entre procedência e soropositividade mostrou que as gestantes residentes em Porto Alegre têm 1,4 vezes o risco de infecção prévia pelo *Toxoplasma gondii* quando comparadas com as gestantes procedentes da Região Metropolitana. Além disso, não houve diferença na ocorrência do desfecho quanto à cor (P=0,228).

A análise multivariável confirmou os achados anteriores; após ajuste para o efeito de outros termos incluídos no modelo, a soropositividade para toxoplasmose manteve associação linear com a idade, e maior escolaridade foi um fator protetor (Tabela 3).

Discussão

Este estudo foi desenvolvido em gestantes atendidas em uma maternidade pública localizada na zona norte da cidade de Porto Alegre. Apesar de os estudos de prevalência assumirem maior validade quando utilizam base populacional, não há prejuízo nesta pesquisa quanto ao viés de seleção, apesar de ela ter sido conduzida em uma população restrita; quando se pretende estabelecer medidas preventivas em toxoplasmose, a população alvo é a de gestantes. Adicionalmente, a toxoplasmose em adultos não exige tratamento, exceto em casos de coriorretinite ativa.

Os estudos que medem a ocorrência de doenças e que utilizam delineamentos mais sólidos, como o de coorte, têm a vantagem de definir melhor os agentes causais ou fatores de risco devido ao acompanhamento da população estudada ao longo do tempo. Entretanto, para a medida do objetivo aqui proposto, tal delineamento teria a desvantagem de ser pouco factível, pois ele aumentaria o custo e o período necessário para a sua execução²⁷.

Outro cuidado importante adotado para preservar a validade interna foi a seleção de gestantes que realizaram teste sorológico através de um único método diagnóstico, evitando, dessa forma, vícios de aferição. Além disso, foi realizado controle de confundimento mediante análise simultânea das diversas variáveis²⁷.

Como vantagem, as medidas de associação obtidas por um estudo de prevalência, risco relativo ou *odds ratio* permitem estimar a magnitude de uma associação entre a exposição e a doença e indicar a probabilidade de desenvolvimento da doença no grupo de indivíduos expostos em relação aos não expostos²⁸.

O método sorológico utilizado para detecção de anticorpos IgG apresenta sensibilidade e especificidade de 98,9% e 98,3%, respectivamente. Os estudos desenvolvidos para medir a discrepância entre os testes comercialmente disponíveis encontraram mais falhas na detecção de anticorpos IgM (10%) do que de anticorpos IgG (8%). Esta limitação na interpretação dos resultados de IgM se amplia quando aplicados em população de baixa prevalência de toxoplasmose²⁹. Portanto, os resultados deste estudo quanto à proporção de gestantes com

anticorpos IgM reagentes não são confiáveis quanto ao diagnóstico de infecção aguda. Para tal, seria necessário um estudo com outro delineamento que permitisse a observação de testes seriados, além da utilização de métodos diagnósticos que forneçam melhor estimativa do período em que ocorreu a infecção aguda.

Quando se compara a prevalência encontrada neste estudo com dados disponíveis na literatura, constata-se uma alta proporção de gestantes que já tiveram infecção toxoplásmica. Estes resultados são semelhantes àqueles encontrados em um estudo realizado na França em 1995, onde a soroprevalência atingiu 54,3%. Em Paris, a soroprevalência diminuiu de mais de 80% em 1960 para 72% em 1970. Em 1995, ela permanecia elevada (65%)¹. Esta proporção de soropositividade encontra-se dentro dos limites da amplitude de prevalência encontrados no Brasil, que variaram desde 32,4% em São Paulo²⁷ até 77,1% no Rio de Janeiro²².

A escolaridade materna apresentou, principalmente a partir de mais de 9 anos de escola, um claro efeito protetor para soropositividade antitoxoplasma ($P < 0.001$). Esta associação inversa apóia a hipótese de que o grau de instrução diminui a exposição ao risco devido à adoção de medidas mais apropriadas de higiene relacionadas à alimentação. Adicionalmente, a idade mostrou um leve aumento no risco de soropositividade, que mostrou significância estatística a partir de 32 anos ($P = 0,059$). Esta associação encontra explicação no maior tempo de exposição ao agente causal. Tal achado reforça a importância de triagem sorológica de rotina em gestantes.

Um achado paradoxal do estudo é um leve efeito de proteção observado nas parturientes procedentes da Grande Porto Alegre em relação às de Porto Alegre. Quanto às demais cidades, houve um leve risco, que não atingiu significância estatística ($P = 0,173$).

Entre todas as variáveis estudadas, a que mostrou risco de maior magnitude foi o nível de escolaridade inferior a (OR=2,0). Isto demonstra a importância de investimentos direcionados ao acesso e à qualidade do ensino em nosso meio, como forma de promoção da saúde da população.

Quando as variáveis foram introduzidas no modelo de regressão logística para análise simultânea, observaram-se *odds ratio* muito semelhantes aos encontrados na análise bruta. Isto

mostra a independência dos efeitos observados nas diferentes variáveis, sem interferência do fator de confusão.

O estudo revelou uma alta prevalência de soropositividade para toxoplasmose em gestantes. É importante salientar que o risco de exposição aumenta nas gestantes residentes em Porto Alegre, nas com nível de escolaridade inferior a 7 anos e nas com mais de 32 anos de idade.

Uma vez que ainda não existem estudos que evidenciem o benefício do tratamento materno para evitar a transmissão vertical, a orientação verbal ou por escrito às gestantes que fazem o seu pré-natal na rede pública de saúde quanto às medidas preventivas, bem como o *screening* de rotina nesta população permitiriam identificar e diminuir os casos de infecção aguda em gestantes e, conseqüentemente, reduzir os casos de infecção congênita e o aparecimento de seqüelas no futuro, pela instituição precoce do tratamento em crianças congenitamente infectadas.

Referências bibliográficas

- 1 Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 205-346.
- 2 Minkoff H, Remington JS, Holman S, Ramirez R, Goodwin S, Landesman S. Vertical transmission of toxoplasma by human immunodeficiency virus-infected women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:555-9.
- 3 European Collaborative Study and Research Network on Congenital toxoplasmosis. Low incidence of congenital Toxoplasmosis in children born to women infected with human immunodeficiency virus. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 1996;68:93-6.
- 4 Stray-Pedersen B. Toxoplasmosis in pregnancy. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1993;7:107-37.
- 5 Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *BMJ* 2000;321:142-7.
- 6 Kapperud G, Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Eskild A, Eng J. Risk factors for toxoplasma gondii infection in pregnancy: results of a prospective case-control study in Norway. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52:158-9.
- 7 Jenum PA, Kapperud G, Stray-Pedersen B, Melby KK, Eskild A, Eng J. Prevalence of toxoplasma gondii specific immunoglobulin G antibodies among pregnant women in Norway. *Epidemiol Infection* 1998;120:87-92.
- 8 Matsui D. Prevention, diagnosis, and treatment of fetal toxoplasmosis. *Clin Perinatol* 1994;21:675-89.

- 9 Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital toxoplasma infection. *Pediatrics* 1980;66:767-74.
- 10 McAuley J, Boyer KM, Patel D, Mets M, Swisher C, Roizen N, et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital Toxoplasmosis: The Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clin Infect Dis* 1994;18:38-72.
- 11 de Carvalho KM, Minguini N, Moreira Filho DC, Kara-Jose N. Characteristics of a pediatric low-vision population. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998;35:162-5.
- 12 Petersson K, Stray-Pedersen B, Malm G, Forsgren M, Evengård B. Seroprevalence of toxoplasma gondii among pregnant women in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:824-9.
- 13 Gilbert RE, Tookey PA, Cubitt WD, Ades AE, Masters J, Peckham CS. Prevalence of toxoplasma IgG among pregnant women in West London according to country of birth and ethnic group. *BMJ* 1993;306:185.
- 14 Lappalainen M, Sintonen H, Koskiniemi M, Hedman K, Hiilesmaa V, Ämmälä P, et al. Cost-benefit analysis of screening for toxoplasmosis during pregnancy. *Scand J Infect Dis* 1995;27:265-72.
- 15 Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC, Maguire JH, Lynfield R, Stechenberg B, et al. Neonatal Serologic screening and early treatment for congenital toxoplasma gondii infection: The New England Regional Toxoplasma Working Group. *N Engl J Med* 1994;330:1858-63.
- 16 Mittendorf R, Pryde P, Herschel M, Williams M. Is routine Antenatal toxoplasmosis screening justified in the United States ? Statistical considerations in the application of medical screening tests. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:163-73.
- 17 Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ* 1999;318:1511-4.

- 18 Thulliez P. Screening programme for congenital toxoplasmosis in France. *Scand J Infect Dis Suppl* 1992;84:43-5.
- 19 Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001684.
- 20 Foulon W, Naessens A, Lauwers S, de Meuter F, Amy JJ. Impact of primary prevention on the incidence of toxoplasmosis during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;72:363-6.
- 21 Foulon W: Congenital toxoplasmosis: Is screening desirable ? *Scand J Infect Dis Suppl* 1992;84:11-7.
- 22 Meirelles Filho J. Toxoplasmose e gravidez: inquérito sorológico em gestantes e seus recém-nascidos na Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro. *J Bras Ginecol* 1985;95:393-401.
- 23 Nóbrega MC, Magalhães V, Albuquerque Y, Magalhães C, Arcoverde C, Castro C. Toxoplasmose em gestantes e em seus recém-nascidos, atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. *RBM Rev Bras Med (Cad Ginecol Obstet)* 1999;56:23-9.
- 24 Neves JM, Nascimento LB, Ramos JGL, Martins Costa SH. Toxoplasmose na gestação. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1994;16:197-202.
- 25 Moreira LMO. Sorologia para toxoplasmose em uma população de gestantes da cidade de Salvador [dissertação]. Salvador (BA): Universidade Federal da Bahia; 1988.
- 26 Vaz AJ, Guerra EM, Ferratto LCC, Toledo LAS, Azevedo Neto RS. Sorologia positiva para sífilis, toxoplasmose e doença de Chagas em gestantes de primeira consulta em centros de saúde da área metropolitana, Brasil. *Rev Saúde Pública* 1990;24:373-9.
- 27 Schmidt MI, Duncan BB. Epidemiologia clínica e a medicina embasada em evidências. In: Rouquayrol MZ, Almeida Filho N. *Epidemiologia e saúde*. 5ªed. Rio de Janeiro: MEDSI; 1999. p.183-206.
- 28 Hennekens CH, Buring JE, Mayrent SL, editors. *Epidemiology in medicine*. Boston: Little, Brown; 1987.

- 29 Hofgärtner WT, Swanzy SR, Bacina RM, Condon J, Gupta M, Matlock PE, et al. Detection of immunoglobulin G (IgG) and IgM antibodies to *Toxoplasma gondii*: evaluation of four commercial immunoassay systems. J Clin Microbiol 1997;35 :3313-5.

Tabela 1 – Descrição da ocorrência de desfechos nas 1.261 gestantes estudadas

Desfecho	f	Prev	IC95%
Soropositividade (IgG (+); IgM (-))	724	57,4%	54,7% - 60,1%
Infecção aguda (IgG (+); IgM (+))	30	2,4%	1,6% - 3,3%
Suscetibilidade (IgG (-); IgM (-))	507	40,2%	37,5% - 42,9%

OBS: A prevalência de soropositividade inclui pacientes com critério sorológico sugestivo de infecção aguda.

Tabela 2 – Ocorrência de soropositividade para toxoplasmose em gestantes conforme idade, cor, escolaridade e procedência

Variável	n	f	Prev (%)	OR	IC95%	P
Idade, anos						
13 – 20 ^(a)	366	215	58,7	--	--	--
21 – 25	316	168	53,2	0,80	(0,58 – 1,09)	0,165
26 – 31	269	164	60,9	1,10	(0,79 – 1,53)	0,629
32 – 45	310	207	66,8	1,41	(1,02 – 1,96)	0,038
Cor						
Branca ^(a)	948	558	58,9	--	--	--
Mista	67	41	61,1	1,10	(0,65 – 1,89)	0,805
Negra	246	155	63,0	1,19	(0,88 – 1,61)	0,267
Escolaridade, anos						
0 a 4 ^(a)	346	228	65,9	--	--	--
5 a 6	332	221	66,6	1,03	(0,74 – 1,43)	0,917
7 a 8	299	173	57,8	0,71	(0,51 – 0,99)	0,043
9 e mais	284	132	46,5	0,45	(0,32 – 0,63)	<0,000
Procedência						
Porto Alegre ^(a)	695	431	62,0	--	--	--
Grande Porto Alegre	457	246	53,8	0,71	(0,56 – 0,91)	0,007
Outras cidades	109	77	70,6	1,47	(0,93 – 2,34)	0,103

^(a) Categoria de referência

Tabela 3 – Ocorrência de soropositividade em gestantes conforme idade, cor, escolaridade e procedência, com efeitos ajustados em modelo multivariável

Variável	OR	IC90%	P
Idade materna, anos			
13 – 20 ^(a)	1,00	--	--
21 – 25	0,78	0,60 – 1,02	0,122
26 – 31	1,09	0,82 – 1,43	0,619
32 – 45	1,38	1,05 – 1,80	0,053
Cor			
Branca ^(a)	1,00	--	--
Mista	0,99	0,64 – 1,54	0,975
Negra	1,11	0,87 – 1,43	0,473
Escolaridade, anos			
0 a 4 ^(a)	1,00	--	--
5 a 6	1,05	0,80– 1,37	0,781
7 a 8	0,73	0,56 – 0,96	0,059
9 e mais	0,49	0,37 – 0,64	<0,001
Procedência			
Porto Alegre ^(a)	1,00	--	--
Grande Porto Alegre	0,72	0,58 – 0,88	0,008
Outras cidades	1,37	0,94 – 1,99	0,173

^(a) Categoria de referência

CONSIDERAÇÕES FINAIS

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

4.1 Aspectos metodológicos

4.1.1 Delineamento

O desenho deste estudo foi realizado de acordo com o seu objetivo, que foi medir o *status* sorológico para toxoplasmose em gestantes. A pesquisa permitiu medir a prevalência de soropositividade para anticorpos antitoxoplasma (IgG), como marcadores de contato com o agente causal em qualquer fase da vida.

Os estudos que medem a ocorrência de doenças e que utilizam delineamentos mais sólidos, como o de coorte, têm a vantagem de definir melhor os agentes causais ou fatores de risco devido ao seu acompanhamento de uma população ao longo do tempo (casos incidentes). Entretanto, para a medida do objetivo aqui proposto, sua desvantagem estaria relacionada à factibilidade, devido ao aumento do custo e do período necessário para sua execução (1).

Como vantagem, as medidas de associação obtidas em um estudo de prevalência, risco relativo ou razão de chances permitem estimar a magnitude de uma associação entre a exposição e a doença e indicar a probabilidade de desenvolvimento da doença no grupo de indivíduos expostos em relação aos não expostos (2).

Este estudo foi desenvolvido em gestantes atendidas em uma maternidade pública localizada na zona norte da cidade de Porto Alegre. Apesar de os estudos

de prevalência assumirem maior validade quando utilizam base populacional, não há prejuízo nesta pesquisa quanto ao viés de seleção, apesar de ela ter sido conduzida em uma população restrita; quando se pretende estabelecer medidas preventivas em toxoplasmose, a população alvo é a de gestantes. Adicionalmente, a toxoplasmose em adultos não exige tratamento, exceto em casos de coriorretinite ativa.

Outro cuidado importante adotado para preservar a validade interna foi selecionar gestantes que realizaram teste sorológico mediante um único método diagnóstico, o que evitou vícios de aferição. Além disso, foi realizado controle de confundimento mediante análise simultânea das diversas variáveis.

4.1.2 Medidas

Os fatores em estudo estabelecidos para esta pesquisa incluíram idade, nível de escolaridade, procedência e cor das mães. Embora fosse importante investigar contato com gatos e hábitos alimentares destas mulheres, o momento da coleta das informações não era adequado para tal, já que elas internavam em trabalho de parto.

O método sorológico utilizado no laboratório do HNSC para detecção de anticorpos IgG – *microparticle enzyme immunoassay* – apresenta sensibilidade e especificidade de 98,9% e 98,3%, respectivamente. Os estudos desenvolvidos para medir a discrepância entre os testes comercialmente disponíveis encontraram mais falhas na detecção de anticorpos IgM (10%) do que de anticorpos IgG (8%). Esta limitação na interpretação dos resultados de IgM se amplia quando os testes são aplicados em populações de baixa prevalência de toxoplasmose (3).

Considera-se que este método laboratorial apresentou adequado desempenho para o objetivo que a pesquisa se propôs.

Para a interpretação da magnitude dos efeitos observados na análise estatística, foi utilizada a escala de Will G. Hopkins (4).

4.2 Resultados

4.2.1 Prevalência de soropositividade para toxoplasmose

A prevalência de soropositividade em gestantes na população estudada atingiu medida comparável à da França, um dos países considerados de alto risco para infecção toxoplásmica. Em 1995, uma pesquisa de âmbito nacional identificou uma prevalência de 54,3% naquele país, alcançando 65% em Paris (5). A literatura mostra resultados similares no Brasil, onde a prevalência de soropositividade para IgG antitoxoplasma atingiu 69,4% em Recife (6), 54,3% em Porto Alegre (7) e 77,1% no Rio de Janeiro (8).

É importante ressaltar que, na maioria dos estudos, os métodos sorológicos utilizados não foram os mesmos, cada um deles com suas variabilidades quanto à especificidade, à sensibilidade e ao valor preditivo positivo e negativo.

4.2.2 Associação entre prevalência de soropositividade para toxoplasmose e os fatores em estudo – escolaridade, idade, procedência e cor

A escolaridade materna apresentou, principalmente a partir de mais de 9 anos, um claro efeito protetor para soropositividade antitoxoplasma ($P < 0.001$). Adicionalmente, a idade mostrou um leve aumento no risco de soropositividade; ela mostrou significância estatística a partir de 32 anos ($P = 0,038$). Esta associação, também medida através do teste de tendência linear, encontra explicação no maior tempo de exposição dessas mães ao agente causal. Além

disso, a coincidência com o período de idade reprodutiva das mulheres reforça a importância de triagem sorológica em gestantes.

Um achado paradoxal no estudo é um leve efeito de proteção observado nas parturientes procedentes do anel metropolitano em relação às de Porto Alegre. Quanto às demais cidades, houve um leve risco, que não atingiu significância estatística ($P=0,173$). Este achado não encontra justificativa a partir das variáveis estudadas.

A associação inversa entre soropositividade e maior nível de escolaridade apóia a hipótese de que o grau de instrução diminui a exposição ao risco com a adoção de medidas mais apropriadas de higiene alimentar entre pessoas de maior nível de escolaridade e, conseqüentemente, de melhores condições socioeconômicas. Isto também reforça que as medidas de prevenção primária obtida através do fornecimento, por escrito, de orientações às gestantes suscetíveis teriam maior aceitação nas gestantes com nível de instrução mais elevado.

Quando as variáveis foram introduzidas no modelo de regressão logística para análise simultânea, observaram-se razões de chances muito semelhantes às encontradas na análise bruta. Isto mostra a independência dos efeitos observados nas diferentes variáveis, sem interferência do fator de confusão.

4.3 Conclusão

O estudo revelou uma alta prevalência de soropositividade para anticorpos antitoxoplasma na população de gestantes estudadas. Embora este *status* sorológico não corresponda à população exposta diretamente ao risco de infecção aguda na gravidez, ele representa, indiretamente, que a parcela de gestantes suscetíveis à infecção aguda está mais exposta aos fatores de risco do que gestantes procedentes de locais com prevalência de soropositividade baixa.

A prevalência de gestantes com IgM reagente (2,4%) não permite definir este diagnóstico como infecção aguda. Existe a limitação do teste utilizado, que, apesar de apresentar sensibilidade de 93,3% e especificidade de 97,3%, não possui ponto de corte para índice de IgM compatível com infecção aguda. Uma alternativa para aumentar a sua confiabilidade seria sua associação com um outro método sorológico ou a interpretação seriada dos resultados, para o que seria necessária uma pesquisa com outro delineamento ou outro critério para inclusão das gestantes.

Em relação aos fatores em estudo associados à soropositividade, é importante salientar que o risco de exposição aumenta quando as gestantes forem residentes em Porto Alegre e em outras cidades mais distantes (além da faixa pertencente ao anel metropolitano). Além disso, gestantes com nível de escolaridade inferior a 7 anos também merecem especial atenção quanto às recomendações de prevenção primária, bem como as mulheres suscetíveis com mais de 32 anos de idade.

A escolaridade foi a variável que apresentou maior risco (OR=2,0) quando comparada às demais, atingindo magnitude pequena a moderada.

Este estudo em gestantes atendidas na maternidade do HNSC associado à revisão da literatura permite concluir que algumas medidas de prevenção da infecção aguda pelo *T. gondii* devem ser iniciadas ou reforçadas durante a gestação. Uma vez que ainda não existem estudos que evidenciem o benefício do tratamento materno em evitar a transmissão vertical como forma de prevenção secundária, a orientação por escrito às gestantes que fazem o pré-natal na rede pública de saúde poderia diminuir os casos de infecção congênita e, conseqüentemente, o aparecimento de seqüelas na criança infectada.

O moderado efeito encontrado na associação entre soropositividade e escolaridade materna mostra, mais uma vez, a importância de investimentos direcionados ao acesso e à qualidade do ensino em nosso meio, como forma de promover a saúde da população.

O conhecimento da prevalência de soropositividade para toxoplasmose nas gestantes pode ser o modo inicial de avaliar a importância da realização de *screening* nesta população, evitando a perda de diagnósticos de infecção congênita e, conseqüentemente, a oportunidade da instituição precoce do tratamento em crianças congenitamente infectadas.

4.4 Referências bibliográficas

1. Schmidt MI, Duncan BB. Epidemiologia clínica e a medicina embasada em evidências. In: Rouquayrol MZ, Almeida Filho N. Epidemiologia e saúde. 5ªed. Rio de Janeiro: MEDSI; 1999. p.183-206.
2. Hennekens CH, Buring JE, Mayrent SL, editors. Epidemiology in medicine. Boston: Little, Brown; 1987.
3. Hofgärtner WT, Swanzy SR, Bacina RM, Condon J, Gupta M, Matlock PE, et al. Detection of immunoglobulin G (IgG) and IgM antibodies to *Toxoplasma gondii*: evaluation of four commercial immunoassay systems. J Clin Microbiol 1997;35 :3313-5.
4. Hopkins WG. A new view of statistics: a scale of magnitudes for effect statistics. [capturado em 2002 Jan 21] ; [13 telas] Disponível em: <http://www.sportsci.org/resource/stats/effectmag.html>
5. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p.205-346.

6. Nóbrega MC, Magalhães V, Albuquerque Y, Magalhães C, Arcoverde C, Castro C. Toxoplasmose em gestantes e em seus recém-nascidos, atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. *RBM Rev Bras Med (Cad Ginecol Obstet)* 1999;56:23-9.
7. Neves JM, Nascimento LB, Ramos JGL, Martins Costa SH. Toxoplasmose na gestação. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1994;16:197-202.
8. Meirelles Filho J. Toxoplasmose e gravidez: inquérito sorológico em gestantes e seus recém-nascidos na Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro. *J Bras Ginecol* 1985t;95:393-401.