

**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS**  
**INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA**

FERNANDA RASSI ALVARENGA

“VALOR DO TESTE DE AVIDEZ DA IgG COMO MARCADOR DE  
DOENÇA AGUDA OU CRÔNICA E DE TRANSMISSÃO VERTICAL  
NA TOXOPLASMOSE”

*Orientadora:*

*Prof. Dra. MARIZA MARTINS AVELINO*

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

*GOIÂNIA-GO, 2009*



**Termo de Ciência e de Autorização para Disponibilizar as Teses e Dissertações Eletrônicas (TEDE) na Biblioteca Digital da UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás–UFG a disponibilizar gratuitamente através da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações – BDTD/UFG, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

**1. Identificação do material bibliográfico:**       **Dissertação**       **Tese**

**2. Identificação da Tese ou Dissertação**

Autor(a):	Fernanda Rassi Alvarenga				
CPF:	701.642.821-49	E-mail:	drafernandarassi@yahoo.com.br		
Seu e-mail pode ser disponibilizado na página?		<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não		
Vínculo Empregatício do autor	Departamento de Epidemiologia – Secretaria Municipal de Saúde (Coordenadora do Comitê para Redução da Mortalidade Materna)				
Agência de fomento:				Sigla:	
País:	Brasil	UF:	GO	CNPJ:	
Título:	"Valor do teste de avidéz da IgG como marcador de doença aguda ou crônica e de transmissão vertical na toxoplasmose"				
Palavras-chave:	toxoplasmose, teste de avidéz da IgG, toxoplasmose congênita				
Título em outra língua:	" The value of specific IgG – avidity test to date infeccion and its relationship with vertical transmission in toxoplasmosis"				
Palavras-chave em outra língua:	toxoplasmosis, IgG – avidity test, congenital toxoplasmosis				
Área de concentração:	Doenças Infecciosas e Parasitárias				
Data defesa: (dd/mm/aaaa)	26/06/2009				
Programa de Pós-Graduação:	Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical				
Orientador(a):	Mariza Martins Avelino				
CPF:	117.681.421-49	E-mail:	mariza.avelino@gmail.com		
Co-orientador(a):					
CPF:		E-mail:			

**3. Informações de acesso ao documento:**

Liberação para disponibilização?<sup>1</sup>       total       parcial

Em caso de disponibilização parcial, assinale as permissões:

Capítulos. Especifique: \_\_\_\_\_

Outras restrições: \_\_\_\_\_

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF ou DOC da tese ou dissertação.

O Sistema da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações garante aos autores, que os arquivos contendo eletronicamente as teses e ou dissertações, antes de sua disponibilização, receberão procedimentos de segurança, criptografia (para não permitir cópia e extração de conteúdo, permitindo apenas impressão fraca) usando o padrão do Acrobat.

Fernanda Rassi Alvarenga  
Assinatura do(a) autor(a)

Data: 18/12/2009

<sup>1</sup> Em caso de restrição, esta poderá ser mantida por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Todo resumo e metadados ficarão sempre disponibilizados.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS**  
**INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL**

FERNANDA RASSI ALVARENGA

“VALOR DO TESTE DE AVIDEZ DA IgG COMO MARCADOR DE  
DOENÇA AGUDA OU CRÔNICA E DE TRANSMISSÃO VERTICAL  
NA TOXOPLASMOSE”

ORIENTADORA:

*Prof. Dra. MARIZA MARTINS AVELINO*

Dissertação submetida ao Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás como requisito parcial para obtenção do grau de mestre na área de concentração em Doenças Infecciosas e Parasitárias

*GOIÂNIA-GO, 2009*

Alvarenga, Fernanda Rassi.

A473v Valor do teste de avidéz da IgG como marcador de doença aguda ou crônica e de transmissão vertical na toxoplasmose [manuscrito] / Fernanda Rassi Alvarenga. – 2009.  
xiii, 129 f. : il., figs., tabs.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Mariza Martins Avelino.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, 2009.

Bibliografia: f. 72-90.

Inclui lista de figuras, tabelas e de abreviaturas.

Anexos.

1. Toxoplasmose – Gravidez 2. Toxoplasmose Congênita  
3. Transmissão Vertical 4. Doença Crônica 5. Doença Aguda  
I. Avelino, Mariza Martins. II. Universidade Federal de Goiás,  
**Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública** III. Título.

CDU: 616.99(817.3)

# **DEDICATÓRIA**

*À minha filha Julia*

*Ao meu esposo Daniel*

*Aos meus pais José Alberto e Sonia*

*Às minhas irmãs Lorena, Giovana, Rossana  
e sobrinhas Amabile e Valentina*

*“O amor é a poesia dos sentidos*

*Ou é sublime, ou não existe*

*Quando existe, existe para sempre*

*e vai crescendo dia a dia.”*

*Honoré de Balzac*

# AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, o médico **José Alberto Alvarenga**, por ser exemplo de ser humano e profissional a ser seguido. Obrigada pelo amor, pelo incentivo inicial para a realização deste trabalho, pelo apoio sempre e pelo orgulho por minhas vitórias.

Ao meu esposo, **Daniel Lessa Mendes**, que suporta com paciência minha falta de tempo, minha dedicação à profissão e ao estudo. Também pela ajuda exaustiva na correção e apresentação gráfica deste trabalho. Obrigada pelo amor correspondido.

A todos familiares e amigos, especialmente minha mãe, **Sonia Rassi Alvarenga** (pelo amor incondicional), e irmãs, por terem cuidado com zelo e carinho da minha filha nos longos dias dedicados a este trabalho. Minha gratidão eterna pela solidariedade.

À **professora doutora Mariza Martins Avelino**, minha orientadora, que se portou como só fazem os mestres. Acreditando em mim e no meu trabalho, deu-me a liberdade necessária dividindo comigo as expectativas e esclarecendo as dúvidas, conduzindo-me a maiores reflexões, incentivando-me sempre. Minha especial admiração e gratidão.

À **professora Josetti do Carmo Barbosa de Parada**, pela contribuição na análise estatística deste estudo e, acima de tudo, pelo aprofundamento das reflexões em saúde pública. Obrigada pelas críticas e sugestões que ajudaram a transformar idéias em palavras. Obrigada pelo apoio que se traduziu em uma co-orientação amigável.

**À Secretaria de Saúde do Estado de Goiás e Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia**, que financiam o “Teste da Mamãe” em Goiás, pelo apoio e permissão para realização deste trabalho.

Ao **Dr. Clidenor Gomes Filho**, que me disponibilizou os arquivos da APAE sem questionar a dimensão do que seria pesquisado. Bastou-lhe a confiança pessoal. Obrigada pela contribuição e interesse carinhoso, do início ao fim do estudo.

A todos que trabalham na APAE, aqui representados pela **Dra. Ana Lúcia Minuzzi**, pelas contribuições que muito enriqueceram este trabalho.

Ao **Prof. Dr. Juarez Antonio de Sousa**, ao **Prof. Dr. Mario Silva Approbato** e à **Prof. Dra. Ana Maria de Castro** pelas valiosas sugestões apresentadas no exame de qualificação que foram fundamentais para conclusão deste trabalho.

À coordenação e professores do Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical do IPTSP, especialmente ao **Prof. Dr. Joaquim Caetano de Almeida Netto**, pelos ensinamentos e cordialidade.

Às pacientes, gestantes, anônimas, motivo maior de toda pesquisa médico-científica.

*“O que importa na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada.*

*Caminhando e semeando, no fim terás o que colher.”*

*Cora Coralina*

## LISTA DE ABREVIATURAS

APAE – Associação de Pais e Amigos de Excepcionais  
ELFA – Enzyme Linked Fluorescent Assay  
ELISA – Enzyme Linked Immunoassay  
FM – Faculdade de Medicina  
HC – Hospital das Clínicas  
IDP – Instituto de Diagnóstico e Pesquisa  
IFI – Imunofluorescência Indireta  
IgM – Imunoglobulina M  
IgG – Imunoglobulina G  
IgA – Imunoglobulina A  
IgE – Imunoglobulina E  
IPTSP – Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública  
ISAGA – Aglutinação por Imunoabsorção  
LCR – Líquido Cefalorraquidiano  
MEIA – Microparticle Enzyme Immunoassay  
PCR – Reação em Cadeia da Polimerase  
RN – Recém-Nascido  
SES – Secretaria de Estado de Saúde  
SMS – Secretaria Municipal de Saúde  
SUS – Sistema Único de Saúde  
S/I – Sem Informação  
UFG – Universidade Federal de Goiás  
USG - Ultrassonografia

# SUMÁRIO

DEDICATÓRIA .....	iii
AGRADECIMENTOS.....	iv
LISTA DE ABREVIATURAS .....	vi
LISTA DE TABELAS .....	ix
LISTA DE FIGURAS.....	x
RESUMO .....	xi
ABSTRACT .....	xiii
1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	01
1.1 Agente Etiológico e Ciclo de Vida .....	02
1.2 Formas de Transmissão e Fatores de Risco .....	04
1.3 Epidemiologia.....	05
1.4 Apresentação Clínica.....	06
1.5 Transmissão Vertical .....	08
1.6 Diagnóstico.....	10
1.7 Tratamento.....	17
1.7.1 Na Gestante .....	17
1.7.2 No Recém - Nascido.....	20
1.8 Profilaxia .....	20
2. INTRODUÇÃO .....	22
3. JUSTIFICATIVA.....	27
4. OBJETIVOS.....	29
4.1 Objetivo Geral.....	30
4.2 Objetivos Específicos .....	30
5. MATERIAL E MÉTODOS .....	31

5.1 O Estudo .....	32
5.2 Programa de Proteção à Gestante .....	33
5.3 Distribuição Sócio-Geográfica .....	35
5.4 População de Estudo .....	35
5.5 Indicadores, Instrumentos e Técnicas .....	36
5.6 Análise Estatística.....	42
6. RESULTADOS.....	43
7. DISCUSSÃO .....	55
8. CONCLUSÕES.....	66
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	69
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	72
11. ANEXOS .....	92
ANEXO I .....	93
ANEXO II .....	94
ANEXO III .....	103
ANEXO IV .....	104
ANEXO V .....	105
ANEXO VI.....	106

## LISTA DE TABELAS

- TABELA 1** – Distribuição do número de exames realizados em papel filtro e a positividade para toxoplasmose aguda, Goiás – 2004 a 2007.....44
- TABELA 2** – Distribuição das gestantes IgM positivas para toxoplasmose em exame de triagem por Regional de Saúde, de saúde – Goiás, 2004 a 2007.....45
- TABELA 3** – Distribuição das gestantes IgM positivas para toxoplasmose em exame de triagem por faixa etária, Goiás – 2004 a 2007.....48
- TABELA 4** – Confirmação da toxoplasmose aguda em gestantes – Goiás, 2004 a 2007.....49
- TABELA 5** – Resultados do teste de avidéz da IgG em gestantes suspeitas de toxoplasmose aguda – Goiás, 2004 a 2007.....50
- TABELA 6** – Distribuição das gestantes suspeitas de toxoplasmose aguda por idade gestacional na data da coleta do exame – Goiás, 2004 a 2007.....51
- TABELA 7** – Associação entre os resultados de avidéz da IgG e a idade gestacional na data da realização do exame - Goiânia, 2004 a 2007.....52

## LISTA DE FIGURAS

**FIGURA 1** – Ciclo de Biológico do *Toxoplasma gondii*.....03

**FIGURA 2** – Distribuição da toxoplasmose aguda em gestantes em  
em exame de triagem por Regional de Saúde no  
Estado de Goiás, de 2004 a 2007.....46

**FIGURA 3** – Municípios goianos com maior número de gestantes com  
toxoplasmose aguda no período de 2004 a 2007.....47

**FIGURA 4** – Quadro demonstrativo da significância na associação  
entre as variáveis.....54

## RESUMO

A toxoplasmose, parasitose prevalente em todo o mundo, quando adquirida na gestação pode ser transmitida para o feto e ocasionar agravos que limitarão o desenvolvimento da criança para o resto da vida. O diagnóstico laboratorial da toxoplasmose com os testes imunoenzimáticos disponíveis ainda tem limitada capacidade para determinar se a mulher grávida adquiriu infecção aguda durante a gestação, ou anteriormente. Por outro lado, o diagnóstico precoce de infecção aguda na gestante, associado à medicação específica adequada, pode mudar o prognóstico da infecção congênita, diminuindo as sequelas nas crianças. **OBJETIVO:** estabelecer a frequência de toxoplasmose aguda gestacional, a taxa de transmissão vertical e o valor do teste de avidéz da IgG como marcador de doença aguda ou crônica, bem como sua associação com comprometimento do concepto. **MATERIAL E MÉTODOS:** estudo retrospectivo de análise dos casos de toxoplasmose aguda identificados em gestantes atendidas pelo serviço público de saúde (SUS), no Programa de Proteção à Gestante do Estado de Goiás (APAE/SES/SMS), no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2007. O rastreamento de infecção aguda na gravidez foi realizado através da pesquisa de anticorpos IgM específicos em gota de sangue digital coletada em papel filtro, e em soro, bem como determinação da avidéz da IgG nesta mesma amostra, todos pela técnica ELISA. O diagnóstico de infecção fetal e/ou neonatal foi realizado segundo protocolo utilizado no centro de referência do Programa de Controle Vertical da Toxoplasmose (HC/FM/IPTSP/UFG). A correlação entre as variáveis foi avaliada pelo teste do  $\chi^2$ . Foi considerado estatisticamente significante valores de  $p < 0,05$ . **RESULTADOS:** foram realizados 235.993 exames no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2007, no Estado de Goiás. A frequência de soropositividade para IgM no rastreamento foi de 0,7%. Somente 207 mulheres (12,5%) realizaram o teste no primeiro trimestre, sendo que 91% das gestantes apresentaram alta avidéz (> 40%). A taxa de transmissão vertical foi de 62% no grupo de gestantes acompanhadas no HC/FM/UFG. Não houve relação estatisticamente significante entre baixa ( $\leq 25\%$ ) ou alta (> 40%) avidéz com

comprometimento do conceito ( $p=0,08$  e  $p=0,57$ , respectivamente). Não houve associação significativa entre diagnóstico gestacional no primeiro trimestre com baixa avidéz e transmissão vertical. **CONCLUSÕES:** a frequência de soropositividade na triagem pré-natal (provável toxoplasmose aguda) ficou abaixo da média nacional, mas a taxa de transmissão vertical permaneceu alta apesar do acompanhamento e do tratamento pré-natal. O teste de avidéz da IgG teve pouco valor, em nosso meio, para datar a infecção adquirida, pois a maioria das gestantes iniciou o pré-natal após o primeiro trimestre; também não mostrou associação com transmissão vertical, não sendo oportuna sua realização sistemática ou utilização como segundo teste na triagem pré-natal em Goiás.

**Palavras Chave:** toxoplasmose, teste de avidéz da IgG, toxoplasmose congênita

## ABSTRACT

Toxoplasmosis is a parasitic disease widespread around the world caused by *Toxoplasma gondii*. Infection acquired during pregnancy may cause intrauterine damage and sequelae in the newborn. Serological testing for IgG/IgM anti-Toxoplasma antibodies may fail to differentiate between recent and past infection. Despite that, rapid diagnosis of acute infection during pregnancy allows rapid treatment and prevents or attenuates congenital toxoplasmosis. **PURPOSE:** to establish the frequency of acute toxoplasmosis in pregnant women, the vertical transmission rate and the value of specific IgG-avidity test to date infection in pregnancy; to evaluate the relationship between IgG-avidity and congenital toxoplasmosis. **MATERIAL AND METHODS:** this report summarizes a retrospective study performed on 235,993 pregnant women attended by “The Pregnancy Protection Program” – public health system (SUS) of the State of Goiás – Brazil, from January 2004 to December 2007. ELISA (IgG / IgM) and IgG-avidity test were performed for maternal screening of toxoplasmosis. Fetal and newborn investigation of the infection was performed by “The Toxoplasmosis Vertical Transmission Control Program” protocols. The association between data was statistically analyzed by the  $\chi^2$  test ( $p < 0,05$  was considered statistically significant). **RESULTS:** the frequency of IgM-positive among pregnant women studied population was 0,7%. Among IgM-positive women, only 207 (12,5%) performed the screening test in first 3-month period of pregnancy and 91% of pregnant women presented high avidity ( $> 40\%$ ). The vertical transmission rate was 62%. There was no statistically significant relationship between higher ( $> 40\%$ ) or lower ( $\leq 25\%$ ) IgG-avidity test and presence of congenital infection ( $p= 0,08$  e  $p= 0,57$ , respectively). There was no statistically significant association between maternal diagnosis in first trimester, low avidity and vertical transmission rate. **CONCLUSIONS:** the frequency of IgM-positive in pregnant women was lower than Brazilian rates founded in other studies. The study showed high persistent vertical transmission rate besides prenatal management and treatment. The IgG-avidity was not useful to predict vertical transmission. These results indicate that the IgG-avidity test must be not carried out in all IgM-positive pregnant women in the State of Goiás-Brazil, as a confirmatory test for the diagnosis of maternal toxoplasmosis.

**Keywords:** toxoplasmosis, IgG-avidity test, congenital toxoplasmosis

**1. REVISÃO**

**BIBLIOGRÁFICA**

## 1.1 Agente Etiológico e Ciclo de Vida

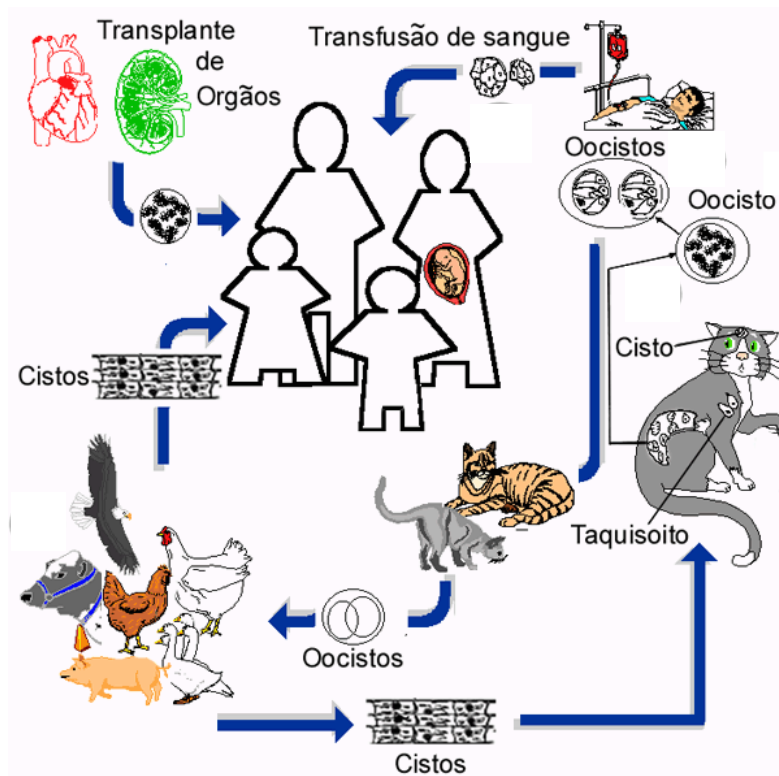
A toxoplasmose é uma infecção causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, pertencente ao filo Apicomplexa, classe Sporozoasida, ordem Eucoccidiida, parasito intracelular obrigatório de células nucleares. O nome vem do grego *toxon*, que significa arco. Os taquizoítos caracterizam a forma livre ou proliferativa, a primeira descrita na literatura, e seu aspecto dá nome ao gênero. Tem como hospedeiro definitivo os felinos, sendo o gato doméstico o representante mais importante nas áreas urbanas (Frenkel 1996, Neves 2003).

O ciclo biológico do *Toxoplasma gondii* é do tipo heteroxeno (**FIGURA 1**), no qual os felinos são hospedeiros definitivos, pois possuem o ciclo sexuado (epitélio intestinal) e o ciclo assexuado (outros tecidos), sendo responsáveis pela perpetuação da doença. O homem, outros mamíferos e aves são considerados hospedeiros intermediários, porque possuem apenas o ciclo assexuado (Frenkel 1996).

O ciclo inicia-se pela ingestão de cistos presentes na carne de animais, tais como, porco, coelho, aves, rato, pelos felinos. A parede do cisto se dissolve no intestino dos felinos e o parasito liberado do cisto penetra nas células da mucosa intestinal e replica-se de forma assexuada, dando origem a várias gerações do parasito – os merozoítos. Após cinco dias, inicia-se o processo de reprodução sexuada, dando origem aos gametas feminino e masculino que se fundem e formam o ovo ou zigoto. Esse evoluirá dentro do epitélio dando origem ao oocisto. Milhões de oocistos são expulsos, diariamente, pelas fezes dos felinos (cada gato elimina mais de 500 milhões de

oocistos em cada defecação), sofrem esporulação e por divisão meiótica, dão origem ao esporocisto, que é infectivo quando ingerido. Contaminam o solo e podem ser levados por moscas ou baratas a contaminar gêneros alimentícios (Frenkel 1996, Remington *et al.* 2001).

Quando o oocisto é ingerido pelo homem ou outros animais de sangue quente, resulta nos taquizóitos que se multiplicam de forma assexuada, penetram nas células do hospedeiro, podendo invadir qualquer órgão ou tecido do organismo, formando os cistos tissulares. Os gatos caçam e comem animais contendo cistos em seus tecidos dando início a um novo ciclo (Stray-Pedersen 1993, Neves 2003).



FONTE: <http://www.epp.g12.br/informatica/2008/webquests/Parazitologia/toxoplas.htm>

**FIGURA 1** – Ciclo Biológico do *Toxoplasma gondii*

## 1.2 Formas de Transmissão e Fatores de Risco

O homem se infecta ingerindo a carne crua ou mal cozida de animais contaminados por cistos do parasito, ingerindo alimentos (verduras ou frutas) contaminados com oocistos, quando há contato direto com o solo ou com as fezes dos felinos, ou por hábitos higiênicos inadequados (Neves 2003).

A transmissão também pode ocorrer através de transfusão sanguínea, de transplante de órgãos, transmissão acidental por auto-inoculação em laboratório e por transmissão placentária. Esta última é a forma mais importante de transmissão, porque o feto é um organismo vulnerável do ponto de vista imunológico e, em consequência disso, as seqüelas podem ser extensas, graves e seguirão ao longo da vida do sobrevivente (Desmonts & Couvreur 1974, Couvreur *et al.* 1988, Lappalainen *et al.* 1992, Stray-Pedersen 1993, Cefcon *et al.* 1997).

São reconhecidos pela literatura como fatores de risco para a infecção pelo *T. gondii*: possuir felinos dentro de casa e manipular seus dejetos, comer carne crua ou mal cozida (de porco, vaca ou carneiro), comer frutas e verduras cruas e/ou mal lavadas, adotar inadequada higiene das mãos e manter contato direto com o solo – jardinagem (Baril *et al.* 1999, Cook *et al.* 2000). Estudos epidemiológicos privilegiam a ingestão de alimentos contaminados como principal via de transmissão da doença, em relação com o contato ou convívio com felinos (SYROCOT 2007).

### 1.3 Epidemiologia

Estima-se que um terço da população mundial esteja infectado pelo *Toxoplasma*, sendo que as taxas de prevalência variam conforme os hábitos alimentares e de higiene, o modo de vida e o clima (a doença é mais prevalente em regiões de clima quente e úmido). Algumas regiões apresentam baixa prevalência da toxoplasmose, como é o caso da Escandinávia - 20-40%, do Reino Unido - 0-20%, Canadá - 0-20%, Japão - 6% e Austrália - 23%, (Couvreur & Desmonts 1988). Prevalências mais elevadas foram descritas na Europa Central (40-60%), na Itália (48,5%) e na França (até 87%), conforme demonstraram Valcaci *et al.* 1995 e Thulliez 1992. Prevalência semelhante tem sido descrita na África Equatorial e na América Latina (Zuber *et al.* 1995). O Brasil apresenta índices que se encontram entre os mais elevados do mundo, com prevalência entre 37 e 91% - no Rio de Janeiro 77,1% (Meiros Filho 1985), em Pernambuco, 69,4% (Nóbrega *et al.* 1999), no Rio Grande do Sul, 74,5% (Spalding *et al.* 2003), na Bahia, 64,9% (Nascimento *et al.* 2002), no Paraná, 67% (Reiche *et al.* 2000) e no Mato Grosso do Sul, 91,6% (Figueiró-Filho *et al.* 2005). Em Goiânia, a taxa de prevalência da toxoplasmose tem se mantido estável nas últimas décadas: Philocreon, em 1976, descreveu positividade sorológica de 63,45% entre gestantes e Avelino *et al.*, em 1999, mostraram 65,8% de positividade entre mulheres em idade procriativa.

Para se explicar a taxa de prevalência da toxoplasmose congênita em uma determinada população, deve-se levar em conta a prevalência da infecção

na comunidade, a frequência de possíveis contatos com as fontes de infecção e o número de mulheres em idade fértil que ainda não tiveram a primoinfecção. Sendo assim, há um número menor de mulheres em idade fértil susceptíveis em lugares de alta prevalência (Reis *et al.*1999). Na França, aproximadamente 90% da população adulta é soropositiva para toxoplasmose, mas a taxa de prevalência da infecção congênita é de 1/1000 nascidos vivos (0,1%).

A frequência de soroconversão na gestante susceptível varia nas diversas regiões do mundo, com média de 0,6-1,5%. Na Europa as taxas variam de 0,76 a 2,6%. Nos EUA, ficam em torno de 0,1 a 0,2%. No Brasil, em São Paulo, 0,3% e, em Brasília, 0,64% (Desmots *et al.* 1985, Hengst 1992, Joynson 1992, Wong *et al.*1993, Guimarães *et al.* 1993, Nóbrega &, Karnikowski 2005).

#### **1.4 Apresentação Clínica**

A infecção se apresenta na forma adquirida ou congênita. Na toxoplasmose adquirida, a infecção assintomática ou subclínica ocorre em aproximadamente 70% dos casos e a forma sintomática mais comum é a ganglionar, que corresponde a quadro febril com adenopatia e hepatoesplenomegalia. A forma ocular, também muito freqüente, está descrita desde 1993 e se manifesta como coriorretinite unilateral. Em indivíduos imunodeprimidos pode se manifestar como doença grave e evolutiva, traduzida

por encefalite, mielite, miocardite, pneumonia intersticial e outros comprometimentos (Frenkel 1996, Remington *et al.* 2001).

A infecção aguda na gestante quase sempre é assintomática e, na maioria das vezes, não é preocupante para a mãe. Pode, entretanto, acarretar o acometimento fetal, provocando abortamento, retardo de crescimento intra-uterino, morte fetal, prematuridade e a síndrome da toxoplasmose congênita – tríade clássica de Sabin composta por calcificações cerebrais, microcefalia ou hidrocefalia e coriorretinite bilateral (macular ou peri macular e simétrica). Algumas alterações clínicas como crises convulsivas, só aparecem após a segunda ou terceira décadas de vida e estudos prévios mostram que 80% das crianças com infecção subclínica apresentam seqüela ocular em algum momento de sua vida. O fato de nascer sem sintomas não significa, portanto, que o prognóstico seja melhor (Couvreur *et al.* 1994, Neves *et al.* 1994, Mombro *et al.* 2003).

A severidade do acometimento fetal depende da intensidade da resposta inflamatória que, por sua vez, depende da idade do organismo invadido – grau de maturidade do sistema imune, da virulência da cepa do *Toxoplasma*, do número de organismos transmitidos da mãe para o filho e do momento da gestação em que a infecção ocorreu no feto. No entanto, o tecido nervoso nunca é poupado e o dano cerebral é, invariavelmente, extenso, devido à dificuldade de regeneração desse tecido (Meenkel *et al.* 1995, Reed 1996).

## 1.5 Transmissão Vertical

O risco total de transmissão vertical durante a gravidez está entre 20 e 50%, podendo-se perceber que, em média, 40% das gestantes com infecção aguda, transmitem a doença ao filho, o que corresponde a uma taxa de infecção congênita que varia em função da incidência de infecção na gestante e do tratamento pré-natal. São descritas taxas que variam entre 1/1000 a 17/1000 nascidos vivos (Desmonts *et al.* 1985, Thulliez 1992, Jacquier *et al.* 1995). No Brasil foram relatadas taxas de 5/1000 (Castilho 1976) e 0,8/1000 (Guimarães *et al.* 1993). Em 2005, Figueiró-Filho *et al.*, encontraram taxa de 3,9% em estudo que incluiu 32.512 gestantes submetidas à triagem pré-natal pelo Programa de Proteção à Gestante, no Mato Grosso do Sul.

A transmissão vertical se dá por via transplacentária e, geralmente, ocorre durante a primo-infecção materna, embora existam relatos de que possa acontecer durante a fase crônica da infecção por reativação (Frenkel 2002). O risco de transmissão materno-fetal depende de três fatores associados: parasitemia materna inicial ou recorrente, maturidade da placenta e competência da resposta imunológica materna ao *Toxoplasma* (Wilson & Remington 1980).

O risco de transmissão vertical é de 10 a 25% quando a infecção materna se dá durante o primeiro trimestre, de 29 a 40%, no segundo trimestre, e de 60 a 90%, quando ocorre durante o terceiro trimestre de gestação. No entanto, quanto mais precoce a idade gestacional no momento da infecção,

mais grave será o acometimento fetal (Desmonts & Couvreur 1974, Remington 2001).

Destacam-se dois possíveis mecanismos de transmissão da infecção para o feto durante a gravidez:

1. Os taquizoítos (parasitemia) caem na corrente sangüínea durante a fase aguda do processo infeccioso e podem atravessar a barreira placentária, contaminando a placenta. Entretanto, no início do processo infeccioso a placenta funciona como filtro da infecção para o feto, por um período variável de até trinta dias na presença de fluxo materno-placentário bem desenvolvido, mesmo antes do aparecimento da imunidade humoral e celular materna contra o protozoário. Por isso está indicado iniciar o tratamento nessa fase precoce quando ainda não ocorreu a contaminação fetal. Essa hipótese corrobora a necessidade do re-teste freqüente na gestante não imune durante o pré-natal, tentando diagnosticar o momento da soroconversão e iniciar o tratamento numa fase em que o feto ainda não foi atingido. (Remington *et al.* 2001).

2. Outro mecanismo possível seria a passagem das formas taquizoítas do parasito pela circulação fetal em qualquer momento da gravidez, uma vez que a placenta funcionaria como fonte permanente de contaminação fetal. O tratamento da gestante contaminada até o final da gravidez, mesmo com diagnóstico negativo de infecção fetal, baseia-se na aceitação desta hipótese. (Chevalier 1974, Desmonts *et al.* 1985, Gilbert *et al.* 2001).

Na placenta, os taquizoítos estão difundidos na placa coriônica, decídua, âmnio, vilosidades coriônicas e cordão umbilical. O risco de infecção

placentária aumenta com o avançar da idade gestacional, como já dito, e estas infecções são seguidas geralmente de placentite. A concomitância entre a presença do toxoplasma na placenta e a ocorrência de infecção fetal é muito elevada (Avelino 1990).

## 1.6 Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial da toxoplasmose aguda, adquirida, materna, fetal e/ou neonatal, pode ser feito através de vários métodos: testes parasitológicos, testes sorológicos e exames radiológicos ou de imagem.

- Exames Parasitológicos:

1. Identificação do parasito: visualização dos taquizoítos em sangue ou cortes histológicos (ou por métodos de coloração usuais) de tecidos suspeitos de infecção – nódulos linfáticos, placenta, tecidos fetais ou de recém-nascidos, ou cistos na placenta, tecidos fetais ou de recém-nascido.

2. Inoculação em animais de laboratório: consiste na inoculação de fluidos orgânicos ou macerados de tecido suspeito na cavidade peritoneal de camundongos isogênicos. Após uma semana, os parasitos são facilmente detectados no líquido peritoneal dos animais que ficaram doentes. Esse método pode ser feito com inoculação de sangue (indivíduo, gestante, feto, cordão umbilical do recém-nascido, neonato), líquido amniótico, líquido cefaloraquidiano, amostra de placenta, outros fluidos, outros tecidos. O isolamento do parasito (padrão ouro no diagnóstico de infecção aguda) pode ser realizado por

visualização direta, histopatologia em cérebro do camundongo (padrão ouro no diagnóstico de infecção aguda) ou pelo método de PCR. A especificidade é de 100%. A sensibilidade é variável, 35 a 61%, e depende de tratamento previamente instituído, como no caso das gestantes (Amaral 2006).

3. Exame histopatológico em cérebro de camundongo: cortes padronizados para visualização das formas taquizoíta ou cística do parasito. São analisados processos patológicos, tais como edema, inflamação, hiperemia no parênquima, hemorragia na meninge, necrose de coagulação, e classificados em ausente, discreta, moderada e acentuada (Gontijo 2006).

4. PCR (reação em cadeia da polimerase): detecta presença do DNA do parasito nos fluidos (líquor, líquido amniótico, humor aquoso, lavado broncoalveolar, sangue, sangue de cordão umbilical) ou tecidos orgânicos. Baseado em dois pares cromossômicos do genoma B1 do *T. gondii*. O par 1: Toxo-N1 (5'-GGAAGTGCATCCGTTTCAT-GAG-3') e Toxo-C1 (5'TCTTTAAAGGT TCGGGT-3') e o segundo par: Toxo-N2 (5'-TGCATAGGTTGCAGTCACTG-3') e Toxo-C2 (5'-GGCGACCAATCTGCGAATACACC-3'), correspondendo ao nucleotídeo B1 694-714, 887-868, 757-776 e 853-831, respectivamente. O resultado pode sair em um dia, portanto é rápido, mas é uma técnica cara e de difícil padronização, com sensibilidade variável apontada na literatura (Van de Vem *et al.* 1991). Realizada no líquido amniótico, tem sensibilidade de 50 a 83%; no sangue fetal, os estudos mostram 100% de sensibilidade e especificidade (Guay *et al.* 1993, Shibata *et al.* 1995, Fuentes *et al.* 1996).

- Exames Sorológicos: realiza pesquisa de anticorpos produzidos pelo organismo infectado para combate ao agressor (resposta humoral)

1. IFI (imunofluorescência indireta): detecta anticorpos das classes IgG e IgM anti-*T. gondii* marcados com fluoresceína, utilizando-se conjugado da Biolab, o Fluoline G e M e a cepa RH do toxoplasma. As amostras com títulos maiores que 1/20 para IgG e 1/5 para IgM são consideradas positivas. Pode haver resultados falsos-positivos para IgM com a presença do fator reumatóide no soro de pacientes e falsos-negativos, decorrentes de títulos baixos de anticorpos ou inibição de sua demonstração em virtude de títulos altos de IgG (Stray-Pedersen 1993). Rotineiramente, os títulos de IgM, desaparecem em três ou quatro meses, mas há casos em que há persistência fugaz de três a quatro semanas, e em outros, duradoura, por vários anos. Nesta última condição dificulta o diagnóstico na gestante que necessita de terapêutica urgente, devendo, portanto, ser confirmado por outros exames complementares (Lappalainen *et al.* 1992, Lappalainen *et al.* 1995). Para o diagnóstico de infecção aguda no neonato, infecção congênita, os títulos de IgG comparados com os da mãe, devem ser maiores em quatro ou mais diluições (utilizando-se a mesma placa para dosagem dos anticorpos com igual cut-off). A IgM tem elevada falso-negatividade em função da presença de IgG materna em altos títulos que saturam os receptores antigênicos. Pode ser realizada no líquido, e a presença de IgG é indicativa de infecção congênita, pois a IgG materna não atravessa a barreira hematoencefálica. Pode ser utilizada no acompanhamento destas crianças, no primeiro ano de vida, pois a IgM pode aparecer em qualquer momento e o aumento dos títulos de IgG reflete produção pela

criança, caracterizando infecção congênita (Couvreur & Desmonts 1988, Avelino *et al.* 1999). A IFI consiste no melhor e mais seguro método para pesquisa de anticorpos anti-toxoplasma de fase aguda e crônica, mas sua interpretação é subjetiva (Minuzzi 2007).

2. ELISA (ensaio imunoenzimático): atualmente utilizado de forma ampla para demonstração de anticorpos IgG, IgM, IgA e IgE anti-toxoplasma. O teste é objetivo, com leitura automatizada. Apresenta maior sensibilidade e especificidade para IgM do que IFI, porém variável conforme o kit utilizado. É muito importante no diagnóstico de infecção fetal, através da detecção de anticorpos específicos no líquido amniótico e sangue fetal - IgM, IgA e IgE, em qualquer título (já que estes não atravessam a barreira placentária) e também IgG em título maior que o materno. Na toxoplasmose congênita, pode ser detectada em 75% dos casos (Naot *et al.* 1981, Pinot *et al.* 1996).

3. Teste de captura – ELISA IgM Duplo Sandwich: sensibilidade de 100% e especificidade de 99%. O “sanduíche” se inicia com a antiglobulina humana, seguido do soro do paciente, antígeno do Toxoplasma e o sistema indicador. Maior especificidade e sensibilidade que ELISA (Naot *et al.* 1981).

4. Teste de avidéz da IgG: nas reações imunológicas, a interação de um anticorpo com um antígeno multivalente é feito por meio de ligações químicas, e o termo que define a força destas ligações é denominado avidéz (Eisen & Siskind 1964). Na resposta imunológica primária, os anticorpos da classe IgG desencadeados por um estímulo antigênico apresentam, inicialmente, baixa avidéz. À medida que a resposta imunológica amadurece, os anticorpos da

classe IgG também aumentam sua avidéz ou afinidade. O teste de avidéz da IgG mede a força desta ligação ou o grau de avidéz, que é maior quanto maior for o tempo decorrido da infecção primária. Na prática, dependendo da análise dos resultados dos anticorpos IgG e IgM específicos para toxoplasma, em uma única amostra de soro, o teste de avidéz poderá ser agredado ou não ao resultado como um diferencial, ou teste confirmatório de infecção aguda ou crônica. O teste deve ser realizado quando a IgM é positiva, mesmo quando a amostra for de paciente assintomático. O exame é marcado em formato ELISA, e o resultado é expresso como porcentagem de avidéz; os pontos de corte sugeridos são: menor ou igual a 30% - baixa avidéz, 31 a 60% - avidéz intermediária, e maior que 60% - alta avidéz, mas é importante conhecer os valores de referência do kit utilizado. Tradicionalmente, se o percentual da avidéz de IgG for maior que 60%, é bem provável que a infecção tenha ocorrido há mais de 4 meses e que o anticorpo IgM presente é apenas residual. Na gestação, o teste de avidéz da IgG tem sido utilizado, no primeiro trimestre, para determinar se a infecção foi adquirida durante a gravidez, ou anteriormente, sendo bastante útil para confirmar infecção pregressa quando a amostra é colhida dentro das primeiras 16 semanas de gestação (Werblin *et al.* 1973, Joynson *et al.* 1990, Camargo *et al.* 1991, Leite *et al.* 2008).

5. ELFA (enzyme linked fluorescent assay) – teste automatizado no sistema VIDAS da BIO-MÉRIEUX, usado para detecção de anticorpos IgG e IgM. A IgM é pesquisada por imunocaptura. Registra-se sensibilidade de 93,5% e especificidade de 99,3% (Manual de Instruções de Uso VIDAS Bio-Mérieux, 1998).

6. MEIA (ensaio imunoenzimático por micropartículas): usado para detecção quantitativa de anticorpos das classes IgG e IgM anti- *T. gondii*, no líquido céfalo-raquidiano ou soro humanos. A reação é realizada no analisador de imunoensaio, com acesso randômico e contínuo, AxSYM da Abbott. Casos suspeitos de infecção congênita apresentam altos títulos de IgG (Manual de Instruções de Uso AxSYM-Abbott, 2000).

7. Western-blot: utilizado para diferenciar os anticorpos da mãe e filho. Tem vantagens sobre ELISA no diagnóstico de toxoplasmose cerebral de pacientes com SIDA (Gross *et al.* 1992, Chumptazi *et al.* 1995).

8. ISAGA (teste de aglutinação por imunoabsorção): para detecção de IgM ou IgA, no sangue de adultos, recém-nascido ou neonato. É mais utilizado na Europa, e tem maior sensibilidade e especificidade para IgM que ELISA (Stepick-Biek *et al.* 1990).

A determinação da transmissão vertical da doença pode utilizar diversos dos métodos mencionados, exigindo, para tanto, a coleta de material fetal, que pode ser feita através de amniocentese (realizada entre 16 e 20 semanas para obtenção de líquido amniótico) ou de cordocentese (que pode ser feita a partir de 18 semanas, para obtenção de amostra de sangue fetal). Os fluidos são submetidos à cultura e inoculação em cobaia, para posterior estudo histopatológico do cérebro dos mesmos, realização de sorologia específica para toxoplasmose e/ou PCR (Hohlfeld *et al.* 1994, Foulon *et al.* 1999). Por serem invasivas, não são isentas de risco, e as complicações incluem infecção,

hemorragia fetal, amniorrexe prematura e trombose de vasos umbilicais, com suas conseqüências. (Meirelles Filho 1985, Stray-Pedersen 1993).

O diagnóstico de toxoplasmose aguda na gestação pode ser feito ainda através de métodos indiretos como um hemograma com presença de anemia e trombocitopenia (Hohlfeld *et al.* 1994), leucocitose ou leucopenia com eosinofilia relativa (> 30% na contagem diferencial). No recém-nascido podem ser também utilizados o exame clínico, hemograma, dosagem de desidrogenase láctica, fundoscopia e ultrassonografia cerebral transfontanela (Gomes 2007).

A ultrassonografia morfológica seriada também é instrumento para diagnóstico de comprometimento fetal, com sensibilidade de 20%. Constituem achados sugestivos de infecção fetal pela ecografia, a ventriculomegalia cerebral, microcefalia, calcificações intracranianas, hepatoesplenomegalia, ascite e placentomegalia (Santana *et al.* 2003, Couto *et al.* 2004).

Em locais onde a toxoplasmose é endêmica, deveria ser obrigatório o “screening” universal das gestantes como avaliação inicial. Durante o pré-natal é prudente a repetição do “screening” nos segundo e terceiro trimestres nas gestantes suscetíveis (ou de risco) - que apresentam ausência de anticorpos IgG específicos contra o *T. gondii* em sua corrente sanguínea no início da gestação.

Apesar da discussão na literatura sobre o custo-benefício de se realizar rastreamento e tratamento pré-natal da toxoplasmose, este tem sido realizado em vários lugares do mundo, e a França, assim como outros países europeus,

tem comprovado a eficácia dos programas de rastreamento e controle desta infecção nas gestantes. No Brasil, diversos autores realizaram estudos em centros de referência para controle da toxoplasmose gestacional e comprovaram a importância dos protocolos clínicos de prevenção da doença congênita (Margonato *et al.* 2007, Lago *et al.* 2007, Lopes *et al.* 2009).

## **1.7 Tratamento**

### **1.7.1 Gestante**

O diagnóstico precoce da infecção na gestante, associado ao tratamento específico adequado, pode melhorar o prognóstico da infecção fetal, diminuindo as seqüelas nas crianças (Wallon *et al.* 1994). Como a infecção na gestante é, na maioria das vezes, assintomática, a triagem sorológica rotineira se faz necessária para identificação dos casos (Foulon *et al.* 1994). Os serviços que disponibilizam o rastreamento sorológico devem garantir o tratamento da gestante infectada em unidade de referência que conta com serviço de medicina fetal de alto risco.

Os protocolos de tratamento da toxoplasmose aguda em gestantes, utilizados no Brasil (Ministério da Saúde 2004) e em vários centros do mundo, recomendam a utilização de espiramicina a partir da suspeita de infecção aguda materna, na dose de 3 g/dia, em três tomadas diárias, mantida até o termo da gestação e não modificado se não houver infecção fetal. A partir do segundo trimestre, se confirmada infecção fetal, deve-se mudar o esquema

terapêutico para pirimetamina (25 mg de 12/12 horas) associada à sulfadiazina (1 g de 8/8 horas), adicionadas ao ácido fólico (10 a 15 mg/dia). Esse esquema terapêutico pode ser alternado a cada três semanas com a espiramicina na mesma dose recomendada no caso anterior, até o termo da gravidez (Jones *et al.* 2003, Duarte 2004). Uma tendência atual tem recomendado o tratamento da toxoplasmose fetal com o uso de pirimetamina-sulfadiazina e ácido fólico, a partir de 20 semanas, de forma ininterrupta até o final da gestação (Piketti *et al.* 1990).

A espiramicina é um macrolídeo utilizado na intenção de bloquear o protozoário na placenta impedindo ou retardando a infecção fetal. Sua ação parece inadequada diante de um feto contaminado. Na gestante pode causar alterações gastrointestinais, rubores, vertigem, calafrios. Não foram descritos efeitos adversos no feto. A pirimetamina é tóxica para mãe e feto, pois é uma antagonista do ácido fólico e pode levar à depressão reversível e gradual da medula óssea. Em ambos, causa neutropenia, leucopenia, anemia e trombocitopenia, podendo ainda causar intolerância gastrointestinal e teratogênese no primeiro trimestre. A sulfadiazina pode ocasionar reações de hipersensibilidade, erupções, intolerância gastrointestinal, agranulocitose e cristalúria.

A pirimetamina e a sulfadiazina atuam sinergicamente contra o *T. gondii* com uma atividade combinada oito vezes maior do que se fossem utilizadas isoladamente (Remington *et al.* 2001, Jones *et al.* 2003). A clindamicina pode ser utilizada nos pacientes alérgicos e nos recém-nascidos com icterícia pelo risco de kernicterus (Remington *et al.* 2001).

O seguimento da gestante em unidade de referência para gestação de alto risco deve incluir hemograma e controle ecográfico a cada duas semanas, sendo prudente iniciar testes de vitalidade fetal a partir das 32 semanas.

Recomenda-se a interrupção do esquema de tratamento fetal quinze dias antes do parto, mantendo-se apenas a espiramicina para evitar o aparecimento de kernicterus no recém-nascido, apesar de o protocolo francês que prega o uso continuado até o momento do nascimento não ter confirmado esse risco. A indicação da via de parto é, na maioria das vezes, obstétrica, uma vez que fetos tratados e com pequenas alterações, suportam bem o trabalho de parto (Duarte 2004).

Na Europa, foi desenvolvido um grande estudo multicêntrico sobre a Toxoplasmose Congênita (European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis) que reuniu trabalhos de diversos autores sobre prevalência da doença, bem como efeitos do tratamento no risco de transmissão e aparecimento de lesões no feto. Dados de diversos centros de diagnóstico e tratamento da toxoplasmose durante a gravidez foram submetidos à análise estatística, e os resultados, publicados nos últimos dez anos, mostram que o tratamento pré-natal não reduziu a taxa de transmissão congênita (39%), mas foi capaz de diminuir a gravidade das lesões no feto para taxas de 3,5%, sendo que nos casos sem tratamento podem chegar até a 20% (Foulon *et al.* 1999, Gilbert *et al.* 2003, Gras *et al.* 2005, McLeod *et al.* 2009).

### **1.7.2 Recém-Nascido**

Os neonatos infectados ou suspeitos de doença, devem ser submetidos a terapia oral durante, pelo menos, um ano. Recomenda-se a combinação de sulfadiazina (100-150 mg/kg/dia dividido em 2 a 4 tomadas) e pirimetamina (1 mg/kg/dia, 2 vezes ao dia) associada ao ácido folínico (3 mg/dia). Em presença de coriorretinite ativa e/ou meningoencefalite, associa-se prednisona (2 - 3 mg/kg/dia) até que as lesões se tornem inativas (Gomes 2007).

## **1.8 Profilaxia**

A profilaxia da toxoplasmose congênita deve incluir, portanto, três categorias de ações diferenciadas:

- A Profilaxia Primária consiste em programas de educação e saúde pública, recomendando às gestantes que evitem contato com alimentos e materiais potencialmente contaminados com fezes de gatos, e ingestão de carne crua ou mal cozida. As frutas e verduras devem ser bem lavadas antes do consumo. Os gatos domésticos devem ser alimentados com ração própria e deve-se evitar contato com qualquer utensílio contaminado com fezes dos animais. Usar luvas ao manipular a terra ou carne crua. Estes cuidados reduzem até 63% da primo-infecção na gravidez (Foulon *et al.* 1994).
- A Profilaxia Secundária consiste em evitar a transmissão transplacentária do parasita, através do diagnóstico precoce dos casos de doença aguda no primeiro trimestre da gestação, da identificação das mulheres soronegativas

e, portanto, em situação de risco, da vigilância da soroconversão durante a gravidez e do tratamento da gestante infectada para diminuir a possibilidade de acometimento fetal (em até 50%) (Remington *et al.* 1995).

- A Profilaxia Terciária concentra esforços em realizar um diagnóstico laboratorial e clínico precoce da toxoplasmose congênita no neonato, permitindo a introdução de esquema terapêutico para prevenir ou minimizar os riscos de seqüelas (Hall 1999).

## **2. INTRODUÇÃO**

O diagnóstico de infecção aguda na gestante se baseia em resultados de exames laboratoriais que podem ser utilizados para a quantificação dos títulos de anticorpos das classes IgG e IgM contra o *T. gondii*. A IgM já se encontra presente na primeira semana da doença e atinge os picos mais elevados dentro do primeiro mês, permanecendo no sangue do organismo infectado por dois a três meses. A IgG aparece na corrente sanguínea após a primeira semana de infecção primária e atinge altos títulos dentro dos dois primeiros meses de infecção. Progressivamente, este quadro sorológico dá lugar ao perfil de infecção latente ou crônica, com IgG em baixos títulos, permanecendo no sangue por toda vida e IgM negativa. Em raras ocasiões é possível encontrar títulos baixos de IgM durante um ano ou mais depois da infecção aguda, caracterizando a IgM residual (Camargo *et al.* 1977, Boyer *et al.* 1996).

A partir do desenvolvimento do teste sorológico do corante (dye test) de Sabin & Feldman, em 1948, foi possível identificar a real freqüência da toxoplasmose no homem, possibilitando a realização de inquéritos epidemiológicos. A seguir, vieram outras reações como a hemaglutinação (Jacobs & Lunde 1957), a imunofluorescência indireta (Kelen e cols. 1962) e a fixação de complemento (Nicolau & Ravelo 1937, Waren & Sabin 1942). Em 1948, Frenkel ainda introduziu o teste da sensibilidade cutânea à toxoplasmina. A partir dos anos 90, houve a substituição da técnica de imunofluorescência indireta para IgM, por técnicas automatizadas - imunoenzimáticas, imunofluorimétricas e de quimioluminescência (que apresentam, como

característica, a capacidade de detectar níveis baixos de anticorpos IgM específicos).

Apesar dos avanços tecnológicos, um dos maiores problemas com o diagnóstico laboratorial da toxoplasmose ainda é a limitada capacidade dos testes disponíveis para determinar se a mulher grávida adquiriu infecção aguda durante a gestação. As técnicas imunoenzimáticas (ELISA) identificam a imunoglobulina da classe IgM mesmo quando presente em concentrações baixas. Têm contribuído para aumentar a sensibilidade do diagnóstico, mas permanece a dificuldade de interpretação dos resultados, uma vez que a IgM pode permanecer na corrente sanguínea da mulher por longo período após a fase aguda da doença.

A presença de IgM não significa, portanto, necessariamente, uma infecção aguda, o que transformou a interpretação de um perfil com IgM positivo para toxoplasmose bastante complexa. Várias pesquisas têm sido realizadas na tentativa de encontrar a melhor técnica para caracterizar o período mais provável em que a infecção ocorreu. Destacam-se aquelas voltadas para o teste de avididade da IgG. O princípio da determinação da avididade de IgG foi introduzido com sucesso por Hedman e col., em 1988, no diagnóstico laboratorial de rubéola aguda e, posteriormente, no diagnóstico da toxoplasmose aguda (Stepick-Biek *et al.* 1990, Camargo *et al.* 1991, Wallon *et al.* 1994, Hedman *et al.* 1999).

O teste de avididade da IgG consiste em identificar a IgG específica dirigida contra diferentes tipos de antígenos do parasito, que na fase aguda têm baixa

avidez por esse anticorpo, correspondendo a uma infecção com até 12, no máximo 16 semanas, ou seja, aproximadamente 04 meses.

Durante semanas ou meses, esses anticorpos vão apresentando grau de avidez crescente para os antígenos específicos pelo aumento da maturação de seus centros de ligação. Portanto, quanto maior a avidez, mais antiga a infecção; quanto menor a avidez, mais recente a infecção (Werblin *et al.* 1973, Wilson *et al.* 1997).

Utilizada no acompanhamento pré-natal, em gestantes com IgM positiva detectada em teste de triagem, avidez menor que 30% indica provável infecção aguda, e avidez maior que 60% confirma infecção pregressa, ocorrida há mais de 04 meses e o anticorpo IgM presente pode ser apenas residual. Se a amostra de sangue da gestante foi colhida dentro das primeiras 16 semanas de gestação, o obstetra poderá supor que a infecção tenha ocorrido antes da paciente engravidar e há pouco risco para o feto.

Deve-se ressaltar que a avidez de anticorpos para um dado antígeno é um fenômeno biológico e, por isso, variações individuais da resposta imunológica podem, naturalmente, ser encontradas. Alta avidez de IgG é um indicador com bom valor de predição de que a infecção aguda ocorreu há mais de 04 meses, porém, nada se pode afirmar nos casos de avidez baixa ou intermediária, já que há variações para o tempo máximo de persistência de baixa avidez. Portanto, a presença de sorologia positiva (IgM) em gestante que apresenta baixa avidez de IgG pode não significar infecção recente, uma vez que resultados com baixa avidez podem persistir por mais tempo. Em outras

palavras, o teste de avidéz é somente mais uma ferramenta auxiliar utilizada para definir o período mínimo da ocorrência da infecção, caso os valores estejam elevados.

Dessa forma, reações sorológicas com IgM positiva devem ser interpretadas com a cautela necessária, na sua tradução como presença de infecção aguda, infecção pregressa, reação cruzada ou presença de anticorpos naturais.

O rastreamento pré-natal da toxoplasmose é prática comum em vários países europeus. No Brasil, em alguns estados como Goiás e Mato Grosso do Sul, tem sido feito, desde 2003, como parte do *Programa de Proteção à Gestante*. O programa inclui o diagnóstico de nove infecções durante a gestação, através de exame realizado com sangue colhido em polpa digital e depositado em papel filtro. A técnica ELISA é utilizada para toxoplasmose, na detecção de anticorpos específicos das classes IgG e IgM. Diante de uma IgM positiva ou indeterminada, recolhe-se nova amostra de sangue periférico da gestante e faz-se ELISA no soro e o teste de avidéz da IgG (também em formato ELISA) na mesma amostra. Em Goiás, este resultado leva ao encaminhamento da gestante para atendimento pré-natal de alto risco em unidades de saúde referenciadas pelo *Programa de Controle da Transmissão Vertical da Toxoplasmose*. Portanto, o teste de avidéz tem sido utilizado como teste confirmatório de infecção aguda e como norteador de conduta na suspeita de toxoplasmose gestacional.

### **3. JUSTIFICATIVA**

A cidade de Goiânia registra a maior incidência de toxoplasmose aguda em grávidas (8,6%) já descrita na literatura brasileira (Avelino *et al.* 2003). É fundamental, portanto, que os exames de rastreamento da toxoplasmose aguda na gestação sejam eficazes para indicar investigações fetais invasivas e o tratamento correto durante o pré-natal.

A experiência do Serviço de Referência do Hospital das Clínicas/UFG parece mostrar que não há relação entre baixa avidéz e transmissão vertical. Tal observação, entretanto, tem valor relativo quando não leva em consideração o momento da gravidez em que foi realizado o exame (Barini *et al.* 2000).

Diante da reserva em relação ao papel do teste de avidéz da IgG na tipificação da infecção em aguda ou pregressa, tem se aceitado tal predição quando o exame é realizado nos primeiros 04 meses de gestação, em paciente com sorologia positiva (IgM positiva). Questiona-se sua utilização como teste diagnóstico definitivo para tomada de decisões, quando realizado de forma aleatória, no segundo e terceiro trimestres da gestação.

## **4. OBJETIVOS**

## **4.1 OBJETIVO GERAL**

- Avaliar o teste de avidéz da IgG como marcador de doença aguda ou crônica na gestante e verificar possível associação com transmissão vertical (presença ou não de comprometimento no concepto).

## **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Conhecer a frequência da toxoplasmose aguda entre as gestantes que se submeteram ao “Teste da Mamãe”, ou teste de triagem pré-natal em papel filtro.
- Mapear a distribuição sócio-geográfica da toxoplasmose gestacional em Goiás.
- Avaliar a efetividade do “Programa de Proteção à Gestante” em relação ao rastreamento e diagnóstico de toxoplasmose aguda gestacional.
- Identificar a taxa de transmissão vertical da toxoplasmose nas mulheres soropositivas, a partir do diagnóstico fetal e ou neonatal de infecção congênita.

## **5. MATERIAL E MÉTODOS**

## 5.1 O Estudo

Estudo retrospectivo de análise dos casos de toxoplasmose aguda identificados em gestantes atendidas pelo serviço público de saúde (SUS), no Programa de Proteção à Gestante do Estado de Goiás. Os exames foram viabilizados pela APAE-GO e Secretaria de Estado de Saúde, com apoio das Secretarias Municipais de Saúde, e incluem os casos avaliados durante o período de janeiro de 2004 a dezembro de 2007. Os dados foram disponibilizados pela APAE e pelo Serviço de Referência de Atendimento de Infecções Congênitas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.

O estudo é produto de uma avaliação da efetividade de um programa governamental, iniciado em 2002 como um projeto docente-assistencial, atividade inter institucional da qual fazem parte os Departamentos de Pediatria e Obstetrícia da Faculdade de Medicina e o Departamento de Parasitologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, da Universidade Federal de Goiás. Denominado *Controle da Transmissão Vertical da Toxoplasmose*, foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas (**ANEXO 1**) e financiado pelas Secretarias Estadual e Municipais de Saúde, que custearam os exames laboratoriais da gestante, do feto, recém-nascido e lactente, além de fornecerem a medicação necessária para o tratamento da gestante e/ou concepto infectado.

## **5.2 Programa de Proteção à Gestante – APAE/SES/ SMS**

O acompanhamento pré-natal no Estado de Goiás, feito através do *Programa de Proteção à Gestante*, inclui a realização do “*Teste da Mamãe*”, que consiste na investigação sorológica de nove infecções suscetíveis de transmissão da mãe para o feto. A triagem utiliza a técnica de papel filtro (sangue seco) e visa o diagnóstico da síndrome da imunodeficiência adquirida, hepatites B e C, patologias associadas ao vírus HTLV, toxoplasmose, doença de Chagas, sífilis, citomegalovírus e rubéola, além da fenilcetonúria materna.

O “*Teste da Mamãe*” foi introduzido em 2003, inicialmente em Goiânia e Campos Belos e depois foi estendido aos 246 municípios goianos. O objetivo foi assegurar que toda gestante atendida pelo SUS tivesse fácil acesso aos exames de triagem pré-natal das principais infecções passíveis de transmissão vertical ao feto.

A coleta do exame tem sido realizada por pessoal técnico em qualquer unidade de saúde e encaminhada via correio para o IDP/APAE (Instituto de Diagnósticos e Prevenção). O exame é simples e consiste na coleta de seis gotas de sangue da gestante com apenas uma picada no dedo e deposição em papel filtro previamente picotado de forma adequada para realização do exame. O papel filtro é acoplado a uma ficha padronizada de identificação da paciente, que contém no verso o termo de consentimento informado para realização dos testes sorológicos. Os picotes obedecem a uma ordem pré-estabelecida por código, organizados em uma planilha ou mapa de trabalho. Pode-se trabalhar também com sangue coletado por via venosa e distribuído

posteriormente no papel de filtro para secagem. Após a coleta, as amostras devem secar por quatro horas no suporte, em temperatura ambiente, e enviadas o mais rápido possível para o laboratório, onde são processadas e realizados os testes sorológicos padrões para cada doença. Os resultados considerados normais são liberados; resultados positivos ou indeterminados para qualquer uma das doenças pesquisadas são obrigatoriamente repetidos pela mesma técnica e, se confirmados pela repetição, é solicitada uma recoleta de sangue periférico pela forma convencional em tubos preparados. O serviço social do IDP/APAE informa a gestante as razões da nova coleta, que deve ser feita na mesma unidade de saúde em que foi realizado o Teste da Mamãe. Na capital o IDP/APAE leva e recolhe o material para recoleta (tubos) por meio de mensageiros, e no interior, o material (tubos) é enviado pelo correio (**ANEXO 2**).

O tempo decorrido entre o exame inicial e a divulgação dos resultados dos exames confirmatórios depende do tempo gasto na busca ativa das gestantes para segunda coleta no serviço de saúde específico.

As mulheres com toxoplasmose aguda - IgM positiva no teste de triagem e no sangue periférico - independentemente do resultado da avidez, tem sido encaminhadas para Pré-Natal de Alto Risco em serviços de referência: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina para residentes em Goiânia, Hospital Materno Infantil e a própria APAE para as residentes nos demais municípios do Estado (**ANEXO 3**). Os exames necessários para investigação e diagnóstico de transmissão vertical e infecção fetal, bem como o tratamento da gestante e do recém-nascido, tem sido realizados pelos mesmos centros de referência.

### **5.3 Distribuição Sócio-Geográfica dos Municípios de Goiás**

O Estado de Goiás está dividido em 16 microrregiões, cada uma com governança própria, que constituem as Regionais de Saúde: são espaços territoriais compostos por um conjunto de municípios com forte sentimento de integração e interdependência, com vontade política para pactuarem na busca de soluções para problemas comuns, na área da saúde. Os índices de saúde, as informações em vigilância epidemiológica e o planejamento político em saúde devem levar em conta tal divisão que agrupa os municípios do Estado. As regionais de saúde são: Centro, Centro Sul, Entorno Norte e Entorno Sul; Norte, Nordeste, Sul, Oeste I e II, Sudoeste I e II, Pirineus, Estrada de Ferro, Serra da Mesa, São Patrício e Rio Vermelho.

### **5.4 População de Estudo**

Este trabalho tomou como população de estudo um total de 1.649 mulheres gestantes cujo resultado do “*Teste da Mamãe*” realizado no laboratório da APAE, em Goiânia, apresentou soropositividade para toxoplasmose compatível com a presença de doença aguda (IgM positiva). Este número de mulheres correspondeu a 0,7% de um total de 235 993 mulheres examinadas no período de 2004 a 2007.

Dentre as gestantes IgM soropositivas, residentes em Goiânia, identificou-se 90 gestantes encaminhadas a partir dos resultados do “*Teste da*

Mamãe”, que foram acompanhadas e submetidas a exames para diagnóstico de infecção fetal e neonatal, no HC/FM/UFG.

A avaliação proposta como objeto deste estudo (associação entre o teste de avidéz e o comprometimento do concepto) foi realizada sobre esta amostra de 90 gestantes que apresentavam dados relativos ao concepto.

As outras gestantes suspeitas de toxoplasmose aguda foram encaminhadas para pré-natal nos demais serviços de referência, como explicado anteriormente.

## **5.5 Indicadores, Instrumentos e Técnicas**

A primeira avaliação sorológica utilizou a técnica do papel filtro que investigou anticorpos anti-toxoplasma das classes IgG e IgM, através da técnica ELISA (ensaio imunoenzimático), com sensibilidade de 99,4% e especificidade de 99,8% para pesquisa de anticorpos IgM, e sensibilidade de 99,3% e especificidade de 99,8% para pesquisa de anticorpos da classe IgG (IDP/APAE/Goiânia, 2007).

As pacientes com resultado positivo – IgM positiva – foram notificadas e encaminhadas para nova coleta – sangue periférico – e foi realizado teste confirmatório e teste de avidéz da IgG na mesma amostra – técnica ELISA em ambos, utilizando kits comerciais registrados no Ministério da Saúde / ANVISA, apresentando sensibilidade de 97,9% e especificidade de 99,8% para IgM, segundo dados do fabricante. Foi considerada baixa avidéz se menor ou igual

a 25%, avidéz intermediária entre 26 e 40% e alta avidéz quando maior que 40%. Quando houve reação cruzada com outra doença, como exemplo a citomegalovirose, foi realizado imunofluorescência indireta.

Parte das gestantes com diagnóstico provável de toxoplasmose aguda realizou o acompanhamento pré-natal no Ambulatório de Obstetrícia de Alto Risco do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina-UFG e foi objeto do presente estudo. Estas pacientes foram submetidas a exames no líquido amniótico (obtido por amniocentese) e/ou sangue fetal (obtido por cordocentese), guiados por ultrassonografia. Não houve complicações obstétricas. Também foram submetidas à ultrassonografia morfológica entre 20 e 22 semanas de gestação **(ANEXO 4)**.

Os exames do líquido amniótico e/ou do sangue fetal foram realizados no Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás (IPTSP), e consistiram de um ou mais dos abaixo relacionados:

1. Cultura e inoculação em camundongos - posterior isolamento do parasita ou estudo histopatológico do cérebro e sorologia para toxoplasmose no sangue por punção cardíaca;
2. Reação de imunofluorescência indireta (IFI) com dosagem de anticorpos das classes IgM e IgG;
3. Reação de amplificação do DNA do parasita (PCR).

As gestantes diagnosticadas com infecção aguda foram submetidas a tratamento clínico com espiramicina na dose de 1 g de 8/8 horas, por via oral.

Esse esquema terapêutico foi substituído por pirimetamina (25 mg 12/12 horas) e sulfadiazina (1 g 8/8 horas) associadas ao ácido folínico (10-15 mg/dia) alternado com espiramicina, na dose comentada anteriormente, até o final da gestação, quando confirmada infecção fetal.

Os filhos das gestantes agudamente infectadas foram acompanhados no mesmo serviço de referência e submetidos a exames para controle e confirmação da infecção congênita, tendo sido avaliados através de um ou mais dos abaixo relacionados (**ANEXO 4**):

1. Exame Clínico – para avaliação de sinais sugestivos de infecção: hepatoesplenomegalia, anemia, icterícia, plaquetopenia e o infartamento ganglionar.
2. Fundo de olho – para diagnóstico de possível coriorretinite.
3. Ultrassonografia cerebral transfontanela – para detecção de alterações intracranianas.
4. Análise do LCR – para identificação de anticorpos específicos das classes IgG e/ou IgM e alterações na celularidade ou hiperproteínoorraquia;
5. Pesquisa do parasito em camundongos inoculados (com sangue periférico do recém-nascido ou líquido cefalorraquidiano): pesquisa direta em lavado peritoneal, histopatologia de cérebro, sorologia em sangue retirado através de punção cardíaca.

6. Pesquisa de anticorpos específicos anti-*T. gondii* da classe IgM e IgG por reação de imunofluorescência indireta (IFI), realizadas no laboratório de Parasitologia do IPTSP da UFG, e por técnica MEIA no líquido cefalorraquidiano e/ou sangue do neonato, como controle, realizada no laboratório de imunologia do HC da UFG. Colheu-se o sangue das mães para comparação dos títulos de IgG, uma vez que a sensibilidade da IgM em recém-nascidos, em nosso meio, é muito baixa (35,7% por MEIA e 28,6% para IFI, segundo Rodrigues 2006).

O **concepto** foi considerado como **infectado** quando houve positividade em qualquer um dos exames relativos à propedêutica fetal ou neonatal citados acima (**ANEXO 5**).

Portanto, foi considerada transmissão vertical quando:

1. Na Inoculação em camundongo foi identificado o *T. gondii* em material biológico retirado da mãe (líquido amniótico e/ou sangue fetal) ou do neonato (sangue periférico ou líquido cefalorraquidiano), em lavado peritoneal ou cortes histopatológicos em cérebro de camundongos, ou por presença de anticorpos específicos anti-*T. gondii* no sangue do camundongo, retirado por punção cardíaca (IgG em títulos  $\geq 40$  e IgM  $\geq 5$ ).

2. Na Reação imunológica de IFI (*imunofluorescencia indireta*) foram identificados anticorpos específicos da classe IgM no líquido amniótico, sangue fetal, sangue periférico do RN (com mais de cinco dias de vida) ou LCR do RN. A presença de IgM no sangue fetal ou do RN (após cinco dias de vida) indica infecção congênita, pois não atravessa a placenta e sua presença é produzida

pelo produto conceptual como resposta imune ao agente infectante. No momento do nascimento, a IgM presente na corrente sangüínea da mãe pode passar para a corrente sangüínea do filho, mas como sua vida média é de cinco dias, sua presença além dessa idade é diagnóstica de infecção congênita. A identificação de IgG em títulos maiores que 1/250 em líquido amniótico e/ou sangue fetal também sugere infecção congênita (Amaral 2006). Ademais, títulos de anticorpos da classe IgG no RN maiores do que os títulos maternos (mínimo de quatro diluições) na mesma placa diagnóstica; títulos estáveis de IgG no seguimento de controle; persistência da IgG além dos seis meses de vida; ascensão da IgG verificada durante o acompanhamento reforçam diagnóstico de infecção no concepto.

3. No MEIA (*Microparticle Enzyme Immunoassay*): foram identificados anticorpos específicos da classe IgM em RN maiores de cinco dias de vida e IgG no sangue do RN em maior título do que na mãe, em amostras testadas juntas, ou seja, na mesma reação.

4. Na PCR (*Reação em Cadeia da Polimerase*): foi identificado DNA do parasito no líquido amniótico e/ou sangue fetal.

5. Em presença de sinais clínicos característicos - coriorretinite, calcificações intracranianas, hidrocefalia, microcefalia.

Os recém-nascidos identificados como infectados (no período neonatal) foram tratados com sulfadiazina (100-150 mg/kg/dia), associada à pirimetamina (1-2 mg/kg/dia) e ao ácido folínico (3,5 mg/dia). Em presença de níveis de proteína no LCR muito elevados e/ou comprometimento ocular em

atividade, acrescentou-se a prednisona (2-3 mg/kg/dia). Os suspeitos de infecção congênita foram tratados até que se pudesse afastar a possibilidade de transmissão vertical da toxoplasmose.

Foram avaliados clinicamente, sob o ponto de vista neurocomportamental e com sorologias de controle (3°, 6°, 12° meses); foram submetidos a fundoscopia (FO), semestralmente, e aqueles que apresentaram USG cerebral alterada foram submetidos à tomografia ao final de um ano de tratamento. Todos permanecem em acompanhamento, devido à possibilidade de recidivas (oculares) ou aparecimento de lesões (oculares e neurológicas) ausentes até então.

O agrupamento dos produtos gestacionais de 90 mulheres acompanhadas no HC/FM/UFG no período em referência permitiu sua classificação em: **com** ou **sem** toxoplasmose.

A composição desta amostra obedeceu a alguns critérios de exclusão sobre a clientela encaminhada ao serviço: gestantes que não foram submetidas a teste confirmatório – ELISA no sangue periférico e/ou teste de avidéz da IgG; gestantes com resultado negativo (IgM não reagente) no teste confirmatório em sangue periférico (resultado falso positivo no “Teste da Mamãe”); gestantes com resultados inconclusivos ou indeterminados no teste de triagem e no teste confirmatório e casos cujos exames diagnósticos de infecção fetal e/ou neonatal foram inconclusivos, indeterminados ou não realizados.

## **5.6 Análise Estatística**

Para leitura interpretativa dos resultados buscou-se associação entre a presença de doença no concepto e idade da mãe, teste de avidez e idade da mãe, idade gestacional no momento do diagnóstico e teste de avidez. Buscou-se ainda associação entre teste de avidez e doença no concepto e idade gestacional em que foi coletado o material para exame e doença no concepto. Tais associações foram analisadas à luz do teste  $\chi^2$ , aceitando-se um valor de  $p < 0,05$ , como indicador de significância.

## **6. RESULTADOS**

Foram encontradas 1649 gestantes IgM positivas para toxoplasmose no teste de triagem pré-natal, técnica em papel filtro, em um contingente de 235.993 gestantes que realizaram o exame entre janeiro de 2004 e dezembro de 2007. Os números mostram freqüência de 0,7% de soropositividade para IgM nesta população de gestantes, como se observa na **TABELA 1**.

**TABELA 1** - Distribuição do número de exames realizados em papel filtro e positividade para toxoplasmose aguda, Goiás – 2004 a 2007.

Ano	Exames Realizados	IgM positiva	%
2004	36 147	103	0,28
2005	62 062	275	0,44
2006	69 250	637	0,92
2007	68 534	634	0,92
TOTAL	235 993	1 649	0,70

O número de gestantes IgM positivas para toxoplasmose se distribuiu entre 198 municípios goianos. Quatro das 16 regionais do Estado concentraram 992 casos de IgM positiva para toxoplasmose (60%): Central, Centro-Sul, Entorno Sul e Sudoeste. A regional Central, da qual Goiânia faz parte, concentrou 29% dos casos positivos do Estado de Goiás, e as outras três regionais citadas representaram cada uma cerca de 10% do total de casos de Estado. O restante dos casos (40%) se distribuiu entre 108 municípios das outras 12 regionais (**TABELA 2 e ANEXO 6**).

**TABELA 2** - Distribuição das gestantes IgM positivas para toxoplasmose em exame de triagem por Regionais de Saúde - Goiás, 2004 a 2007.

Regional de Saúde	IgM positiva N	%
CENTRAL	477	29,0
CENTRO-SUL	203	12,3
ENTORNO NORTE	84	5,1
ENTORNO SUL	158	9,6
ESTRADA DE FERRO	61	3,7
NORDESTE	17	1,0
NORTE	39	2,4
OESTE I e II	74	4,5
PIRINEUS	124	7,5
SÃO PATRÍCIO	72	4,4
RIO VERMELHO	66	4,0
SERRA DA MESA	51	3,1
SUDOESTE I e II	154	9,3
SUL	63	3,8
S/I	06	0,3
TOTAL	1649	100

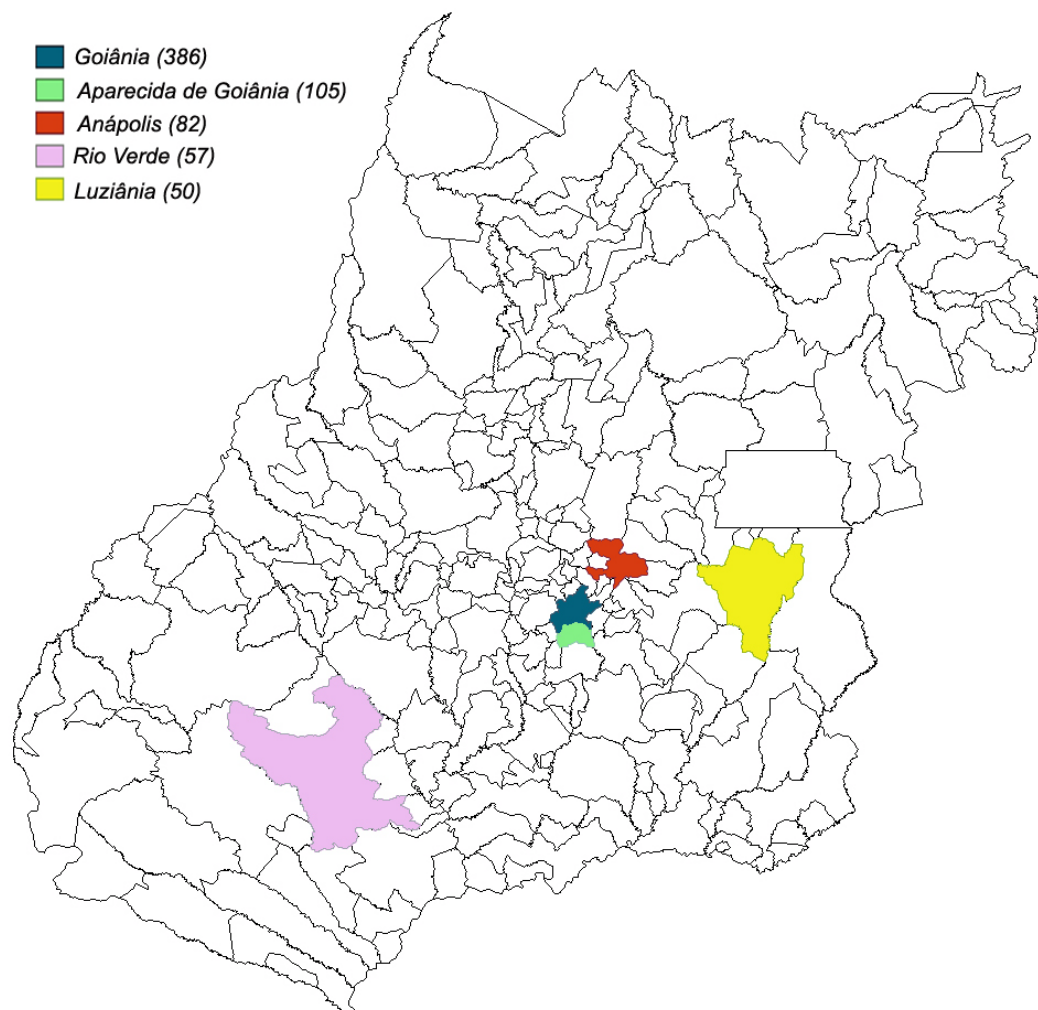
Apresenta-se mapa ilustrativo da distribuição dos casos nas regionais de saúde do Estado de Goiás.



Fonte: DATASUS – Malha Municipal Digital do Brasil – 2005 – Goiás por Regional de Saúde: gocsaud.map

**FIGURA 2** – Distribuição da toxoplasmose aguda em gestantes em exame de triagem por Regional de Saúde no Estado de Goiás, de 2004 a 2007.

Na cidade de Goiânia houve 386 casos IgM positivos na triagem pré-natal, no período avaliado de quatro anos. O mapa abaixo mostra os cinco municípios goianos com maior número de casos suspeitos de toxoplasmose aguda na gestação.



Fonte: DATASUS – Malha Municipal Digital do Brasil – 2005 – Goiás por Municípios: GO.map

**FIGURA 3** – Municípios goianos com maior número de gestantes com toxoplasmose aguda no período de 2004 a 2007.

A idade das gestantes com IgM positiva para toxoplasmose na triagem pré-natal variou de 13 a 45 anos, com predomínio na faixa etária entre 20 e 25 anos. As adolescentes ( $\leq 19$  anos) responderam por 32% do total (**TABELA 3**).

**TABELA 3** - Distribuição das gestantes IgM positivas para toxoplasmose em exame de triagem por faixa etária – Goiás, 2004 a 2007.

Faixa Etária (Idade em anos)	IgM positiva N	%
$\leq 15$	90	5,5
16 a 19	437	26,5
20 a 25	643	39
26 a 30	283	17,1
31 a 35	107	6,5
36 a 40	47	2,8
41 a 45	02	0,1
S/I	40	2,5
TOTAL	1649	100

As mulheres com IgM positiva no exame da polpa digital, técnica em papel filtro, foram encaminhados para coleta de sangue periférico e realização de teste confirmatório – ELISA. Foram realizados 1520 exames no soro e os resultados são apresentados na **TABELA 4**. Houve confirmação em 98% dos casos, reforçando o valor do “Teste da Mamãe” na triagem pré-natal de toxoplasmose. O valor preditivo positivo deste teste foi de 97,89%.

**TABELA 4** - Confirmação da toxoplasmose aguda em gestantes – Goiás, 2004 a 2007.

Resultado do ELISA (IgM)	N	%
Fracamente Reagente	30	1,9
Reagente	1458	96,0
Não-Reagente	32	2,1
TOTAL	1520	100

Para diferenciar toxoplasmose aguda de crônica utilizou-se o teste de avididade da IgG. A **TABELA 5** mostra a distribuição dos resultados.

O posterior cruzamento destas informações com a idade gestacional em que foi realizado o exame e a presença ou não de comprometimento do concepto permitiu análise mais detalhada dos achados.

**TABELA 5** - Resultados do teste de avididade da IgG em gestantes suspeitas de toxoplasmose aguda – Goiás, 2004 a 2007.

Avididade de IgG	N	%
≤ 25%	63	4,1
26 – 40%	71	4,6
>40%	1380	91
S/I	06	0,3
TOTAL	1520	100

A **TABELA 6** mostra a distribuição do diagnóstico (exame confirmatório e teste de avidéz) segundo a idade gestacional. Apenas 207 (12,5%) mulheres foram diagnosticadas no primeiro trimestre de gravidez.

O cálculo da Idade Gestacional foi feito com base na data da última menstruação informada pela gestante, associada à data da coleta do sangue para exame confirmatório.

**TABELA 6** - Distribuição das gestantes suspeitas de toxoplasmose aguda por idade gestacional na data da coleta do exame confirmatório – Goiás, 2004 a 2007.

Idade Gestacional	N	%
≤ 12 semanas	207	12,5
13 a 24 semanas	964	58,4
25 a 42 semanas	317	19,3
S/I	161	9,8
TOTAL	1649	100

Foi possível obter resultados sobre a presença ou não de comprometimento no concepto (feto ou recém-nascido) em 90 gestantes acompanhadas no Hospital das Clínicas/FM/UFG e submetidas ao protocolo de investigação de infecção fetal e neonatal (5,5% da amostra de gestantes

positivas no teste de triagem). Houve confirmação de infecção aguda pelo *T.gondii* em 62% (n=56) dos casos.

Para buscar associação entre os resultados do teste de avidéz e a idade gestacional, por ocasião do diagnóstico definitivo, fez-se a distribuição dos resultados como se observa na **TABELA 7**. Observou-se que mais de 50% das mulheres estavam no segundo trimestre da gravidez no momento da coleta do material para teste confirmatório.

**TABELA 7** - Associação entre os resultados de avidéz de IgG e a idade gestacional na data da realização do exame – Goiânia-GO, 2004 a 2007.

Idade Gestacional	Baixa Avidéz (≤ 25%)	Avidéz Intermediária (26-40%)	Alta avidéz (> 40%)	N	%
≤ 12 sem	00	02	19	21	23,3
13-24 sem	05	04	37	46	51,1
> 24 sem	02	00	21	23	25,6
TOTAL	07	06	77	90	100

Do cruzamento dos dados relativos à idade da mãe e idade gestacional, no momento do diagnóstico definitivo, com os resultados de teste de avidéz e com presença de infecção no concepto, bem como do teste de avidéz com comprometimento do concepto, obteve-se os seguintes resultados:

- Não se comprovou associação entre a idade da mãe (mãe adolescente) e transmissão vertical, sugerida pela presença de infecção no feto ou no recém-nascido ( $p = 0,17$ ).
- Não se comprovou associação entre a idade da mãe (mãe adolescente) e o percentual de avidéz detectado no exame, quando utilizados 25 ou 40% como pontos de corte para a avaliação ( $p = 0,1$  e  $p = 0,21$ , respectivamente).
- Houve associação entre a presença de infecção no concepto e o diagnóstico feito no primeiro trimestre gestacional ( $p = 0,03$ ), mas não se demonstrou tal associação quando o diagnóstico foi realizado nos dois últimos trimestres da gestação ( $p = 0,66$  e  $p = 0,13$ , respectivamente).
- Não se percebeu associação entre baixa avidéz (cortes em 25 e 30%) e a presença de infecção no concepto ( $p = 0,08$  e  $0,60$ , respectivamente).
- Não houve associação significativa entre alta avidéz (cortes em 40 e 60%) e doença no concepto ( $p = 0,57$  e  $0,63$  respectivamente).

Por fim, não houve associação significativa entre avides baixa ou alta (cortes em 25 e 40%), o trimestre gestacional e a presença de infecção no concepto.

O quadro abaixo ilustra os resultados da análise estatística das variáveis.

Variável 1	Variável 2	Valor de $p$
Mãe adolescente	Concepto Infectado	0,17
Avides $\leq$ 25%	Mãe adolescente	0,11
Avides < 40%	Mãe adolescente	0,21
Diagnóstico 1 trimestre	Concepto Infectado	0,03
Diagnóstico 2 trimestre	Concepto Infectado	0,66
Diagnóstico 3 trimestre	Concepto Infectado	0,13
Avides $\leq$ 25%	Concepto Infectado	0,08
Avides $\leq$ 30%	Concepto Infectado	0,60
Avides >40%	Concepto Infectado	0,57
Avides > 60%	Concepto Infectado	0,63

**FIGURA 4** – Quadro demonstrativo da significância na associação entre as variáveis.

## **7. DISCUSSÃO**

A preocupação básica que norteou este trabalho esteve vinculada à utilização do teste de avidéz da IgG como indicador de doença em fase aguda ou crônica e, conseqüentemente, como orientador de conduta propedêutica (diagnóstico de infecção fetal) e terapêutica na gestante. Considerando-se a magnitude do problema que caracteriza a transmissão vertical da toxoplasmose, e as dificuldades técnicas para sua abordagem, que passa por procedimentos invasivos no diagnóstico de doença no concepto e por tratamento com efeitos colaterais indesejáveis, a determinação da fase da doença na gestação é de primordial importância.

A utilização de estratégia de diagnóstico com amostra única para sorologia pode não ser capaz de diferenciar entre infecção aguda e crônica em alguns casos. Por isso, o instrumento utilizado em muitos locais para o diagnóstico é o acompanhamento das gestantes suscetíveis no primeiro exame, com a realização de exames seriados, buscando detectar o momento da soroconversão, e esta ainda pode ser a melhor forma de controle da gravidade da toxoplasmose congênita.

Este estudo, que é parte de um processo de avaliação da efetividade do Programa de Controle de Doenças de Transmissão Vertical, dá ênfase a uma dúvida científica, registrada na literatura, sobre o valor preditivo da avidéz da IgG em relação à transmissão da doença da mãe para o filho durante a gestação. E se fundamenta nesta dúvida para questionar a vantagem de se utilizar os recursos financeiros do SUS para realização desta técnica, em detrimento da otimização de tais recursos na profilaxia primária (atividade educativa) e na vigilância da soroconversão. A repetição dos exames, para

toxoplasmose, no pré-natal, ainda não faz parte da rotina nos serviços de saúde do Estado de Goiás, que têm priorizado o investimento nos testes de avidéz da IgG para confirmação de doença aguda, de forma sistemática em toda gestante IgM positiva no exame de triagem pré-natal.

Este estudo não teve a pretensão de validar técnicas e procedimentos, o objetivo foi fazer uma leitura crítica dos dados disponíveis, dentro dos condicionamentos circunstanciais que restringiram as informações. Foi possível identificar associações capazes de orientar as decisões políticas e as rotinas dos serviços de acompanhamento pré-natal em situação de risco para a transmissão vertical da toxoplasmose.

Tal leitura mostrou uma freqüência de 0,7% de soropositividade para IgM em uma população de 235.993 gestantes que realizaram o teste de triagem pré-natal em papel filtro, no período estudado, taxa menor do que a apresentada em outros estados do Brasil: Rio de Janeiro com 1,4% (Meirelles Filho 1985), Pernambuco com 2,4% (Nobrega *et al.* 1999), Bahia com 1,19% (Nascimento *et al.* 2002) e Paraná com 1,8% (Reiche *et al.* 2000); e maior do que a encontrada no Mato Grosso do Sul (0,42%), conforme estudo que partiu de uma amostra populacional semelhante à deste estudo, porém com menor número de gestantes suscetíveis (Figueiró-Filho *et al.* 2005).

A freqüência de infecção aguda na gestação, em Goiás (identificada pela presença de IgM), reduziu pela metade, nos últimos anos – em 2000, Avelino encontrou taxa de 1,5% - o que demonstra a efetividade do programa de rastreamento da infecção, com avanço na assistência ao pré-natal de baixo

risco e reforço das atividades educativas de informação à gestante (profilaxia primária).

Os kits utilizados para avaliação sorológica das gestantes mudaram várias vezes, durante o período analisado, para busca de sensibilidade e especificidade mais adequadas, o que foi observado nos resultados, com diferença substancial na frequência de positividade nos primeiros dois anos analisados em relação aos últimos dois anos: aumento de 0,28% e 0,42%, em 2004 e 2005, respectivamente, para 0,92% em 2006 e 2007.

O “Teste da Mamãe” foi implantado como rotina em Goiás no ano 2003, e aumentou progressivamente o número de testes realizados, ao longo dos anos de implantação do programa. Atualmente abrange todo o Estado. Levando-se em conta a média de exames realizados nos quatro anos avaliados e a média de nascidos vivos no Estado, neste mesmo período, conclui-se que esta triagem pré-natal abrangeu 64,4% das gestantes do Estado, no período de 2004 a 2007.

A distribuição geográfica dos casos IgM positivos se concentrou em quatro regionais de saúde (Central e seu entorno e a região Sudoeste) sendo que Goiânia foi o município com maior número de casos (386 = 23,4%), seguida de Aparecida de Goiânia (6,3%), Anápolis (4,9%), Luziânia (3,0%) e Rio Verde (3,4%). Esta constatação não tem valor para se determinar distribuição de prevalência da doença, visto que este documento não trabalhou com os denominadores de mulheres gestantes dos diferentes municípios que compõem as regionais. Também não aponta indicadores epidemiológicos de

presença de transmissores ou de frequência de transmissão, uma vez que estas regionais mais representadas concentram maior população e mais recursos de saúde, sendo pólos de referência em saúde pública. A informação é importante na medida em que orienta a hierarquização dos serviços e sua distribuição em rede integrada de ações, podendo nortear a política de saúde do Estado, com relação à prevenção primária e secundária da toxoplasmose aguda na gestação. Também serve para orientar a implantação e ampliação das ações no nível terciário demandadas pelo acompanhamento dos conceitos afetados pela transmissão vertical.

A distribuição por faixa etária demonstrou predomínio em gestantes jovens (39% entre 20 e 25 anos), e a idade variou entre 13 e 45 anos, o que coincide com os dados apresentados por Varella *et al.*, 2003. Há evidências de que a presença de anticorpos IgG, marcadores de exposição prévia ao parasito, aumenta em proporção direta com a idade, sendo, portanto, esperado que a primo-infecção ocorra em faixas etárias mais jovens (Guimarães *et al.* 1993, Moron *et al.* 2003). Figueiró-Filho *et al.*, em 2005, entretanto, não encontraram associação significativa entre faixa etária e infecção aguda materna.

No estado de São Paulo, em estudo conduzido em Araraquara, em 2007, por Isabel *et al.*, 37% das gestantes IgM positivas tinham entre 18 e 20 anos. No estado de Goiás, 32% das gestantes soropositivas eram adolescentes (90 delas com 15 anos ou menos) - 527 meninas expostas ao risco de dar à luz a uma criança afetada pela toxoplasmose, com todas as suas repercussões sócio-econômicas. Isto deve alertar para a necessidade de um

serviço de saúde capaz de planejar e desenvolver ações necessárias ao atendimento multiprofissional neste grupo de gestantes.

A triagem materna – Teste da Mamãe - utilizando a pesquisa de anticorpos IgM pela técnica ELISA em sangue seco (papel filtro) foi confirmada pela pesquisa de IgM e de avidéz de IgG, pela técnica ELISA no soro. Houve confirmação em 98% dos casos (IgM reagente ou fracamente reagente no soro). Ainda não são muitos os estudos que testam a eficácia do teste em papel filtro na triagem da toxoplasmose, no entanto, em trabalho recente, Minuzzi encontrou sensibilidade e especificidade para IgM em papel filtro de 99,8% e 98,7% respectivamente, e concordância de 99,12% entre os dois métodos. Neste estudo o valor preditivo positivo do exame em papel filtro foi de 97,89%. Portanto, a pesquisa de Toxoplasmose IgM em papel filtro tem sido um método confiável para triagem de populações específicas, podendo ser utilizado como único teste para encaminhar as gestantes para o tratamento.

O teste de avidéz da IgG foi realizado em 1514 gestantes com a finalidade principal de elucidar a época da infecção adquirida. A avidéz de IgG demonstra grande valor na diferenciação entre infecção aguda e crônica, quando realizada no primeiro trimestre, onde valores elevados de avidéz podem indicar que a infecção ocorreu em período anterior à gestação, com risco reduzido de transmissão para o concepto, evitando tratamentos desnecessários e desgaste emocional para a grávida (Montoya *et al.* 2002, Remington *et al.* 2004, Reis *et al.* 2006).

O presente trabalho utilizou como ponto de corte para baixa avidéz o valor menor ou igual a 25% (infecção aguda) e para alta avidéz valores maiores que 40% (infecção crônica), que foi demonstrada em 91% da amostra. Em Goiás, como em todo o País, a maioria das gestantes inicia o controle pré-natal após o terceiro mês de gravidez. Somente 12,5% das mulheres, nesta população estudada, realizaram o teste de triagem no primeiro trimestre de gestação. Portanto, o valor do teste de avidéz para informar se a contaminação se deu durante a gravidez fica comprometido, visto que sua análise se limita a um máximo de 16 semanas. Daí a preocupação inicial de se manter estreita vigilância sobre as gestantes soronegativas (IgG negativas).

A busca de associação entre o resultado do teste de avidéz e a transmissão vertical, neste trabalho, recaiu sobre uma amostra de 90 mulheres, residentes em Goiânia, que ao terem diagnóstico confirmado de infecção aguda, foram referenciadas para o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, e submetidas ao protocolo de investigação de infecção fetal e neonatal no Serviço de Controle da Transmissão Vertical da Toxoplasmose. Essa amostra representou 5% do total de gestantes IgM positivas do Estado de Goiás, no exame de triagem pré-natal, e 23,3% das gestantes IgM positivas de Goiânia. Este estudo não avaliou as gestantes encaminhadas para os outros centros de referência em toxoplasmose gestacional, mas diante desses números, percebe-se a necessidade de uma coordenação do Programa de Proteção à Gestante em Goiás que supervisione a busca ativa de gestantes suspeitas de doença aguda

no exame inicial e monitore o acompanhamento pré-natal, o tratamento da gestante e do neonato nos centros especializados.

Foi considerada transmissão vertical a presença de positividade em qualquer um dos exames ou avaliações realizadas no feto, no recém-nascido, e/ou no neonato, independentemente da técnica utilizada. É importante lembrar que estas gestantes foram submetidas ao protocolo de tratamento da toxoplasmose aguda na gestação: espiramicina no primeiro trimestre e continuamente até o final da gestação se não houve confirmação de infecção fetal e pirimetamina-sulfadiazina com ácido fólico alternado com espiramicina, a partir do segundo trimestre até 15 dias antes do parto, se foi confirmada a infecção fetal.

A taxa de transmissão vertical comprovada no grupo estudado foi de 62%. Em 2007, Gomes, encontrou taxa de 64,7% em estudo com gestantes acompanhadas no mesmo centro de referência desta análise, com taxa de 26% de formas graves da doença congênita. Sabe-se que a transmissão vertical ocorre em média, em 40% das gestantes com infecção aguda não tratada (Desmonts *et al.* 1985), e que aumenta em proporção direta com a idade da gestação em que ocorreu a infecção aguda, chegando a 90% quando acontece no terceiro trimestre (Remington *et al.* 2001). Neste estudo, 76,8% gestantes estavam com mais de 13 semanas de gestação, no momento do diagnóstico, sendo 21% no terceiro trimestre, justificando a alta taxa de transmissão vertical encontrada, o que reforça a necessidade de captação precoce da gestante suscetível e vigilância da soroconversão.

Vários estudos relataram diminuição da transmissão vertical quando se institui o tratamento precoce na gravidez (Spalding *et al.* 2003, Figueiró-Filho *et al.* 2005). Este fato não foi observado nesta avaliação, pois além da elevada taxa de transmissão vertical no grupo estudado, registrou-se associação significativa entre infecção do concepto e diagnóstico realizado no primeiro trimestre da gestação. A explicação pode estar associada à demora no diagnóstico de infecção na gestante e no feto, com início tardio da quimioterapia, gerando ineficácia do tratamento. O tempo médio decorrido entre o exame inicial em papel filtro e a divulgação do resultado do teste confirmatório no soro foi, em média, trinta dias. O tratamento só iniciou após o teste confirmatório e chegada da gestante ao centro de referência, ou seja, no mínimo quarenta dias após a suspeita inicial, e que na maioria dos casos, não se aproximou da data da contaminação.

Segundo pesquisa recente (SYROCOT 2007), o fator mais importante para o sucesso do tratamento da toxoplasmose gestacional é seu início precoce, dentro das duas ou três primeiras semanas após a contaminação. Outros estudos multicêntricos, desenvolvidos na Europa, têm confirmado a ineficácia do tratamento em reduzir transmissão vertical, mas confirmaram eficiência em melhorar o prognóstico de acometimento do concepto com redução das taxas de seqüelas graves de 20 para 3,5% (Foulon *et al.* 1999, Gras *et al.* 2001, Wallon *et al.* 1999). Essas observações corroboram a necessidade de atividades educativas em saúde pública e maior enfoque na prevenção primária, que segundo Foulon *et al.* 1994, reduz a primo-infecção em até 63%.

Não se encontrou significância na associação entre a idade da gestante e a transmissão vertical. Apesar das gestantes do estudo serem jovens, a pouca idade não aumentou o risco de comprometimento do concepto. Embora a literatura mostre que a frequência de soropositividade para IgG (imunidade natural) aumenta com a idade em regiões de alta prevalência de toxoplasmose, conferindo fator protetor para a doença congênita, este e outros estudos não mostraram tal associação.

Apesar de sete gestantes terem apresentado resultados compatíveis com baixa avidéz de IgG, nenhuma delas se encontrava no primeiro trimestre de gestação. Dos 77 resultados compatíveis com alta avidéz, apenas 19 exames foram feitos no primeiro trimestre de gestação. A associação entre baixa avidéz e infecção no concepto (cortes em 25 e 30%) não foi significativa, tampouco entre alta avidéz (cortes em 40 e 60%) e comprometimento do concepto. Por fim, a avidéz (alta ou baixa) não esteve associada ao trimestre gestacional por ocasião do diagnóstico nem à infecção do concepto.

A literatura mundial demonstrou a eficácia da avidéz de IgG como teste confirmatório de infecção na gestação. A avidéz elevada (maior que 60%) no primeiro trimestre permite afirmar que a doença aconteceu antes da gestação, com risco reduzido para o feto, tornando desnecessária a pesquisa ativa de infecção fetal, bem com a instituição do tratamento na grávida (Zotti *et al.* 2004, Bahar *et al.* 2005, Reis *et al.* 2006, Olariu *et al.* 2006, Iqbal *et al.* 2007). Já a baixa avidéz (menor que 30%), representa maior risco de infecção recente, mas pode persistir, em alguns pacientes, por um longo período de tempo, o que diminui seu valor como marcador diferencial das fases aguda e crônica da

infecção por *T.gondii*. Outros autores também observaram que há uma modificação da resposta imune na grávida, com conseqüente ação na demora da maturação dos anticorpos, o que explica a baixa avidéz mantida na gestação, apesar da terapêutica instalada (Spalding *et al.* 2003, Ashbrum *et al.* 1998, Cozon *et al.* 1998, Figueiró-Filho *et al.* 2005, Reis *et al.* 2006).

Os resultados apresentados neste estudo não visam aferição da eficácia do teste, por não ter sido este o seu objetivo. Porém, esta leitura crítica dos dados colhidos nos serviços em análise, associada ao estudo da literatura disponível, sugere que a avidéz de IgG não seja utilizada, em saúde pública, como elemento preditivo de toxoplasmose congênita, por não ter sido útil, nas condições em que se desenvolveu o programa de vigilância e controle, para a discriminação entre infecção pregressa e recente para toxoplasmose gestacional.

Uma vez que o “Teste da Mamãe” teve boa sensibilidade para a triagem pré-natal da toxoplasmose (98% de confirmação com ELISA no soro) e que o teste de avidéz da IgG não acrescentou informação importante para as ações de prevenção secundária, recomenda-se sua realização apenas nas gestantes que se submetem à triagem pré-natal no primeiro trimestre, ou naquelas com diagnóstico de soroconversão durante a gestação. Realizado nos primeiros três meses da gestação, o teste é confirmatório de infecção pregressa, evitando gastos e riscos desnecessários com exames invasivos de diagnóstico fetal da infecção e terapêuticas inoportunas.

## **8. CONCLUSÕES**

De acordo com os objetivos deste estudo, os dados expostos permitiram descrever a situação atual da toxoplasmose em gestantes no Estado de Goiás:

- O teste de avidéz da IgG teve pouco valor, no contexto em que foi utilizado, para datar a infecção adquirida, uma vez que a maioria das gestantes realizou o exame após o primeiro trimestre ( 77,7%); também não mostrou associação com transmissão vertical, não tendo sido oportuna sua realização sistemática ou utilização como segundo teste na triagem pré-natal em Goiás.
- A freqüência de toxoplasmose aguda, no Estado de Goiás (0,7%), ficou abaixo da média nacional.
- A distribuição sócio-geográfica dos casos positivos no rastreamento permite orientar as ações de vigilância e controle da toxoplasmose direcionando-as para os centros que garantam a facilidade do acesso ao diagnóstico, acompanhamento e tratamento.

- A triagem pré-natal através da técnica do papel filtro, com método ELISA para toxoplasmose, foi eficaz e suficiente para encaminhar as gestantes para iniciar tratamento, independente de outros resultados (valor preditivo positivo do teste = 97,89%).
- A taxa de transmissão vertical (62%) foi considerada alta para um centro de referência que realiza acompanhamento e tratamento pré-natal da toxoplasmose, se igualando a centros que não realizam programas profiláticos.

## **9. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A alta prevalência da toxoplasmose em Goiás, com alta incidência desta infecção em gestantes em Goiânia, caracteriza a doença como problema de saúde pública em nosso meio, e define a importância do rastreamento universal das gestantes. Esta prevalência resulta em menor número de gestantes suscetíveis, tornando viável uma estratégia de triagem pré-natal, o que vem sendo garantido desde 2003, com a implantação do Programa de Proteção à Gestante, em todo o Estado de Goiás.

A triagem pré-natal da toxoplasmose com uso de IgM específica em papel filtro mostrou-se eficaz para encaminhar pacientes para serviços de referência no controle da transmissão vertical desta doença, porém está limitada ao contato gestante/serviço de saúde. Infelizmente, a grande maioria das gestantes não inicia o pré-natal nos primeiros três meses de gravidez, e por isso, o teste confirmatório – avidéz de IgG - não foi capaz de diagnosticar a maioria dos casos de infecção aguda na gestação. Além disso, a dificuldade na busca ativa da gestante para segunda coleta gera menor agilidade nos resultados e também limita a efetividade do programa.

Outra preocupação é com a gestante suscetível (IgG negativa) no exame de triagem, pois pode apresentar soroconversão em qualquer fase da gestação até o parto, com grande chance de transmitir a doença ao concepto.

Sendo assim, este estudo comprovou o valor do rastreamento universal da toxoplasmose aguda em gestantes e comprovou a efetividade da técnica do papel filtro como técnica de triagem pré-natal no Estado de Goiás, podendo servir de piloto para a implantação em outros estados brasileiros. Por outro

lado, faz um alerta para as conseqüências de um programa de triagem como este, que resulta em diagnóstico de infecção passível de contaminação fetal e crianças gravemente doentes, e que por isso, requer planejamento e coordenação que garantam acesso fácil e rápido aos serviços de saúde de referência, disponibilidade de exames de alto custo e medicamentos específicos, e controle das atividades de busca e seguimento das gestantes. Também aponta para a necessidade de mudança na estratégia do programa de atendimento à gestante, em Goiás, com ênfase nas atividades educativas para evitar a primo-infecção durante a gestação, maior divulgação do “Teste da Mamãe” para a população na tentativa de captação precoce da gestante para o pré-natal, e utilização dos recursos disponíveis na vigilância da soroconversão (re-teste programado) das gestantes consideradas não imunes no teste inicial, reservando o teste de avidéz da IgG para situações específicas na gestação.

## **10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Amaral WN. *Diagnóstico da toxoplasmose fetal mediante a identificação de anticorpos específicos no líquido amniótico* [Tese de Doutorado]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 2006.

Ashburn D, Joss AW, Pennington TH, Ho-Yen DO. Do IgA, IgE, and IgG avidity tests have any value in the diagnosis of toxoplasma infection in pregnancy? *J Clin Pathol* 1998;51(4):312 - 315.

Avelino MM. *Infecções intra-uterinas em recém-nascidos de uma maternidade de referência em Goiânia* [Dissertação de mestrado]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 1990.

Avelino MM, Campos Jr DC, Parada JCB, Castro AM. Pregnancy as a risk factor for acute toxoplasmosis seroconversion. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108:19 - 24.

Avelino MM, Parada JCB, Castro AM. Distribuição sócio-geográfica da toxoplasmose. *Rev Brasil Ginecol Obstet* 1999;21(1):72 - 73.

Bahar IH, Karaman M, Kirdar S, Yilmaz O, Celiloglu M, Mutlu D. [The importance and validity of anti-Toxoplasma gondii IgG, IgM, IgA antibodies and IgG avidity tests in the diagnosis of Toxoplasmosis infection during pregnancy.]. *Turkiye Parazitol Derg* 2005;29(2):76-79.

Baril L, Ancelle T, Goulet V, Thulliez P, Tirard-Fleury V, Carme B. Risk factors for Toxoplasma infection in pregnancy: a case-control study in France. *Scand J Infect Dis* 1999;31(3):305-9.

Barini R, Bianchi MO, Camargo MM, Silva EAF, Marba ST. Toxoplasmose: um diagnóstico difícil com testes sorológicos automatizados. Faculdade de Ciências Médicas-Departamento de Tocoginecologia-Serviço de Medicina Fetal-Universidade Estadual de Campinas/São Paulo. Trabalho apresentado na 19<sup>th</sup> annual meeting of fetal medicine and surgery society, Nantucket MA, USA 2000.

Boyer KM, Remington JS, Macleod RL. Toxoplasmosis. In: *Feigin and Cherry. Textbook of pediatric infectious diseases*. 4 ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 2473 - 2490.

Camargo ME, Leser PG. Diagnostic information from serological test in human toxoplasmosis. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1976;18(4):227 - 238.

Camargo ME, Lesser PG, Leser WSP. Definição de perfis sorológicos na toxoplasmose. Importância diagnóstica e epidemiológica. *Rev Bras Patol Clin* 1977;13:113-127.

Camargo ME, Silva M, Leser PG, Granato CH. Avidéz de anticorpos IgG específicos como marcadores de infecção primária recente pelo *Toxoplasma gondii*. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1991;33(3):213-8.

Candolfi E, Pastor R, Huber R, Filisetti D, Villard O. IgG avidity assay firms up the diagnosis of acute toxoplasmosis on the first serum sample immunocompetent pregnant women. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58(1):83-8.

Castilho EA. Estimativa da incidência de toxoplasmose congênita no município de São paulo. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1976;18(3):202 - 203.

Castilho-Pelloso MP, Falavigna DL, Araujo SM, Falavigna-Guilherme AL. [Monitoring of pregnant women with toxoplasmosis in Public Health Services]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38(6):532-3.

Castro EC, Salge AK, Galdino FJ, Ferraz M, Reis M, Correia R, et al. Vilosite placentária e sua relação com intercorrências fetais e maternas. *RBGO* 2004;26(10):807 - 812.

Cefcon MEJ, Diniz EMA, Vaz FAC, et al. Imunidade do feto e do recém-nascido. *Pediatria* 1997;19:9 - 23.

Chevallier M. Étude cout-avantage d'un système de prévention de la Toxoplasmose Congénitale. *Bull stat. Santé Sécurité sociale* 1974;3:71-84.

Chumptazi BFF, Boussaid A, Pelloux H, et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis by immunoblotting and relationship with others methods. *J Clin Microbiol* 1995;33(6):1479 - 1485.

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(7254):142-7.

Coutinho SG, Garcia AP, Amendoeiras MR, et al. Detection of newborn infant risk for congenital toxoplasmosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1983;25(1):25-30.

Couto JCF, Leite JM. Sinais ultra-sonográficos em fetos portadores de Toxoplasmose congênita. *RBGO* 2004;26(5):377 - 382.

Couvreur J, Desmonts G. Congenital and maternal toxoplasmosis. A review of 300 congenital cases. *Dev Med Child Neurol* 1962;4:519-30.

Couvreur J, Desmonts G, Aron-Rosa D. Le pronostic oculaire de la toxoplasmosis congenital: role du traitement. *Ann Pediatr* 1994;31:855 - 858.

Couvreur J, Desmonts G, Thulliez PH. Prophylaxy of congenital toxoplasmosis: effects of spiramicyn on placental infection. *J Antimicrob Pediatr* 1988;48:397 - 403.

Cozon GJ, Ferrandiz J, Nebhi H, Wallon M, Peyron F. Estimation of the avidity of immunoglobulin G for routine diagnosis of chronic *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17(1):32-6.

Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med* 1974;290(20):1110-6.

Desmonts G, Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, Thulliez P, Chartier M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Lancet* 1985;1(8427):500-4.

Duarte G. Toxoplasmose e Gravidez. In: Duarte G, editor. *Diagnóstico e Conduta nas Infecções Ginecológicas e Obstétricas*. São Paulo: FUNPEC; 2004. p. 179-186.

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(9167):1829-33.

Eisen HN, Siskind GW. Variations in Affinities of Antibodies during the Immune Response. *Biochemistry* 1964;3:996-1008.

Eskild A, Magnus P. Commentary: Little evidence of effective prenatal treatment against congenital toxoplasmosis--the implications for testing in pregnancy. *Int J Epidemiol* 2001;30(6):1314-5.

Ferreira EC. Toxoplasmose. In: Neves J, editor. *Doenças Infecciosas e Parasitárias em Pediatria*. Rio de Janeiro; 1981. p. 528-538.

Figueiró-Filho EA, Lopes AHA, Senefonte FRA, Souza Júnior VG, Botelho CA, Figueiredo MS, et al. Toxoplasmose aguda: estudo da frequência, taxa de transmissão vertical e relação entre os testes diagnósticos materno-fetais em gestantes em estado da Região Centro-Oeste do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005;27(8):442-449.

Foulon W, Naessens A, Derde MP. Evaluation of the possibilities for preventing congenital toxoplasmosis. *Am J Perinatol* 1994;11(1):57-62.

Foulon W, Pinon JM, Stray-Pedersen B, Pollak A, Lappalainen M, Decoster A, et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: a multicenter evaluation of different diagnostic parameters. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(4):843-7.

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(2 Pt 1):410-5.

Frenkel J. Toxoplasmose. In: *Tratado de infectologia*. 2 ed. São Paulo: Atheneu; 2002. p. 1310 - 1325.

Frenkel JK. Toxoplasmose. In: Veronesi R, Focaccia R, editors. *Veronesi: Tratado de Infectologia*. São Paulo: Atheneu; 1996. p. 1290-1305.

Fricker-Hidalgo H, Saddoux C, Suchel-Jambon AS, Romand S, Foussadier A, Pelloux H, et al. New Vidas assay for Toxoplasma-specific IgG avidity: evaluation on 603 sera. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;56(2):167-72.

Fuentes I, Rodrigues M, Domingo CJ. Urine sample used for congenital toxoplasmosis diagnosis by PCR. *J Clin Microbiol* 1996;134:2368 - 2371.

Gilbert R, Gras L. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *Bjog* 2003;110(2):112-20.

Gilbert RE, Gras L, Wallon M, Peyron F, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *Int J Epidemiol* 2001;30(6):1303-8.

Gomes MBF. *Estudo coorte de filhos de gestantes agudamente infectadas pelo Toxoplasma gondii acompanhados em dois Centros de Referência em Goiânia* [Dissertação de Mestrado]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 2006.

Gontijo MS. *Otimização do diagnóstico parasitológico da Toxoplasmose congênita e análise histopatológica da toxoplasmose encefálica experimental* [Tese de mestrado]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 2006.

Gras L, Gilbert RE, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on the risk of intracranial and ocular lesions in children with congenital toxoplasmosis. *Int J Epidemiol* 2001;30(6):1309-13.

Gras L, Wallon M, Pollak A, Cortina-Borja M, Evengard B, Hayde M, et al. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr* 2005;94(12):1721-31.

Gratzl R, Sodeck G, Platzer P, Jager W, Graf J, Pollak A, et al. Treatment of toxoplasmosis in pregnancy: concentrations of spiramycin and neospiramycin in maternal serum and amniotic fluid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(1):12-6.

Gross U, Roos T, Appoldt D, Heeseman J. Improved serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection by detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against P30 by using the immunoblot technique. *J Clin Microbiol* 1992;30(6):1436 - 1441.

Guay JM, Dubois D, Morency MJ, et al. Detection of the pathogenic parasite *T. gondii* by specific amplification of ribosomal sequences using comultiplex polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1993;31(2):203 - 207.

Guimarães ACS, Kawarabayashi M, Borges MM, et al. Regional variation in toxoplasmosis seronegativity in the São Paulo metropolitan region. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1993;35(6):479 - 483.

Hall SM, Pandit A, Golwilkar A, Williams TS. How do Jains get toxoplasma infections? *Lancet* 1999;354(9177):486 - 7.

Hedman K, Lappalainen M, Seppä I, Makela O. Recent primary toxoplasma infection indicated by a low avidity of specific IgG. *J Infect Dis* 1989;159(4):736-40.

Hengst P. Screening for toxoplasmosis in pregnant women: presentation of a screening program in the Former East-Germany, and the present status in Germany. *Scand J Infect Dis* 1992;84:38 - 42.

Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med* 1994;331(11):695-9.

Iqbal J, Khalid N. Detection of acute *Toxoplasma gondii* infection in early pregnancy by IgG avidity and PCR analysis. *J Med Microbiol* 2007;56(Pt 11):1495-9.

Isabel TF, Costa PI, Simões MJS. Toxoplasmose em gestantes de Araraquara/SP: análise da utilização do teste de avidéz de IgG anti-*Toxoplasma* na rotina do pré-natal. *Scientia Medica* 2007;17(2):57 - 62.

Jacquier P, Zufferey J, Wenderli W. Biological diagnosis of toxoplasmosis in pregnancy: methods, interpretations et recommandations pratiques. *Schweiz Med Wochenschr* 1995;65:39S - 51S.

Jones J, Lopez A, Wilson M. Congenital toxoplasmosis. *Am Fam Physician* 2003;67(10):2131-8.

Joynton DHM. Epidemiology of toxoplasmosis in the U. K. *Scand J Infect Dis* 1992;84:65 - 69.

Joynton DHM, Payne RA, Rawal BK. Potential role of IgG avidity for diagnosing toxoplasmosis. *Journal of Clinical Pathology* 1990;43:1032 - 1033.

Lago EG, Neto EC, Melamed J, Rucks AP, Presotto C, Coelho JC, et al. Congenital toxoplasmosis: late pregnancy infections detected by neonatal screening and maternal serological testing at delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21(6):525-31.

Lappalainen M, Koskela P, Hedman K. Incidence of primary toxoplasma infections during pregnancy in southern Finland: a prospective cohort study. *Scand J Infect Dis* 1992;24(1):97 - 104.

Lappalainen M, Sintonen H, Koskinle M, Hedman K, Hiilesmaa V, Ammala P, et al. Cost benefit analysis of screening for toxoplasmosis during pregnancy. *Scand J Infect Dis* 1995;27:265 - 72.

Leite M, Siciliano S, Rocha LS, Justa MT, Cesar KR, Granato CF. Correlation between specific IgM levels and percentage IgG-class antibody avidity to *Toxoplasma gondii*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2008;50(4):237-42.

Lopes FM, Mitsuka-Bregano R, Goncalves DD, Freire RL, Karigyo CJ, Wedy GF, et al. Factors associated with seropositivity for anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in pregnant women of Londrina, Parana, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104(2):378-82.

Manual de Instruções de Uso do Sistema AXSYM Toxo IgG e IgM, produzido por Abbott Laboratories. Estados Unidos, 2000.

Manual de Instruções de Uso do Sistema VIDAS Toxo IgM, produzido por Bio-Merieux S.A. França, 1998.

Margonato FB, Silva AMR, Soares DA, Amaral DA, Petris AJ. Toxoplasmose na gestação: diagnóstico, tratamento e importância de protocolo clínico. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.* 2007;7(4):381 - 386.

McLeod R, Kieffer F, Sautter M, Hosten T, Pelloux H. Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104(2):320-44.

Meenkel C, Asies J, Van Nieuwenhuizen O, et al. Long term ocular and neurological involvement in severe congenital toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 1995;79(6):581 - 584.

Meireles FJ. Toxoplasmose e Gravidez: inquérito sorológico em gestantes e seus recém-nascidos na Maternidade-Escola da Universidade do Rio de Janeiro (Dissertação, Mestrado em Medicina, área de concentração Obstetrícia). *J Bras Ginec* 1985;95(9):393-401.

Ministério da Saúde M 2004. Doenças infecciosas e parasitárias: Guia de bolso. 2004

Minuzzi ALM. *Análise comparativa entre testes de Elisa convencional (soro) e Papel Filtro (sangue seco) para detecção de Toxoplasmose IgM [Tese de Mestrado]. Brasília: Universidade de Brasília; 2008.*

Mombro M, Perathoner C, Leone A, Buttafuoco V, Zotti C, Lievre MA. Congenital toxoplasmosis: assessment of risk to newborns in confirmed and uncertain maternal infection. *Eur J Pediatr* 2003;162:703 - 6.

Montoya JG, Rosso F. Diagnosis and management of toxoplasmosis. *Clinics in Perinatology* 2005;32:705 - 726.

Moron AF, Carvalho FHC, Santana RM. Toxoplasmose. In: Schor N, editor. *Guia de obstetrícia*. São paulo: Manole; 2003. p. 485-9.

Naot Y, Desmonts G, Remington JS. IgM enzyme-linked immunosorbent assay test for the diagnosis of congenital Toxoplasma infection. *J Pediatr* 1981;98:32 - 36.

Nascimento ILO, Carvalho S, Asfora S, Freire SM, Simões JM, Schaer R, et al. Estudo da prevalência de anticorpos anti-Toxoplasma gondii em mulheres grávidas no estado da Bahia. *Rev Cienc Med Biol* 2002;1(1):12 - 5.

Neves DP. Toxoplasma gondii. In: Neves DP, editor. *Parasitologia Humana*. 10 ed. São Paulo: Atheneu; 2003. p. 147-156.

Neves JM, Nascimento RB, Ramos JGL, Martins-Costa SH. Toxoplasmose na Gestação. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1994;16:197-202.

Nóbrega MC, Magalhães V, Albuquerque Y, Magalhães C, Arcoverde C. Toxoplasmose em gestantes e em seus recém-nascidos, atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. *RBM Cad Ginecol Obstet* 1999;56:23 - 9.

Nobrega OT, Karnikowski MG. An estimation of the frequency of gestational toxoplasmosis in the Brazilian Federal District. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38(4):358-60.

Olariu TR, Cretu O, Koreck A, Petrescu C. Diagnosis of toxoplasmosis in pregnancy: importance of immunoglobulin G avidity test. *Roum Arch Microbiol Immunol* 2006;65(3-4):131-4.

Philocreon GR. Toxoplasmose e gravidez : inquérito clínico-epidemiológico em gestantes em Goiânia. *Rev Goiana Med* 1976;22:121 - 201.

Piketty C, Derouin F, Rouveix B, Pocidalo JJ. In vivo assessment of antimicrobial agents against *Toxoplasma gondii* by quantification of parasites in the blood, lungs, and brain of infected mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34(8):1467-72.

Pinon JM, Chemla C, Villena I, Foudrinier F, Aubert D, Puygauthier-Toubas D, et al. A early neonatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: value of comparative enzyme-linked immunofiltration assay immunological profiles and anti-Toxoplasma gondii immunoglobulin M (IgM) or IgA Immunocapture and implications for postnatal therapeutic strategies. *J Clin Microbiol* 1996;34:579 – 83.

Reed UC. Toxoplasmose congênita. In: Cypel ADS, editor. *Neurologia infantil*. 3 ed. São Paulo: Atheneu; 1996. p. 644 - 655.

Reiche EMV, Morimoto HK, Farias GN, Hisatsugu KR, Geller L, Gomes ACL, et al. Prevalence of American trypanosomiasis, syphilis, toxoplasmosis, rubeolla, hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus infection, assayed through serological tests among pregnant patients, from 1996 to 1998, at the Regional University Hospital Norte do Paraná. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000;33(6):519 - 27.

Reis MM, Tessaro MM, D'Azevedo PA. Avidéz de IgM e IgG de Toxoplasma em amostras de áreas com alta taxa de infecção pode determinar risco de transmissão materno-fetal. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2006;48(2):93-98.

Reis R, Losch R, Lago EG. Prevenção primária da toxoplasmose congênita. *ACTA Médica da PUCRS* 1999;20(1):704-720.

Remington JS, Macleod R, Desmonts G. Toxoplamosis. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 4 ed. Philadelphia: W B Saunders Company; 1995. p. 140 - 263.

Remington JS, Macleod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p. 205-306.

Remington JS, Thulliez P, Montoya JG. Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2004;42:941 - 945.

Ricci M, Pentimalli H, Thaller R, Rava L, Di Ciommo V. Screening and prevention of congenital toxoplasmosis: an effectiveness study in a population with a high infection rate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;14(6):398-403.

Rodrigues IMX. *Diagnóstico pós-natal da toxoplasmose congênita através da detecção de anticorpos das classes IgG, IgM e IgA ANTI-Toxoplasma gondii* [Tese de mestrado]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 2006.

Santana RM, Andrade FM, Moron AF. Infecções TORCH e gravidez. In: Prado FC, Ramos J, Ribeiro do Valle J, editors. *Atualização terapêutica*. 21<sup>a</sup> ed. São Paulo: Artes Médicas; 2003. p. 1111-2.

Shibata H, Rai SK, Satoh M, et al. The use of PCR in detecting toxoplasma parasites in the blood and brains of mice experimentally infected with *T. gondii*. *Kasenshugatu Zasshi* 1995;69(2):158 - 163.

Spalding SM, Amendoeira MRR, Ribeiro LC, Silveira C, Garcia AP, Camilo-Coura L. Estudo prospectivo de gestantes e seus bebês com risco de transmissão de toxoplasmose congênita em município do Rio Grande de Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003;36(4):483-491.

Stepick-Biek P, Thulliez P, Araujo FG, Remington JS. IgA antibodies for diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis. *J Infect Dis* 1990;162:270 - 273.

Stray-Pedersen B. Toxoplasmosis in pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1993;7(1):107 - 137.

SYROCOT (Sistematic Review on Congenital Toxoplasmosis). Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007;369:115 - 22.

Thulliez P. Screening programme for congenital toxoplasmosis in France. *Scand J Infect Dis Suppl* 1992;84:43-5.

Valcaci PP, Soliani L, Montlli S, et al. Prevalence of anti-T.gondii antibodies in the population of the area of Parma (Italy). *Eur J Epidemiol* 1995;11(3):333-337.

Van de Ven E, Melchers W, Galama J, Camps W, Meuwissen J. Identification of *Toxoplasma gondii* infections by B1 gene amplification. *Journal of Clinical Microbiology* 1991;29:2120 - 2124.

Varella SI, Wagner MB, Darella AC, Nunes LM, Muller RW. Prevalência de soropositividade para toxoplasmose em gestantes. *J Pediatr* 2003;79(1):69 - 74.

Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *Bmj* 1999;318(7197):1511-4.

Wallon M, Mallaret MR, Mojon M, Peyron F. [Congenital toxoplasmosis, evaluation of the prevention policy]. *Presse Med* 1994;23(32):1467-70.

Werblin TP, Kim YT, Quagliata F, Siskind GW. Studies on the control of antibody synthesis. Changes in heterogeneity of antibody affinity during the course of the immune response. *Immunology* 1973;24:477 - 492.

Wilson CB, Remington JS. What can be done to prevent congenital toxoplasmosis? *Am J Obstet Gynecol* 1980;138(4):357 - 363.

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(12):3112-5.

Wong SY, Hadju MP, Ramirez R, et al. Role of specific immunoglobulin E in diagnosis of acute toxoplasma infection and toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 1993;319(11):2952 - 2959.

Yazar S, Yaman O, Sahin I. [Evaluation of the results of IgG avidity testing of *Toxoplasma gondii* in pregnant women.]. *Turkiye Parazitol Derg* 2005;29(4):221-223.

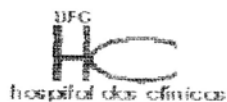
Zotti C, Charrier L, Giacomuzzi M, Moiraghi Ruggenini A, Mombro M, Fabris C, et al. Use of IgG Avidity test in case definitions of toxoplasmosis in pregnancy. *New Microbiol* 2004;27(1):17-20.

Zuber P, Jacquier P. Epidemiology of toxoplasmosis: worldwide status. *Schweiz Med Wochenschr* 1995;65:19S-22S.

Zuber P, Jacquier P. [Epidemiology of toxoplasmosis: worldwide status]. *Schweiz Med Wochenschr Suppl* 1995;65:19S-22S.

## **11. ANEXOS**

# ANEXO 1



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO ESPORTE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
HOSPITAL DAS CLÍNICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA MÉDICA HUMANA E ANIMAL

**PROTOCOLO CEPMHA/HC/UFG N° 039/2002**

**Em, 20/05/2002.**

**INVESTIGADOR (A) RESPONSÁVEL (IES):** *Dra. Mariza Martins Avelino.*

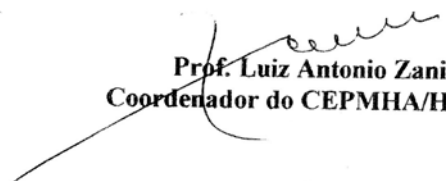
**TÍTULO:** *"Controle da transmissão vertical da Toxoplasmose".*

**Área Temática:** *Grupo III.*

**Patrocinador:**

**Número do Estudo do Patrocinador:**

Comunicamos- lhe (s) que o **Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal/HC/UFG**, analisou e aprovou o projeto de pesquisa protocolado neste CEPMHA/HC/UFG sob o n° 039/02, bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** e estes foram considerados em acordo com os princípios éticos vigentes.

  
**Prof. Luiz Antonio Zanini**  
**Coordenador do CEPMHA/HC/UFG**

## ANEXO 2

	<b>INSTITUTO DE DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO</b>	
	Procedimento Operacional Padrão	POP Nº 01
	<b>PROGRAMA DE PROTEÇÃO À GESTANTE DO ESTADO DE GOIÁS - Laboratório</b>	Pág: 05-06

### 01 – O PROGRAMA:

É um Programa de prevenção do Estado de Goiás, coordenado pela Secretaria Estadual de saúde, no qual estão envolvidos todos os municípios.

O conjunto de exames deve ser realizado nas primeiras oito semanas de gestação, bastando para tanto apenas seis gotinhas de sangue de um dos dedos das mãos, que pode ser coletado em todas as Unidades de Saúde. A partir da vigésima oitava semana de gestação solicita-se retornar á Unidade de Saúde para coleta da amostra para a 2ª fase de exames.

### 02 - OBJETIVO:

Os exames inseridos neste programa de triagem Pré-Natal objetivam evitar complicações para a mamãe e para o bebê, agravos e principalmente evitar deficiências, uma vez que estas doenças podem ser transmitidas da mamãe para o seu filho.

### 03 – EXAMES QUE FAZEM PARTE DO TESTE DA MAMÃE:

**-Primeira fase:**

- \*Toxoplasmose IgM e IgG.....Toxoplasmose congênita
- \*Rubéola IgM e IgG.....Rubéola
- \*Sífilis.....Sífilis
- \*HbsAg.....Hepatite B
- \*Anti-HBc.....Hepatite B
- \*Anti HCV.....Hepatite C
- \*Citomegalovírus IgM e IgG.....Doença da Inclusão Citomegálica
- \*Chagas.....Doença de Chagas
- \*HIV 1 e 2.....Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
- \*HTLV I/II.....Patologias associadas ao Vírus HTLV

**-Segunda fase:**

- \*HIV e Sífilis.

**04 – REALIZAÇÃO DOS EXAMES:**

-Material utilizado para diagnóstico no IDP-APAE-Goiânia como já mencionado é o papel filtro (ver POP de Coleta);



-O papel filtro é picotado de forma adequada para realização do exame;

-Os picotes obedecem a uma ordem pré-estabelecida por código, organizados em uma planilha (mapas de trabalho);

-A rotina é tocada por meio de lotes, sendo cada lote constituído por quatro placas de ELISA inteiras, ou seja, 94 pacientes e 02 controles para cada placa. Totalizando 376 pacientes por lote.

-Os exames são realizados seguindo bula prescrita para cada kit em uso (ver POP Analítico) pela técnica de ELISA;

-Após obtenção dos resultados a análise dos mesmos é realizada;

-Resultados considerados normais são liberados;

-Resultados positivos ou indeterminados para qualquer das patologias pesquisadas são obrigatoriamente repetidos pela mesma técnica (ELISA);

-Confirmados pela repetição é solicitada uma coleta de soro e/ou sangue total;

-A coleta será comunicada e orientada por meio de serviço social do IDP-APAE de Goiânia. Na capital, o IDP APAE irá levar e recolher o material para coleta (tubos) por meio de mensageiros, porém, nos interiores, o material (tubos) será enviado via correio, acompanhado de uma solicitação de coleta orientando o tipo de amostra desejada (soro ou sangue total); o técnico da Unidade de Saúde irá colher 5,0 ml de sangue em cada tubo, acondicionar no recipiente (caixa de isopor) e remeter via correio para o IDP (Instituição de Diagnóstico e Prevenção) da APAE de Goiânia.

-O material é organizado em alíquotas de acordo com o seu destino (ver POP Separação de amostras – reconvocação);

-Alíquota destinada à rotina de soro do IDP-APAE-Goiânia é processada normalmente duas vezes por semana, para confirmação do diagnóstico (ELISA).

-Resultados obtidos pelo IDP-APAE serão associados com os resultados obtidos pelos Laboratórios de Apoio (Chagas, LACEN, Atalaia, Centro de Genomas);

-E por fim liberados.

	<b>INSTITUTO DE DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO</b>	
	Procedimento Operacional Padrão	POP Nº 13
	<b>COLETA</b>	Pág: 32-33

### 01 – OBJETIVO:

Estabelecer as instruções pormenorizadas para coleta de material e manuseio do mesmo, de modo a possibilitar uma coleta dentro das normas internacionais e com qualidade necessária para obtenção de amostras específicas para os exames.

### 02 – MATERIAL:

- Lanceta estéril com ponta de aproximadamente 2,0 mm;
- Álcool preparado estéril;
- Algodão;
- Gaze estéril;
- Seringas (5,0 ml);
- Agulha (0,70x25);
- Formulário para coleta de sangue (papel filtro);
- Tubos de vidro (tampa vermelha ou roxa);
- Luvas.

### 03 – PROCEDIMENTO:

**\*\*\*Coleta em papel filtro (primeira e segunda amostra):**

-Preencher todos os campos destinados às informações da paciente com letra legível. Para evitar a contaminação dos círculos do papel filtro, não permita que os mesmos entrem em contato com fluidos e não os toque antes ou depois da coleta de sangue.

-Guarde a “controle do paciente”, e solicite a assinatura da paciente na autorização no verso.

-Limpe o local com álcool secando completamente.

-Faça uma punção no dedo anelar da mão esquerda.

-Encoste levemente o papel-filtro na gota grande de sangue. Espere até que o sangue seja absorvido e preencha completamente o círculo com aplicação de uma única gota de sangue (para aumentar o fluxo de sangue, mantenha uma pressão suave e intermitente na área próxima ao local da punção). Aplique o sangue somente em um lado do papel.

-Preencha os filtros restantes da mesma forma como descrito anteriormente, com gotas de sangue sucessivas.

-Pode ser usado sangue coletado em via venosa por seringa e distribuído posteriormente no papel filtro para secagem.

-Após a coleta, a amostra deve secar por 04 (quatro) horas no suporte em temperatura ambiente. Após este período, deverá ser enviado o mais rápido possível para agilizar a assistência à gestante, contudo, se for necessário, essa amostra pode permanecer coletada, aproximadamente, por 10 (dez) dias.

**\*\*\*Recoletas:**

Procedimento para confirmação de exames alterados ou duvidosos:

Será comunicado e orientado por meio de serviço social do IDP-APAE de Goiânia. Na capital, o IDP APAE irá levar e recolher o material para coleta (tubos) por meio de mensageiros, porém, nos interiores, o material (tubos) será enviado via correio, acompanhado de uma solicitação de coleta orientando o tipo de amostra desejada (soro ou sangue total); o técnico da unidade de saúde irá colher 5,0 ml de sangue em cada tubo, acondicionar no recipiente (caixa de isopor) e remeter via correio para o IDP (Instituição de Diagnóstico e Prevenção) da APAE de Goiânia.

**OBS:** Os técnicos envolvidos fazem uso dos EPI's.

	<b>INSTITUTO DE DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO</b>	
	Procedimento Operacional Padrão	POP Nº 14
	<b>RECEPÇÃO DE AMOSTRAS</b>	Pág: 34-36

### 01 – OBJETIVO:

Receber e organizar as amostras enviadas ao IDP-APAE-Goiânia.

### 02 – AMOSTRAS DE PRIMEIRA FASE:

As amostras passam por diversas etapas até estarem prontas para a realização dos exames, nas quais são feitas algumas verificações:

#### **\*Nome do posto de Coleta e Cidade de origem.**

-Observar se campo “Posto de Coleta” está devidamente preenchido; em caso de inexistência do nome do posto ou posto de coleta não cadastrado, entrar em contato a SMS do Município para confirmação.

-O nome da cidade onde foi feita a coleta, deve ser escrito no rodapé da ficha pelo responsável da verificação como confirmação.

#### **\*Observar a data e aspecto da amostra.**

-Amostra com trinta (30) dias ou mais é considerada inapta, sendo necessária solicitação da coleta de uma nova amostra pelo posto de origem.

-Amostras de coloração escura e/ou de aparência seca são separadas para testes (verificação de eluição), em caso de amostra reprovada é solicitado ao posto que providencie uma nova amostra.

-A amostra deve possuir quantidade suficiente de sangue para retirada de 14 picotes, caso quantidade insuficiente, é solicitado ao posto que providencie uma nova amostra.

**\*Codificação.**

-As amostras que estiverem aptas a dar continuidade ao processo são etiquetadas com código interno seqüencial (duas etiquetas: 1.Parte do cartão que será destacada posteriormente contendo a amostra, 2.Parte do cartão contendo os dados do paciente).

-Destacar a parte do cartão contendo a amostra (devidamente etiquetada).

**\*Organização dos lotes:**

-Estando as fichas (dados do paciente) já codificadas e separadas da parte do cartão contendo a amostra, organiza-las em lotes.

-Cada lote possui 376 fichas (pacientes). Depois de finalizado, o lote é entregue no setor de CPD para sua inclusão no sistema do IDP-APAE-Goiânia.

-Com as amostras de sangue não é diferente, também são organizadas em lotes. No entanto cada lote é subdividido em quatro blocos contendo 94 amostras. Cada bloco é referente a uma placa de ELISA.

-O lote é entregue ao responsável do Picote.

-Depois de picotadas são armazenadas entre 2-8°C por tempo indeterminado.

**03 – AMOSTRAS DE SEGUNDA FASE:**

As amostras passam por diversas etapas até estarem prontas para a realização dos exames, nas quais são feitas algumas verificações:

**\*Nome do posto de Coleta e Cidade de origem.**

-Observar se campo “Posto de Coleta” está devidamente preenchido; em caso de inexistência do nome do posto ou posto de coleta não cadastrado, entrar em contato a SMS do Município para confirmação.

**\*Observar a data e aspecto da amostra.**

-Amostra com trinta (30) dias ou mais é considerada inapta, sendo necessária solicitação da coleta de uma nova amostra pelo posto de origem.

-Amostras de coloração escura e/ou de aparência seca são separadas para testes (verificação de eluição), em caso de amostra reprovada é solicitado ao posto que providencie uma nova amostra.

-A amostra deve possuir quantidade suficiente de sangue para retirada de 2 picotes, caso quantidade insuficiente, é solicitado ao posto que providencie uma nova amostra.

**\*Codificação.**

-As amostras que estiverem aptas a dar continuidade ao processo devem ser codificadas.

-O código dado deve ser o mesmo utilizado na primeira fase.

-A pesquisa desse código é feita através do programa Prmain.

1.Entra no programa;

2.Clicar em apoio;

3.Pode ser utilizado → Pesquisa por nome: Onde se digita o nome da paciente preenchido na ficha e em associação a data de nascimento → Clicar pesquisa.

4.Pode ser utilizado também → Pesquisa por código: Onde se digita o SIS da paciente → Clicar pesquisa.

5.As associações (nome/data de nascimento/SIS) são feitas para eliminar qualquer possibilidade de codificação incorreta.

-Confirmado nome preenchido na ficha com código da primeira amostra (se tratando da mesma paciente), anotar o código encontrado (tanto na parte da ficha que contém a amostra quanto na parte dos dados da mesma).

**\*Organização dos lotes.**

-Com as fichas já codificadas são organizadas em ordem crescente (de acordo com o código).

-Destacar a parte do cartão contendo os dados da paciente da parte contendo amostra (devidamente codificado).

-Organizar em lotes. Cada lote possui 188 fichas (pacientes).

- Depois de finalizado, o lote é entregue no setor de CPD para sua inclusão no sistema do IDP-APAE-Goiânia.

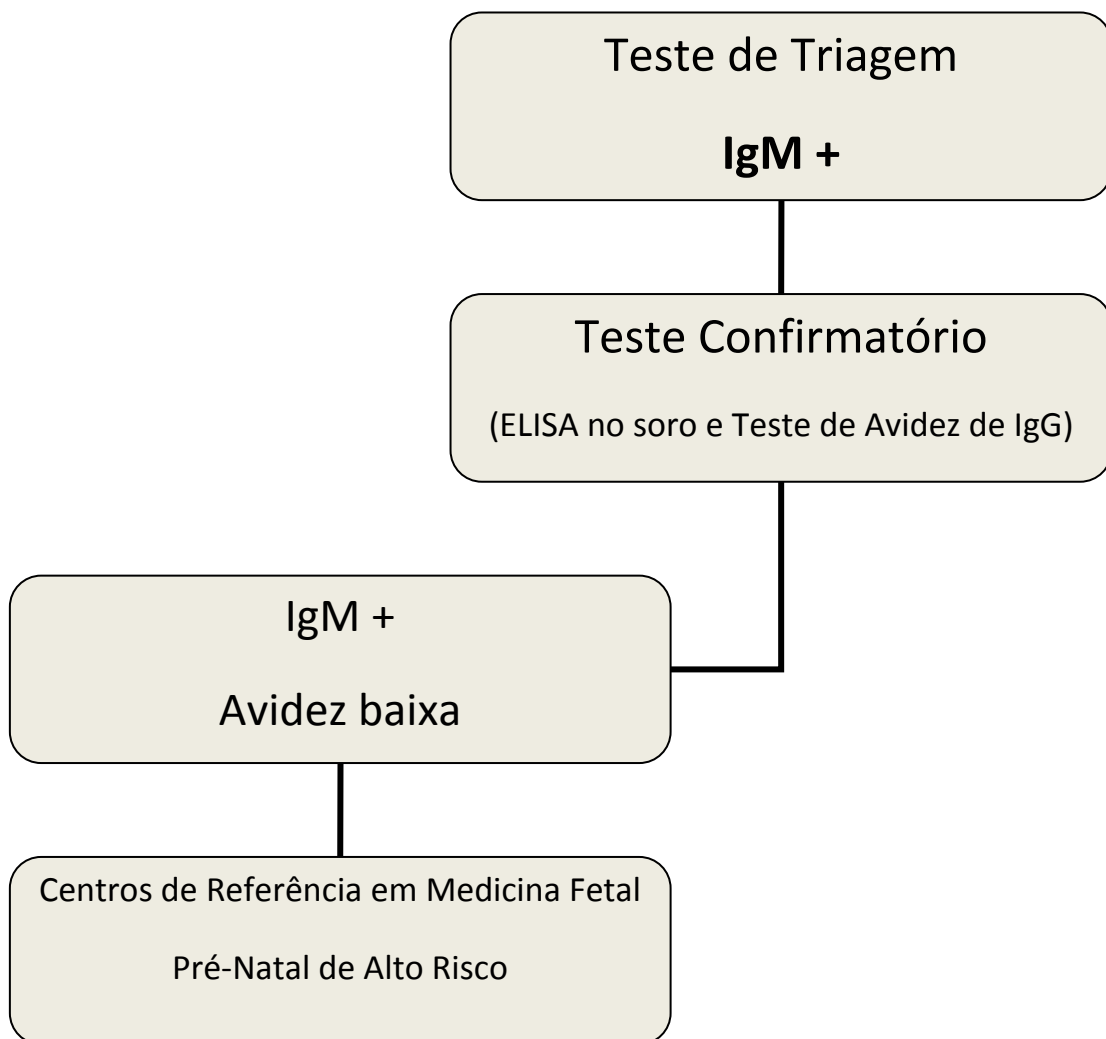
-Com as amostras de sangue não é diferente, também são organizadas em lotes. No entanto cada lote é subdividido em seis bloquinhos (5 com 30 amostras e 1 com 38 amostras).

-Armazenar entre 2-8°C até o momento de serem processadas.

-Depois de processadas (Ver POP Trigésima) as amostras são armazenadas entre 2-8°C por tempo indeterminado.

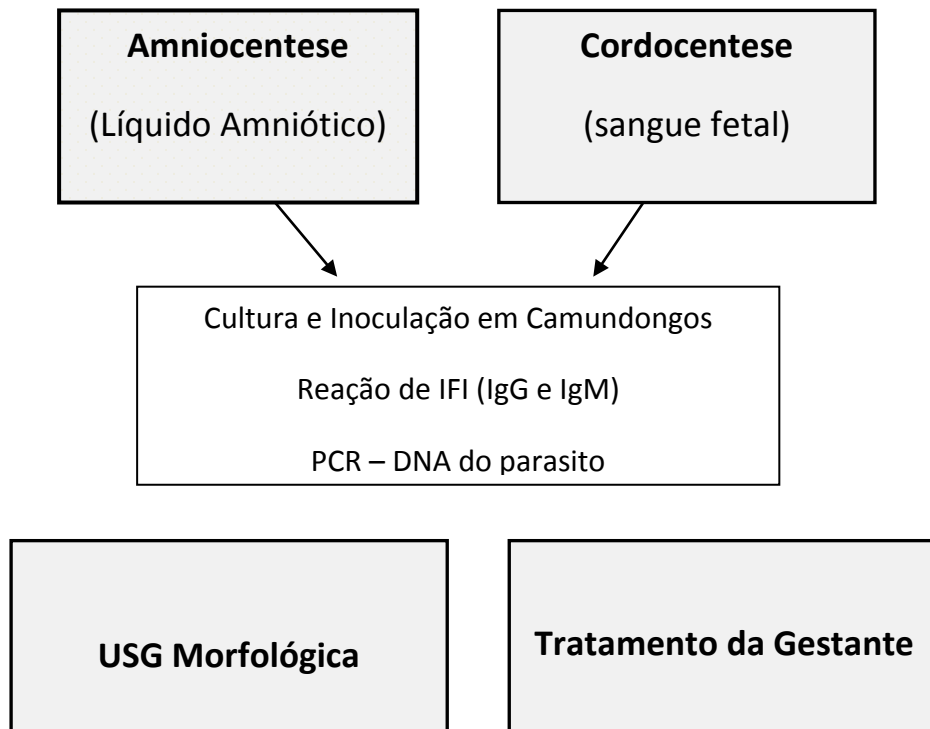
## ANEXO 3

### FLUXOGRAMA DE ATENDIMENTO DA GESTANTE NO PROGRAMA DE PROTEÇÃO À GESTANTE DO ESTADO DE GOIÁS



## ANEXO 4

### PROPEDÊUTICA FETAL NO HC/FM/UFG

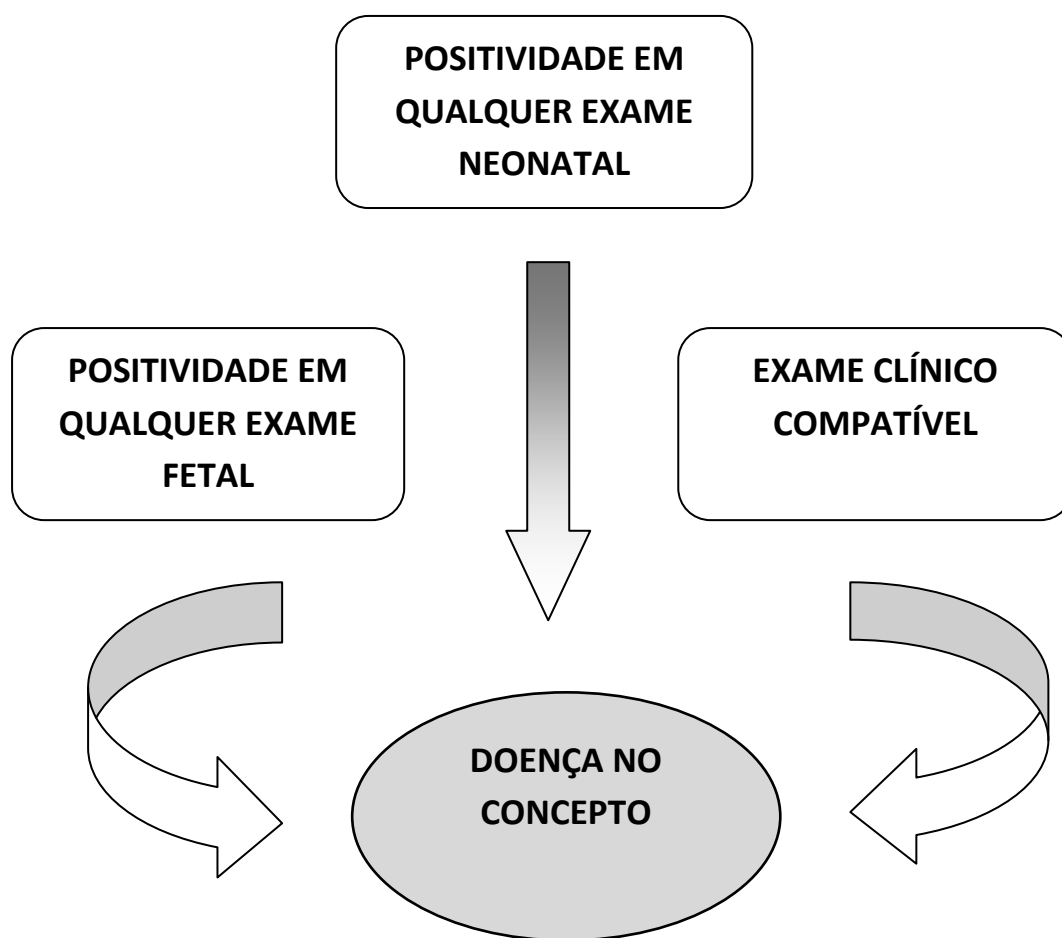


### PROPEDÊUTICA NEONATAL NO HC/FM/UFG



# ANEXO 5

## TRANSMISSÃO VERTICAL



## ANEXO 6

**DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE CASOS POSITIVOS PARA TOXOPLASMOSE NO TESTE DE TRIAGEM PRÉ-NATAL EM PAPEL FILTRO, POR MUNICÍPIOS AGRUPADOS NAS REGIONAIS DE SAÚDE DO ESTADO DE GOIÁS.**

### NORTE

<b>Município</b>	<b>Número de Casos</b>
<b>Minaçu</b>	<b>11</b>
<b>Mundo Novo</b>	<b>02</b>
<b>Novo Planalto</b>	<b>03</b>
<b>Porangatu</b>	<b>10</b>
<b>Santa Tereza</b>	<b>03</b>
<b>S.M. Araguaia</b>	<b>08</b>
<b>Trombas</b>	<b>02</b>
<b>TOTAL</b>	<b>39</b>

### NORDESTE

<b>Município</b>	<b>Número de Casos</b>
<b>Alto Paraíso</b>	<b>02</b>
<b>Campos Belos</b>	<b>06</b>
<b>Cavalcante</b>	<b>01</b>
<b>Divinópolis</b>	<b>01</b>
<b>Monte Alegre</b>	<b>04</b>
<b>São Domingos</b>	<b>03</b>
<b>TOTAL</b>	<b>17</b>

## SERRA DA MESA

<b>Município</b>	<b>Número de Casos</b>
<b>Alto Horizonte</b>	<b>02</b>
<b>Campinorte</b>	<b>08</b>
<b>Hidrolina</b>	<b>02</b>
<b>Mara Rosa</b>	<b>05</b>
<b>Niquelândia</b>	<b>23</b>
<b>Novo Iguaçu</b>	<b>01</b>
<b>Uruaçu</b>	<b>10</b>
<b>TOTAL</b>	<b>51</b>

## SUL

<b>Município</b>	<b>Número de Casos</b>
<b>Água Limpa</b>	<b>01</b>
<b>Bom Jesus</b>	<b>04</b>
<b>Cachoeira Dourada</b>	<b>03</b>
<b>Goiatuba</b>	<b>12</b>
<b>Goverlandia</b>	<b>01</b>
<b>Itumbiara</b>	<b>24</b>
<b>Joviania</b>	<b>01</b>
<b>Morrinhos</b>	<b>08</b>
<b>Ponteirão</b>	<b>02</b>
<b>Panamá</b>	<b>02</b>
<b>Inaciolândia</b>	<b>05</b>
<b>TOTAL</b>	<b>63</b>

## PIRINEUS

<b>Município</b>	<b>Número de Casos</b>
<b>Abadiania</b>	<b>01</b>
<b>Alexania</b>	<b>07</b>
<b>Anápolis</b>	<b>82</b>
<b>Campo Limpo</b>	<b>01</b>
<b>Cocalzinho</b>	<b>14</b>
<b>Corumbá</b>	<b>04</b>
<b>Mimoso</b>	<b>01</b>
<b>Padre Bernardo</b>	<b>08</b>
<b>Pirinópolis</b>	<b>02</b>
<b>Terezópolis</b>	<b>02</b>
<b>Goianápolis</b>	<b>02</b>
<b>TOTAL</b>	<b>124</b>

## ENTORNO SUL

<b>Município</b>	<b>Número de Casos</b>
<b>Águas Lindas</b>	<b>18</b>
<b>Cidade Ocidental</b>	<b>15</b>
<b>Cristalina</b>	<b>10</b>
<b>Luziania</b>	<b>50</b>
<b>Novo Gama</b>	<b>22</b>
<b>Santo Antonio do Descoberto</b>	<b>17</b>
<b>Valparaíso</b>	<b>26</b>
<b>TOTAL</b>	<b>158</b>

**ENTORNO NORTE**

<b>Município</b>	<b>Número de Casos</b>
<b>Alvorada do Norte</b>	<b>03</b>
<b>Buritinópolis</b>	<b>02</b>
<b>Cabeceiras</b>	<b>04</b>
<b>Damianópolis</b>	<b>03</b>
<b>Flores de Goiás</b>	<b>04</b>
<b>Formosa</b>	<b>13</b>
<b>Guarani</b>	<b>03</b>
<b>Iaciara</b>	<b>06</b>
<b>Mambaí</b>	<b>01</b>
<b>Nova Roma</b>	<b>03</b>
<b>Planaltina</b>	<b>11</b>
<b>Posse</b>	<b>12</b>
<b>Simolandia</b>	<b>03</b>
<b>São João da Aliança</b>	<b>04</b>
<b>Vila Boa</b>	<b>02</b>
<b>TOTAL</b>	<b>84</b>

## ESTRADA DE FERRO

<b>Município</b>	<b>Número de Casos</b>
<b>Anhanguera</b>	<b>01</b>
<b>Caldas Novas</b>	<b>15</b>
<b>Campos Alves</b>	<b>01</b>
<b>Catalão</b>	<b>19</b>
<b>Corumbaíba</b>	<b>01</b>
<b>Davinópolis</b>	<b>03</b>
<b>Goiandira</b>	<b>02</b>
<b>Ipameri</b>	<b>06</b>
<b>Marzagão</b>	<b>01</b>
<b>Ouvidor</b>	<b>01</b>
<b>Palmelo</b>	<b>02</b>
<b>Pires do Rio</b>	<b>07</b>
<b>Santa Cruz</b>	<b>02</b>
<b>TOTAL</b>	<b>61</b>

**CENTRO SUL**

<b>Município</b>	<b>Número de Casos</b>
<b>Aparecida de Goiânia</b>	<b>105</b>
<b>Aragoiânia</b>	<b>04</b>
<b>Bela Vista</b>	<b>06</b>
<b>Bonfinópolis</b>	<b>01</b>
<b>Cezarina</b>	<b>04</b>
<b>Cristianópolis</b>	<b>02</b>
<b>Edealina</b>	<b>08</b>
<b>Edéia</b>	<b>02</b>
<b>Hidrolândia</b>	<b>02</b>
<b>Jandaia</b>	<b>03</b>
<b>Indiara</b>	<b>04</b>
<b>Leopoldo Bulhões</b>	<b>03</b>
<b>Orizona</b>	<b>04</b>
<b>Piracanjuba</b>	<b>06</b>
<b>Pontalina</b>	<b>06</b>
<b>S.M Passa Quatro</b>	<b>02</b>
<b>Senador Canedo</b>	<b>20</b>
<b>Silvânia</b>	<b>09</b>
<b>Varjão</b>	<b>01</b>
<b>Vianópolis</b>	<b>06</b>
<b>Vicentinópolis</b>	<b>03</b>
<b>Mairipotaba</b>	<b>02</b>
<b>TOTAL</b>	<b>203</b>

**RIO VERMELHO**

<b>Município</b>	<b>Número de Casos</b>
<b>Americano do Brasil</b>	<b>01</b>
<b>Araguapaz</b>	<b>02</b>
<b>Aruanã</b>	<b>03</b>
<b>Britania</b>	<b>02</b>
<b>Faina</b>	<b>05</b>
<b>Goiás</b>	<b>08</b>
<b>Guaraíta</b>	<b>03</b>
<b>Heitoraí</b>	<b>01</b>
<b>Itaberaí</b>	<b>09</b>
<b>Itapuranga</b>	<b>11</b>
<b>Itaguari</b>	<b>02</b>
<b>Itapirapuã</b>	<b>01</b>
<b>Jussara</b>	<b>04</b>
<b>Mossamedes</b>	<b>02</b>
<b>Mozarlandia</b>	<b>06</b>
<b>Nova Crixás</b>	<b>04</b>
<b>Santa Fé</b>	<b>02</b>
<b>TOTAL</b>	<b>66</b>

## SÃO PATRÍCIO

<b>Município</b>	<b>Número de Casos</b>
<b>Barro Alto</b>	<b>01</b>
<b>Campos Verdes</b>	<b>03</b>
<b>Carmo do Rio Verde</b>	<b>01</b>
<b>Ceres</b>	<b>06</b>
<b>Crixás</b>	<b>03</b>
<b>Goianésia</b>	<b>13</b>
<b>Guarinos</b>	<b>01</b>
<b>Ipiranga</b>	<b>01</b>
<b>Itaguaru</b>	<b>03</b>
<b>Itapaci</b>	<b>04</b>
<b>Jaraguá</b>	<b>08</b>
<b>Morro Agudo</b>	<b>01</b>
<b>Nova Glória</b>	<b>02</b>
<b>Rianópolis</b>	<b>01</b>
<b>Rubiataba</b>	<b>14</b>
<b>Santa Izabel</b>	<b>01</b>
<b>Santa Terezinha</b>	<b>02</b>
<b>Uirapuru</b>	<b>03</b>
<b>Uruana</b>	<b>04</b>
<b>TOTAL</b>	<b>72</b>

**SUDOESTE I E II**

<b>Município</b>	<b>Número de Casos</b>
<b>Acreúna</b>	<b>06</b>
<b>Aparecida do Rio Doce</b>	<b>01</b>
<b>Aporé</b>	<b>01</b>
<b>Caçu</b>	<b>01</b>
<b>Caiaponia</b>	<b>02</b>
<b>Castelândia</b>	<b>02</b>
<b>Doverlandia</b>	<b>03</b>
<b>Itajá</b>	<b>05</b>
<b>Itarumã</b>	<b>01</b>
<b>Jataí</b>	<b>20</b>
<b>Maurilândia</b>	<b>08</b>
<b>Mineiros</b>	<b>08</b>
<b>Montevidiu</b>	<b>01</b>
<b>Paranaiguara</b>	<b>07</b>
<b>Portelândia</b>	<b>02</b>
<b>Quirinópolis</b>	<b>07</b>
<b>Rio Verde</b>	<b>57</b>
<b>Santa Helena</b>	<b>08</b>
<b>Santa Rita Arag.</b>	<b>04</b>
<b>São Simão</b>	<b>05</b>
<b>Serranópolis</b>	<b>05</b>
<b>TOTAL</b>	<b>154</b>

**OESTE I E II**

<b>Município</b>	<b>Número de Casos</b>
<b>Amorinópolis</b>	<b>01</b>
<b>Aragarças</b>	<b>07</b>
<b>Arenopolis</b>	<b>03</b>
<b>Aurilândia</b>	<b>03</b>
<b>Córrego Ouro</b>	<b>01</b>
<b>Diorama</b>	<b>02</b>
<b>Fazenda Nova</b>	<b>01</b>
<b>Firminópolis</b>	<b>02</b>
<b>Iporá</b>	<b>06</b>
<b>Jaupaci</b>	<b>03</b>
<b>Moiporá</b>	<b>01</b>
<b>Montes Claros</b>	<b>01</b>
<b>Novo Brasil</b>	<b>05</b>
<b>Palestina</b>	<b>01</b>
<b>Palmeiras</b>	<b>10</b>
<b>Palminópolis</b>	<b>02</b>
<b>Paraúna</b>	<b>07</b>
<b>Piranhas</b>	<b>02</b>
<b>S.L.Montes Belos</b>	<b>13</b>
<b>Turvania</b>	<b>02</b>
<b>Tuverlândia</b>	<b>01</b>
<b>Oeste II</b>	<b>41</b>

**CENTRAL**

<b>Município</b>	<b>Número de Casos</b>
<b>Anicuns</b>	<b>02</b>
<b>Araçu</b>	<b>01</b>
<b>Brazabrantes</b>	<b>02</b>
<b>Caturai</b>	<b>01</b>
<b>Damolandia</b>	<b>02</b>
<b>GOIÂNIA</b>	<b>386</b>
<b>Goianira</b>	<b>09</b>
<b>Guapó</b>	<b>06</b>
<b>Inhumas</b>	<b>17</b>
<b>Jesupolis</b>	<b>01</b>
<b>Nazário</b>	<b>02</b>
<b>Nerópolis</b>	<b>07</b>
<b>Nova Veneza</b>	<b>04</b>
<b>Novo Planalto</b>	<b>01</b>
<b>Ouro Verde</b>	<b>02</b>
<b>Petrolina</b>	<b>03</b>
<b>Santa Bárbara</b>	<b>02</b>
<b>Santo Antonio</b>	<b>02</b>
<b>São Francisco</b>	<b>01</b>
<b>Trindade</b>	<b>25</b>
<b>Sem Inf</b>	<b>01</b>
<b>TOTAL</b>	<b>477</b>