



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Joana Maria Pedrosa Coelho
Toxoplasmose na Gravidez

Abril, 2010

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Joana Maria Pedrosa Coelho
Toxoplasmose na Gravidez

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Ginecologia e Obstetrícia

**Trabalho efectuado sobre a Orientação de:
Prof. Doutor Nuno Montenegro**

Revista: Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa

Abril 2010

FMUP

Nome: Joana Maria Pedrosa Coelho

Endereço electrónico: joanampcoelho@gmail.com

Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio:

Toxoplasmose na gravidez

Nome completo do Orientador:

Nuno Aires Mota de Mendonça Montenegro

Nome completo do Co-Orientador:

Ano de conclusão: 2010

Designação da área do projecto de opção:

Ginecologia/Obstetrícia

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio~~ (*cortar o que não interessar*) apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2010

Assinatura: _____

(Joana Maria Pedrosa Coelho)

Eu, Joana Maria Pedrosa Coelho, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801057, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2010

Assinatura: _____

(Joana Maria Pedrosa Coelho)

Agradecimentos

Ao Prof. Doutor Nuno Montenegro por todo o incentivo e pela disponibilidade na orientação da presente tese.

Abstract

Toxoplasmosis is caused by an obligate intracellular protozoan, *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), that infects almost a third of the world's population. Mother-to-child transmission of the parasite occurs only when infection is acquired for the first time during pregnancy, which can lead to potentially severe outcomes to the fetus, such as mental retardation and fetal death.

Although toxoplasmosis in pregnancy has been a much debated issue in the last decades, there is still no consensus on prevention, diagnosis and treatment. The aim of the article is to update the knowledge related to this subject, through the systematic review of the scientific literature of the last 5 years.

Keywords: toxoplasmosis, pregnancy, prevention, diagnosis, treatment.

Sumário

A toxoplasmose é causada por um protozoário intracelular obrigatório, o *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), que infecta quase um terço da população mundial. A transmissão materno-fetal do parasita só ocorre quando a infecção é adquirida pela primeira vez na gravidez, podendo acarretar sequelas potencialmente graves para o feto, nomeadamente, atraso mental e morte fetal.

Apesar da toxoplasmose na gravidez ser um assunto bastante debatido nas últimas décadas, ainda não há um consenso entre os países relativamente à prevenção, diagnóstico e tratamento. O artigo tem como objectivo actualizar os conhecimentos relacionados com este tema, através da revisão sistemática da literatura científica existente nos últimos 5 anos.

Keywords: toxoplasmose, gravidez, prevenção, diagnóstico, tratamento.

Índice

Lista de abreviaturas	4
Introdução	5
Métodos	7
Epidemiologia	8
Parasitologia	9
Toxoplasmose congénita – manifestações clínicas	10
Prevenção primária	11
Rastreio e diagnóstico	
a) Infecção materna	12
b) Infecção fetal	14
c) Infecção neonatal	16
Tratamento	18
Perspectivas futuras	20
Conclusão	21
Bibliografia	22
Anexos	24

Lista de abreviaturas

CMV – Citomegalovírus

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

EIA – *Enzyme Immunoassays*

ELISA – *Immunosorbent Agglutination Assay*

IFN- γ – Interferon-gama

Ig - Imunoglobulinas

ISAGA – *Immunoglobulin M Immunosorbent Agglutination Assay*

LA – Líquido Amniótico

PCR – *Polymerase Chain Reaction*

TC – Toxoplasmose Congénita

T. gondii – *Toxoplasma gondii*

WB – *Western Blot*

Introdução

O *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) é um protozoário intracelular obrigatório que infecta quase um terço da população mundial¹.

A toxoplasmose é uma infecção adquirida pela ingestão de oócitos, excretados por gatos, que contaminam o solo ou a água, ou através da ingestão de cistos tecidulares que permanecem viáveis em carne crua ou mal passada²⁻⁴.

Em indivíduos imunocompetentes, 90% das infecções por *T. gondii* são assintomáticas. As infecções sintomáticas geralmente causam um quadro semelhante a mononucleose infecciosa com febre baixa, mal-estar, cefaleias e linfadenopatias cervicais⁵⁻⁶.

A toxoplasmose na gravidez tem uma incidência elevada na Europa, aliás uma das mais elevadas no mundo, embora varie dentro de cada país⁷. A transmissão materno-fetal do parasita só ocorre quando a infecção é adquirida pela primeira vez durante a gravidez^{4, 8}. A taxa de transmissão vertical varia de acordo com a idade gestacional e o risco é maior durante o terceiro trimestre (de 5% às 12 semanas a 80% antes do parto). Contrariamente, a severidade da doença diminui com o aumento da idade gestacional (de 60% às 12 semanas a 5% antes do parto)². A toxoplasmose congénita (TC) pode conduzir a uma grande variedade de manifestações, desde coriorretinite ligeira, que pode estar presente vários anos após o nascimento, a abortamentos espontâneos, atraso mental, microcefalia, hidrocefalia e convulsões^{2, 6}. Desde a introdução da vacina para a rubéola que a toxoplasmose é considerada a segunda infecção congénita mais comum a seguir ao citomegalovírus (CMV)⁹.

O rastreio pré-natal para a toxoplasmose é oferecido por rotina em vários países europeus para que as mães infectadas possam ser tratadas com antibióticos de forma a diminuir a transmissão materno-fetal, e, se a infecção ocorreu, para reduzir o risco de lesão na criança. Contudo, as opiniões divergem relativamente à estratégia de rastreio mais eficaz ou ao melhor tipo de tratamento⁴.

Apesar da toxoplasmose na gravidez ser um assunto bastante debatido nas últimas décadas, principalmente pelas consequências deletérias a nível fetal, ainda não há um consenso entre os países relativamente à prevenção, diagnóstico e tratamento. O artigo tem como

objectivo actualizar os conhecimentos relacionados com este tema, através da revisão sistemática da literatura científica existente nos últimos 5 anos.

Métodos

A pesquisa electrónica foi realizada na Medline (Pubmed), a 2 de Outubro de 2009, com a inclusão de artigos publicados nos últimos 5 anos. Não houve restrições de línguas. Usaram-se os seguintes “MeSH Terms”: "toxoplasmosis, "pregnancy" e "humans".

Foram obtidos 258 artigos, dos quais 218 foram excluídos por leitura do título e abstract, em 9 artigos não se conseguiu obter o “full-text”, tendo sido incluídos 31 artigos (Figura 1). Os artigos foram incluídos de acordo com os seguintes critérios de selecção: revisões ou estudos originais relacionados com a toxoplasmose na gravidez no âmbito da prevenção, diagnóstico e tratamento.

Epidemiologia

A seroprevalência da toxoplasmose varia bastante entre áreas geográficas, dependendo das características ambientais e dos hábitos alimentares.

Na Europa a seroprevalência em mulheres em idade fértil varia entre 10-18% na Inglaterra, 19-29% em Espanha, 40% em Itália e 55% em França⁹. A elevada prevalência na Europa está relacionada com a ingestão de carne crua ou mal passada³.

Nos países latino-americanos a seroprevalência atinge os 51-72% e na África Ocidental 54-77%¹⁰. A prevalência elevada verificada nos países em desenvolvimento foi atribuída a más condições sócio-económicas e à frequência de gatos abandonados em climas que favorecem a sobrevivência de oócitos³. Apesar de os gatos desempenharem um papel significativo na epidemiologia da toxoplasmose, não pode ser provada uma correlação significativa entre a infecção humana por toxoplasmose e a presença de gatos de estimação. Além do mais, os oócitos não são encontrados no pêlo dos gatos, mas depositados no solo misturados com as fezes¹⁰.

Foi registada uma baixa seroprevalência (4-39%) no Sudoeste da Ásia, na China e na Coreia, bem como em países Escandinavos (11-28%)¹⁰. A infecção é mais comum em países quentes e em baixas altitudes, do que em países frios, climas secos e regiões montanhosas³.

Nos Estados Unidos da América 15% das mulheres em idade fértil são seropositivas^{3, 6, 10}. Apesar de ser comum a evidência de infecção prévia, a TC é relativamente rara nos Estados Unidos da América, com uma estimativa de 400 a 4000 casos por ano⁶.

Em diferentes países, a prevalência de aquisição da toxoplasmose na gravidez varia de 1 a 14 casos em cada 1000 gravidezes. Contudo, a infecção congénita ocorre em 0.2 a 2 recém-nascidos por cada 1000 nascimentos¹¹.

A seroprevalência em adultos tem vindo a decrescer através da implementação de medidas de prevenção, mas a incidência de TC não diminuiu nas últimas duas décadas³.

Parasitologia

O hospedeiro definitivo do *T. gondii* é o gato ou outros animais felinos¹⁰. Os oócitos são o produto da reprodução sexuada, que ocorre no intestino delgado do gato, tendo este ingerido recentemente cistos tecidulares, geralmente através de carne mal passada⁶. Os oócitos são expulsos com as fezes por um período de 3-18 dias, dependendo da fase em que o *T. gondii* é ingerido. Dentro de condições ambientais amenas os oócitos podem esporular aproximadamente 3 semanas após a infecção inicial, dando origem a esporócitos. Os oócitos podem espalhar-se pelo ambiente e contaminar a água, o solo, frutas, vegetais e herbívoros, após o consumo de plantas infectadas¹⁰.

Tanto os oócitos como os esporócitos podem ser ingeridos pelo homem e por outros hospedeiros intermediários (aves, roedores, ovinos e suínos), dando início à fase assexuada. Após a ingestão, os esporócitos penetram no epitélio intestinal, sendo transformados em taquizoítos. Estes podem infectar e multiplicar-se em quase todas as células nucleadas dos mamíferos e das aves, levando à sua ruptura e consequente disseminação hematogénea. Uma vez desencadeada uma resposta imune adequada (7 a 10 dias após a infecção), o protozoário fica contido em cistos tecidulares como bradizoítos⁶. Os cistos tecidulares podem permanecer latentes por toda a vida, em vários tecidos do hospedeiro intermediário, nomeadamente: nódulos linfáticos, músculo, cérebro, retina, miocárdio, pulmões e fígado. Em pacientes imunodeprimidos, os bradizoítos podem ser libertados dos cistos tecidulares, causando encefalite aguda¹⁰.

Em suma, a infecção humana ocorre através da ingestão de oócitos, esporócitos ou cistos tecidulares. Os oócitos e os esporócitos podem ser ingeridos através de água contaminada, solo contaminado ou por contacto com as fezes de gato. Os cistos tecidulares podem ser ingeridos através de carne infectada crua ou mal passada, sobretudo de vaca, cordeiro ou de porco.

Toxoplasmose congénita – manifestações clínicas

O parasita atinge o feto por via transplacentar, podendo causar vários tipos de lesões, dependendo da “virulência” do parasita, da resposta imune da mãe e da idade gestacional aquando da infecção, e resultando mesmo em sintomas clínicos severos ou em morte fetal¹¹⁻¹².

De entre as mulheres que foram infectadas pelo *T. gondii* durante a gravidez, 61% não vão transmitir a doença ao feto, 26% das crianças vão apresentar infecção subclínica e 13% vão desenvolver uma infecção clínica (7% de forma grave e 6% de forma moderada)¹¹.

A maioria dos recém-nascidos infectados são assintomáticos ao nascimento (70-90%)¹⁰. As manifestações clínicas, quando presentes, são geralmente inespecíficas: hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia, anemia, rash maculopapular e linfadenopatia generalizada^{2, 10, 13}. A tríade clássica de hidrocefalia, corioretinite e calcificações intracranianas ocorre em menos de 10% dos casos^{10, 12-13}.

Numa elevada percentagem de crianças, as sequelas da doença, como lesões oculares, atraso mental, convulsões ou dificuldades de aprendizagem só se desenvolvem vários meses ou anos após o nascimento^{5, 10}.

As lesões graves na infância são raras, ocorrem em 5% dos casos de TC. As lesões oculares e intracranianas são frequentes, sendo observadas em 20-30% dos casos aos 3 anos de idade². A sequela mais prevalente da TC é a corioretinite¹⁰.

Prevenção primária

Este é o tipo de prevenção que deve merecer maior divulgação e investimento e consiste na prevenção da infecção materna. A prevenção primária baseia-se em programas educacionais e de saúde pública direccionados às grávidas, sobretudo às não imunizadas, que recomendam a evicção de carne crua ou mal passada e o contacto com material potencialmente infectado com fezes de gato¹¹. No Quadro I encontram-se discriminadas as principais medidas preventivas.

Em França e na Áustria, onde as medidas educacionais estão incorporadas nos cuidados obstétricos de rotina, foram referidas reduções de 50% na taxa de infecção materna por *T. gondii*¹⁴.

Os programas educacionais são considerados uma forma poderosa de intervenção devido ao seu baixo risco e ao facto das mulheres estarem altamente motivadas para proteger a saúde dos seus bebés. Um aumento do conhecimento acerca dos factores de risco leva a uma consciencialização da problemática, que, conseqüentemente, resulta em alterações dos comportamentos de risco e diminuição da taxa de infecção³. As medidas educacionais devem estar sob a forma escrita (livros, revistas, panfletos), com várias ilustrações, disponíveis em diferentes línguas e integradas nos programas pré-natais existentes⁵. É da responsabilidade dos médicos educar as mulheres grávidas e as que pensam em engravidar acerca das medidas preventivas.

Rastreio e Diagnóstico

a) Infecção materna

O diagnóstico serológico da toxoplasmose na gravidez tem 2 objectivos: avaliar o estado imune da mulher, e, em caso de infecção aguda, datar a altura em que esta ocorreu¹. O ideal seria o rastreio serológico sistemático para as imunoglobulinas (Ig) G e M do *T. gondii* em todas as grávidas, quanto mais cedo na gravidez possível, e, em mulheres seronegativas mensalmente ou trimestralmente. Apesar de o rastreio ser raramente realizado nos Estados Unidos da América, este é obrigatório por lei em alguns países (França e Áustria), para facilitar a detecção precoce de uma infecção adquirida recentemente^{5-6, 15}.

O rastreio serológico tem inúmeras vantagens. A realização de testes serológicos no início da gravidez permite a prevenção primária da toxoplasmose dando a oportunidade aos profissionais de saúde de educar as mulheres seronegativas na evicção da infecção, já que hábitos alimentares e práticas de higiene estão claramente identificadas como factores de risco. A identificação de mulheres infectadas assintomáticas permite a instituição de medidas terapêuticas na altura certa. Adicionalmente, uma detecção precoce da seroconversão materna durante a gravidez possibilita a monitorização e o tratamento dos fetos em risco e dos recém-nascidos³.

Contudo, o rastreio pré-natal tem algumas limitações, os resultados falsos-positivos dos anticorpos IgM são comuns; para além disso, a taxa de resultados falsos-positivos podem aumentar marcadamente em locais onde a prevalência da infecção é baixa. Pode haver problemas de aceitação devido à necessidade de repetição dos testes sanguíneos a cada 4-6 semanas em mulheres seronegativas². Não existem estudos randomizados acerca da eficácia do tratamento pré-natal na redução da transmissão fetal da infecção, nem da melhoria das sequelas neonatais^{2, 6, 16}.

Sendo assim, a implementação do rastreio sistemático durante a gravidez num determinado local deve ter em conta factores como a eficácia, as características demográficas, a disponibilidade de testes apropriados e a incidência da infecção aguda⁵.

A toxoplasmose é geralmente diagnosticada através da detecção de anticorpos IgG e IgM específicos para o *T.gondii*. Nas infecções agudas, níveis elevados de anticorpos IgG e IgM surgem geralmente na primeira ou na segunda semana de infecção. Níveis elevados de anticorpos IgG específicos indicam que o indivíduo já tinha sido infectado previamente. Contudo, estes anticorpos não distinguem uma infecção recente de uma infecção adquirida há muito tempo atrás¹¹. A detecção de anticorpos IgM específicos pode ajudar a determinar se a infecção é recente, no entanto, estes anticorpos podem persistir por meses ou até anos após uma infecção aguda^{1, 5, 11}. Este facto limita o uso deste método, porque não é possível determinar se o paciente tem uma infecção aguda, que coloca o feto em risco, ou uma infecção que ocorreu há meses atrás. Os testes com resultados de IgM positivos devem ser confirmados por laboratórios de referência, que são capazes de determinar o tempo decorrido desde a infecção usando testes específicos como a avididade dos anticorpos IgG, ou através do perfil serológico (reação Sabin-Feldman; *Immunosorbent Agglutination Assay* - ELISA-IgM, IgA, e IgE e aglutinação diferencial)¹¹. A maioria dos testes para a detecção de anticorpos IgM positivos são obtidos em mulheres grávidas que adquiriram a infecção num passado mais distante e antes do período de risco fetal. De acordo com um Laboratório de referência nos Estados Unidos da América (Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory), só 40% dos testes IgM positivos obtidos em laboratórios de não referência pertencem a pacientes que adquiriram a infecção recentemente⁵.

O teste da avididade dos anticorpos IgG é baseado na maior força das ligações iónicas entre os antígenos e os anticorpos produzida por infecções antigas, quando comparada com as infecções recentes¹¹. A presença de uma elevada avididade indica que a infecção foi adquirida há mais de 16 semanas¹⁷. Assim, numa mulher grávida nos primeiros meses de gestação (12-16 semanas), independentemente do resultado do teste do anticorpo IgM, um teste com avididade elevada indica que o feto não está em risco de TC^{5, 11, 14}. É importante ter em atenção que uma avididade baixa ou equívoca pode persistir por vários meses ou por 1 ano ou mais após a infecção primária (maturação atrasada), e, por esta razão, não deve ser o único teste utilizado para determinar se a infecção foi adquirida recentemente^{5, 11, 18}. A maturação da avididade dos

anticorpos IgG é um processo que é afectado por variações individuais e possivelmente por outros factores como a antibioterapia¹⁸⁻¹⁹. Além do mais, não foi determinado nenhum cutt-off internacional acima do qual a avidéz é considerada elevada e a maioria dos laboratórios implementaram as suas próprias interpretações. Quando uma primeira amostra, colhida no final da gravidez, é positiva para os anticorpos IgG e IgM específicos do *T.gondii* e possui um baixo índice de avidéz, uma correcta interpretação do perfil serológico e a decisão clínica final só podem ser alcançadas através de uma bateria de testes repetidos após um período de 3 semanas¹⁸.

Nas situações em que os testes serológicos são negativos o follow-up deve ser periódico, para prevenir a infecção materna¹¹.

A interpretação dos resultados dos testes serológicos está resumida no Quadro II.

b) Infecção fetal

Nos casos de infecção materna recente, a amniocentese é necessária para um diagnóstico definitivo de infecção fetal. Contudo, vários estudos identificaram factores de risco associados a perda fetal relacionados com a amniocentese. Foi estimado que o número de perdas adicionais necessárias para prevenir um caso de TC pode ser tão alto como 18.5, nas situações de rastreio universal praticado em países com uma baixa incidência de infecção materna pelo *T. gondii*, como os Estados Unidos da América^{2, 15}. Os impactos negativos de rastreio como o aborto induzido de fetos saudáveis, o grande fardo gerado em mulheres com resultados falsos-positivos e a exposição de fetos a procedimentos invasivos (amniocentese), são graves efeitos laterais que não foram enfatizados suficientemente. Isto deve ser tido em conta quando se estabelece um programa de rastreio, assim como a ansiedade causada por um diagnóstico pré-natal positivo quando o prognóstico do feto é difícil de determinar^{3, 20}.

O diagnóstico fetal da toxoplasmose era baseado na identificação directa do parasita por inoculação do líquido amniótico (LA) e/ou sangue fetal no rato, assim como na cultura celular. A sensibilidade variava entre 64 – 73% e a especificidade era de 100%, contudo demorava um tempo considerável a obter-se um resultado¹¹.

A substituição da análise do sangue fetal, que é um procedimento de alto risco para o feto, pela avaliação molecular do LA permitiu um diagnóstico de baixo risco da TC^{10-11, 21}.

O diagnóstico pré-natal da TC consiste na amplificação do ácido desoxirribonucleico (DNA) do *T.gondii* no LA, utilizando a *Polymerase Chain Reaction* (PCR), às 18 semanas de gestação (altura ideal) ou depois, geralmente 4-6 semanas após a aquisição da infecção materna^{5, 11}.

Estudos prévios mostraram uma sensibilidade para o PCR de 64%^{1, 5}, um valor preditivo negativo de 88% e uma especificidade e um valor preditivo positivo de 100%. A sensibilidade é maior quando a infecção materna ocorre entre as 17 e as 21 semanas^{5, 10}.

A técnica de PCR para a detecção do DNA do *T. gondii* no LA não está estandardizada, há variações na metodologia e no primer usado em cada laboratório, ainda não há um consenso acerca do melhor protocolo a ser usado^{5, 10-11}.

A sensibilidade também varia com a escolha do gene alvo. O gene B1 (presente em 35 cópias) é o gene alvo mais popular para o diagnóstico do *T.gondii* por PCR, seguindo-se o gene P30 (única cópia), também conhecido como SAG1, que codifica um antígeno de superfície. Outro alvo para o PCR é o DNA ribossomal 18S. Recentemente, alguns laboratórios mostraram sucesso na amplificação de um fragmento de DNA, AF146527, que é repetido 200-300 vezes^{1, 11}.

A ecografia é recomendada para mulheres com suspeita ou diagnóstico de infecção aguda adquirida durante a gestação ou pouco antes da concepção. Este exame pode revelar a presença de anomalias fetais, incluindo hidrocefalia, calcificações hepáticas ou cranianas, esplenomegalia e ascite⁵. Desta forma, a ecografia tem valor diagnóstico e prognóstico³.

Berrebi et al realizaram um estudo recente acerca das sequelas em crianças com infecção congénita, com achados ecográficos normais e cujas mães foram infectadas pelo *T.gondii* durante o primeiro trimestre da gravidez e tratadas com espiramicina. O longo período de “follow-up” (2 anos) mostrou que os resultados nestas crianças não diferiam significativamente daqueles cujas mães adquiriram a infecção no segundo ou no terceiro trimestres. Os autores concluíram que nestas circunstâncias a interrupção da gravidez não estava indicada²².

c) Infecção neonatal

Na Dinamarca, um país com uma baixa prevalência da infecção, o rastreio neonatal é baseado unicamente na detecção de anticorpos IgM específicos do *T. gondii* avaliados a partir do cartão de Guthrie e permite identificar mais de 75% das crianças infectadas nascidas de mães não tratadas^{2, 23}. Esta estratégia pode ser a mais apropriada para países com baixa prevalência da infecção e é praticada também na Polónia e em algumas zonas dos Estados Unidos da América^{2, 10}.

A TC ocorre com uma incidência semelhante ou até maior à das doenças genéticas e metabólicas (por exemplo fenilcetonúria, hipotireoidismo congénito), para as quais o rastreio neonatal é mandatório em vários locais¹⁴.

O rastreio neonatal custa cerca de 1/10 do rastreio pré-natal, evita a inconveniência de testes repetidos e a administração prolongada de antibióticos durante a gravidez, bem como o risco associado à amniocentese e a interrupção da gravidez de fetos com baixo risco de doença³. Apesar do rastreio neonatal ser atractivo em termos económicos e por razões psicológicas, está provado que possui uma baixa sensibilidade, não é capaz de detectar quase metade das crianças afectadas². Para além disso, não há evidência de que o tratamento de crianças infectadas seja eficaz²⁻³.

Os anticorpos IgM e IgA não atravessam a placenta e constituem a base do serodiagnóstico da TC^{16, 24}. Os programas de rastreio neonatal para a TC são baseados na detecção de anticorpos IgM específicos para o *T.gondii* extraídos de amostras de sangue dos cartões de Guthrie¹⁶.

A presença de IgM ao nascimento constitui um marcador da infecção congénita. Estes anticorpos, contudo, só estão presentes em 40% dos recém-nascidos infectados cujas mães contraíram a infecção no primeiro e no segundo trimestres e em 70% dos recém-nascidos infectados cujas mães contraíram a infecção no terceiro trimestre. Sendo assim, a sua ausência não exclui a possibilidade de infecção⁹. São usadas várias técnicas para a determinação de IgM, o *Immunoglobulin M Immunosorbent Agglutination Assay* (ISAGA) é mais sensível do que o *Enzyme Immunoassay* (EIA) em definir infecção congénita¹⁹. Até os testes mais recentes para determinar os anticorpos IgM específicos por imunofluorometria não aumentaram a

sensibilidade, no entanto graças à sua rápida execução permitiram uma contribuição valiosa para o rastreio neonatal. A determinação de IgA não aumenta a sensibilidade do diagnóstico de infecção aguda no adulto, mas pode ser útil em alguns casos para o diagnóstico de TC⁹.

O diagnóstico de infecção congénita é difícil ao nascimento, sobretudo se os anticorpos IgM e IgA não estiverem presentes¹⁶. A presença de IgG ao nascimento tem pouca utilidade diagnóstica, já que os anticorpos maternos podem atravessar a placenta. É necessária uma monitorização mensal, considerando que os anticorpos IgG maternos diminuem aproximadamente para metade a cada 30 dias⁹. Alguns autores defendem que é preciso esperar 12 meses e observar se os anticorpos IgG persistem quando os anticorpos maternos já desapareceram. Se a criança tiver sido tratada com sulfadiazina e pirimetamina a confirmação serológica da infecção só pode ser feita com certeza após o segundo ano de vida, já que a antibioterapia pode suprimir a produção de anticorpos¹⁶.

A determinação da avididade para os anticorpos IgG específicos tem pouco valor no período pós-natal e nos primeiros meses de vida, já que a avididade é condicionada pela idade do recém-nascido, pela presença de IgG maternos e pela maturação lenta do sistema imune do recém-nascido⁹.

Buffolano et al enfatizaram o valor diagnóstico da avididade dos anticorpos IgG no período pós-natal em recém-nascidos cujas mães foram infectadas no segundo e no terceiro trimestre da gravidez. Concluíram que a presença de uma avididade baixa no recém-nascido pode ser considerada um marcador da seroconversão materna e como consequência, um indicador do risco de TC²⁵.

A utilização do *Western Blot* (WB) para os anticorpos IgG, através da comparação do padrão de anticorpos maternos com o da criança permite um diagnóstico pós-natal precoce, independentemente da altura em que a mãe adquiriu a infecção. Quando combinado com os meios de diagnóstico tradicionais, o WB tem uma maior sensibilidade²⁴.

Tratamento

Assim que se confirme uma infecção adquirida recentemente ou quando não se puder excluir a aquisição da infecção nas primeiras 18 semanas de gravidez ou pouco antes da concepção, está recomendado o tratamento materno com espiramicina. Se a infecção fetal for confirmada por um resultado positivo do PCR do LA às 18 semanas de gestação ou depois, está indicado o tratamento com pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico (se a grávida já estiver a receber espiramicina a recomendação é para mudar para esta combinação)^{5,26}.

Alguns estudos referem a diminuição da transmissão materno-fetal através do tratamento materno com espiramicina^{5,26}. Recentemente, a eficácia da espiramicina em prevenir a TC constitui um assunto controverso. Contudo, a administração de espiramicina deve ser mantida até que surjam evidências conclusivas^{3,5}. A espiramicina não atravessa a placenta, logo não está indicada para o tratamento da infecção fetal⁵.

A pirimetamina e a sulfadiazina são usadas para o tratamento da infecção fetal e, em alguns casos, com a esperança de prevenir a transmissão, sobretudo nas mulheres em que a amniocentese não pode ser realizada e cuja infecção foi adquirida depois das 18 semanas de gestação. A pirimetamina é um antagonista da síntese dos folatos, sendo assim, este fármaco deve ser usado em combinação com o ácido fólico^{3,5}.

Alguns estudos demonstraram que o tratamento pré-natal reduz a taxa e a severidade das sequelas em crianças nascidas de mães infectadas. Contudo, não está esclarecido se o tratamento pré-natal em mulheres infectadas reduz a transmissão vertical³.

Recentemente, foi realizada uma revisão sistemática para avaliar a eficácia do tratamento da TC. Os autores demonstraram uma fraca evidência para uma associação entre o tratamento precoce e a diminuição do risco de TC. Referiram também que a idade gestacional na altura da seroconversão estava fortemente associada com a transmissão materno-fetal e com o risco de lesões intracranianas, mas não com lesões oculares⁴.

Gras et al conduziram um estudo multicêntrico com o mesmo objectivo do anterior, determinar a eficácia do tratamento para as manifestações clínicas da TC. Demonstraram que quando o tratamento é iniciado até 4 semanas após a seroconversão reduz o risco de lesões

intracranianas comparado com a ausência de tratamento, mas não havia um efeito significativo quando o tratamento era iniciado após 4 semanas. Comparada com a espiramicina, a ausência de tratamento duplica o risco de lesões intracranianas, mas o risco não difere do tratamento com pirimetamina e sulfadiazina. Não havia uma relação consistente entre o tipo e a altura da iniciação do tratamento e o risco de lesões oculares²⁷.

Valentini et al realizaram um estudo com o objectivo de avaliar a eficácia e a segurança da espiramicina/cotrimoxazol na transmissão materno-fetal da TC. Os seus resultados parecem encorajar o uso desta combinação em mulheres que adquirem a infecção durante a gravidez²⁸.

Após confirmação da infecção fetal o tratamento pós-natal está indicado e consiste na administração de pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico ao recém-nascido e tem uma duração de 3 meses (Dinamarca) até 2 anos em alguns centros em França e Suécia¹⁶.

Apesar do tratamento pré-natal da TC ser usado há quase 30 anos em alguns países, um grande número de estudos tem vindo a questionar a sua eficácia, particularmente na transmissão materno-fetal do parasita²⁹. É necessária a realização de estudos randomizados controlados para se determinar a eficácia do tratamento, já que até à data, na grande maioria dos casos, a avaliação do tratamento pré-natal tem sido baseada em estudos observacionais¹⁶.

Perspectivas futuras

O desenvolvimento de uma vacina para a toxoplasmose pode prevenir a doença humana através da imunização dos humanos, bem como dos animais (a fonte da infecção). Tanto os parasitas atenuados como os antigénios imunogénicos são considerados agentes potenciais para a vacinação¹⁰. Toxovax® (estirpe viva atenuada S48) é a primeira vacina comercial usada para controlar a toxoplasmose em ovelhas grávidas, já é comercializada na Europa e na Nova Zelândia^{3, 10}. Esta vacina não é adequada para humanos devido ao seu custo e à possibilidade de transformação do parasita atenuado numa estirpe patogénica¹⁰.

A investigação tem sido concentrada no SAG1, um antigénio de superfície expresso nos taquizoítos, com o objectivo de induzir uma resposta imune protectora (sobretudo uma resposta T-helper), quando introduzida no hospedeiro com vários adjuvantes¹⁰.

Têm sido realizados vários estudos em modelos animais, como nos ratos^{11, 30}, com o objectivo de estudar a fisiopatologia da TC e sobretudo os mecanismos protectores contra a infecção. O papel protector da resposta imune Th1 e especialmente a produção de interferon-gama (IFN- γ), está bem documentado para a toxoplasmose adquirida³⁰⁻³¹. Contudo, este papel é menos claro para a protecção fetal (o IFN- γ pode ter efeitos deletérios para o feto)³⁰.

A esperança é de que estudos conduzidos em animais ajudem ao desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz para os humanos.

Conclusão

Os programas de intervenção para a prevenção, diagnóstico e tratamento devem ser adaptados de acordo com a área geográfica, prevalência da infecção e condições socio-económicas de cada país.

O diagnóstico precoce durante a gravidez é altamente desejável, permitindo a rápida intervenção nos casos de infecção, reduzindo, assim, a probabilidade de infecção fetal e consequentemente as lesões fetais.

No entanto, os estudos científicos existentes não promovem evidências claras do benefício para a saúde materna e infantil do rastreio serológico para a TC. Adicionalmente, o tratamento pré-natal das mulheres e o tratamento pós-natal das crianças não tem eficácia comprovada e acarreta problemas éticos e de adesão. Contudo, até surgirem novas evidências este deverá ser mantido.

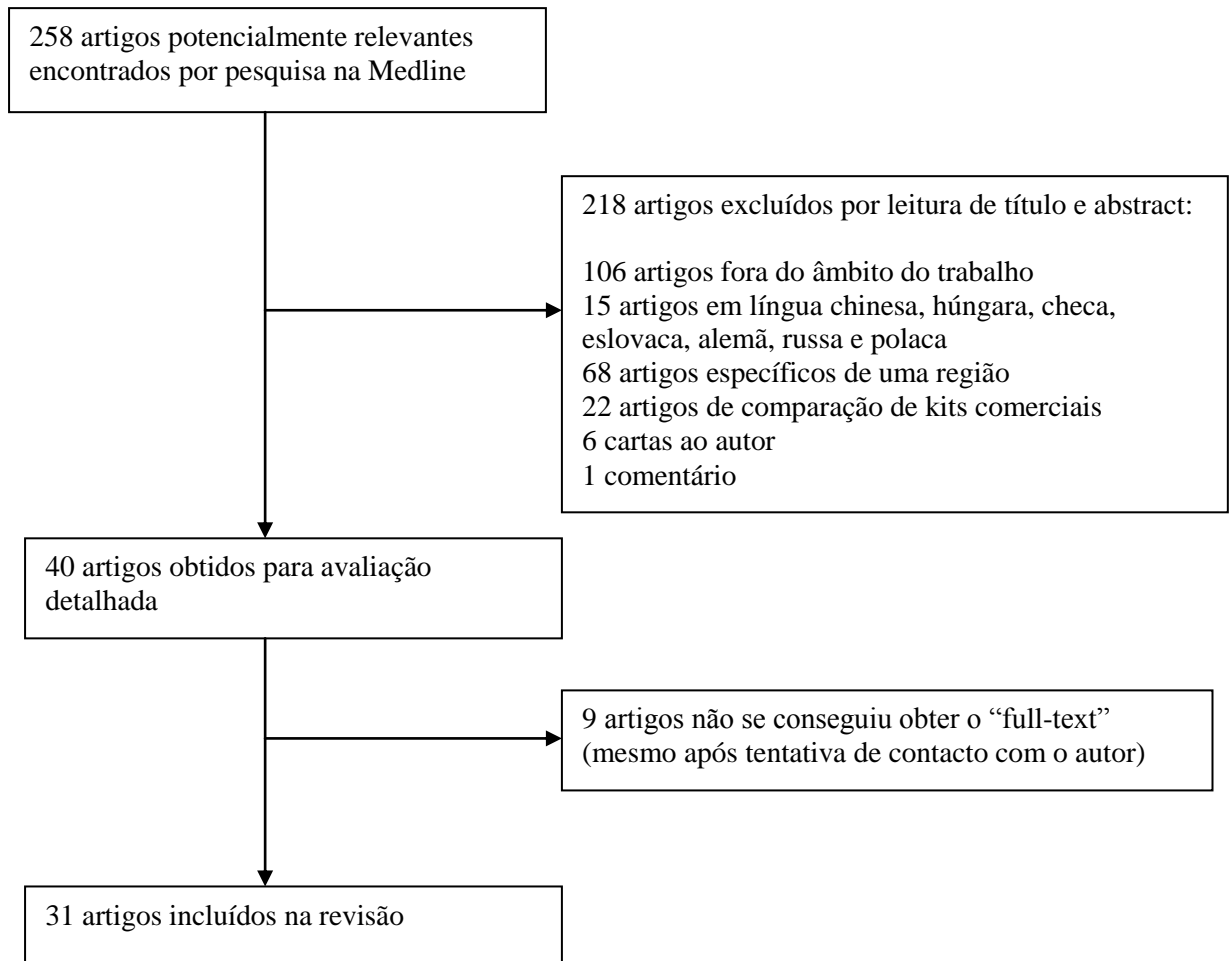
É necessária mais investigação para determinar quais são as mulheres que irão beneficiar do tratamento para a toxoplasmose e quais os testes de rastreio e tratamentos que serão mais eficazes.

Enquanto estão a ser feitas pesquisas para desenvolver uma vacina eficaz, a única forma de reduzir este problema de saúde pública é a prevenção primária, através da alteração dos comportamentos de risco.

Bibliografia

1. Meroni V, Genco F. Toxoplasmosis in pregnancy: evaluation of diagnostic methods. *Parassitologia*. 2008 Jun;50(1-2):51-3.
2. Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C, Spettoli D, Gori G, D'Amico R, et al. Prenatal education for congenital toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD006171.
3. Elsheikha HM. Congenital toxoplasmosis: priorities for further health promotion action. *Public Health*. 2008 Apr;122(4):335-53.
4. Thiebaut R, Leproust S, Chene G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007 Jan 13;369(9556):115-22.
5. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug 15;47(4):554-66.
6. Kravetz JD, Federman DG. Toxoplasmosis in pregnancy. *Am J Med*. 2005 Mar;118(3):212-6.
7. Gollub EL, Leroy V, Gilbert R, Chene G, Wallon M. Effectiveness of health education on *Toxoplasma*-related knowledge, behaviour, and risk of seroconversion in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 Feb;136(2):137-45.
8. Nimri L, Pelloux H, Elkhatib L. Detection of *Toxoplasma gondii* DNA and specific antibodies in high-risk pregnant women. *Am J Trop Med Hyg*. 2004 Dec;71(6):831-5.
9. Di Carlo P, Romano A, Schimmenti MG, Mazzola A, Titone L. Materno-fetal *Toxoplasma gondii* infection: critical review of available diagnostic methods. *Infez Med*. 2008 Mar;16(1):28-32.
10. Rorman E, Zamir CS, Rilkis I, Ben-David H. Congenital toxoplasmosis--prenatal aspects of *Toxoplasma gondii* infection. *Reprod Toxicol*. 2006 May;21(4):458-72.
11. Lopes FM, Goncalves DD, Mitsuka-Bregano R, Freire RL, Navarro IT. *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy. *Braz J Infect Dis*. 2007 Oct;11(5):496-506.
12. Menzies FM, Henriquez FL, Roberts CW. Immunological control of congenital toxoplasmosis in the murine model. *Immunol Lett*. 2008 Jan 29;115(2):83-9.
13. Many A, Koren G. Toxoplasmosis during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2006 Jan;52:29-30, 2.
14. Boyer KM, Holfels E, Roizen N, Swisher C, Mack D, Remington J, et al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Feb;192(2):564-71.
15. Sukthana Y. Toxoplasmosis: beyond animals to humans. *Trends Parasitol*. 2006 Mar;22(3):137-42.
16. Petersen E. Toxoplasmosis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007 Jun;12(3):214-23.
17. Flori P, Chene G, Varlet MN, Sung RT. [*Toxoplasma gondii* serology in pregnant woman: characteristics and pitfalls]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2009 Mar-Apr;67(2):125-33.
18. Lefevre-Pettazzoni M, Le Cam S, Wallon M, Peyron F. Delayed maturation of immunoglobulin G avidity: implication for the diagnosis of toxoplasmosis in pregnant women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006 Nov;25(11):687-93.
19. Sensini A. *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy: opportunities and pitfalls of serological diagnosis. *Clin Microbiol Infect*. 2006 Jun;12(6):504-12.
20. Khoshnood B, De Vigan C, Goffinet F, Leroy V. Prenatal screening and diagnosis of congenital toxoplasmosis: a review of safety issues and psychological consequences for women who undergo screening. *Prenat Diagn*. 2007 May;27(5):395-403.
21. Thalib L, Gras L, Romand S, Prusa A, Bessieres MH, Petersen E, et al. Prediction of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid. *BJOG*. 2005 May;112(5):567-74.
22. Berrebi A, Bardou M, Bessieres MH, Nowakowska D, Castagno R, Rolland M, et al. Outcome for children infected with congenital toxoplasmosis in the first trimester and with normal ultrasound findings: a study of 36 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007 Nov;135(1):53-7.

23. Reis MM, Tessaro MM, D'Azevedo PA. Toxoplasma-IgM and IgG-avidity in single samples from areas with a high infection rate can determine the risk of mother-to-child transmission. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2006 Mar-Apr;48(2):93-8.
24. Tridapalli E, Capretti M, Farneti G, Marangoni A, Cevenini R, Faldella G. Congenital toxoplasmosis: the importance of the western blot method to avoid unnecessary therapy in potentially infected newborns. *Acta Paediatr*. 2008 Sep;97(9):1298-300.
25. Buffolano W, Lappalainen M, Hedman L, Ciccimarra F, Del Pezzo M, Rescaldani R, et al. Delayed maturation of IgG avidity in congenital toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004 Nov;23(11):825-30.
26. Kieffer F, Thulliez P, Kassis M, Rigourd V, Magny JF. [Prenatal treatment for congenital toxoplasmosis]. *Arch Pediatr*. 2009 Jun;16(6):885-7.
27. 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 Dec;94(12):1721-31.
28. Valentini P, Annunziata ML, Angelone DF, Masini L, De Santis M, Testa A, et al. Role of spiramycin/cotrimoxazole association in the mother-to-child transmission of toxoplasmosis infection in pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009 Mar;28(3):297-300.
29. Thiebaut R, Leroy V, Alioum A, Binquet C, Poizat G, Salmi LR, et al. Biases in observational studies of the effect of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 Jan 1;124(1):3-9.
30. Pfaff AW, Abou-Bacar A, Letscher-Bru V, Villard O, Senegas A, Mousli M, et al. Cellular and molecular physiopathology of congenital toxoplasmosis: the dual role of IFN-gamma. *Parasitology*. 2007;134(Pt 13):1895-902.
31. Prigione I, Chiesa S, Taverna P, Ceccarelli R, Frulio R, Morandi F, et al. T cell mediated immune responses to *Toxoplasma gondii* in pregnant women with primary toxoplasmosis. *Microbes Infect*. 2006 Feb;8(2):552-60.

Anexos**Figura 1** – Organigrama do processo de selecção dos artigos.

Quadro I - Medidas de prevenção primária da toxoplasmose.

Medidas preventivas
<ul style="list-style-type: none">• Comer a carne sempre bem passada (67°C)^{5, 11, 13}• Congelar a carne a pelo menos – 20°C^{5, 11}• Evitar levar as mãos aos olhos ou à boca quando se prepara a carne crua⁵• Lavar sempre as mãos cuidadosamente após o manuseamento de carne crua^{5, 11}• Lavar sempre as superfícies e os utensílios de cozinha que estiveram em contacto com carne crua, usando luvas^{5, 11, 13}• Lavar sempre a fruta e os vegetais antes da sua ingestão^{5, 11, 13}• Evitar beber água potencialmente infectada com oócitos⁵• Usar luvas no manuseamento da liteira dos gatos e na jardinagem (quando estas actividades não puderem ser evitadas)^{5, 11, 13}• Usar água a ferver para desinfectar a liteira dos gatos⁵

Quadro II - Interpretação dos resultados dos testes serológicos em grávidas^{5, 11, 17, 19}.

Padrão serológico	Interpretação	Cuidados/Atitudes
IgG -, IgM -	Não imune. Risco de TC só se a mulher adquirir a infecção durante a gravidez.	Aconselhamento sobre hábitos alimentares e de higiene, de forma a evitar a exposição ao <i>T.gondii</i> . Follow-up mensal.
IgG +, IgM -	< 18 semanas – infecção adquirida antes da gravidez. Não há risco de TC. > 18 semanas – é difícil estabelecer se a infecção ocorreu antes ou durante a gravidez	Tentar obter resultados de testes serológicos anteriores, incluindo pré-concepcionais.
IgG -, IgM +	Seroconversão? – infecção adquirida durante a gravidez, o feto está em risco de TC. Falsos +? – não há risco de TC.	Repetir IgG/IgM em 1-3 semanas. Testes de confirmação do IgM em laboratórios de referência. IgG + / IgM + : o tratamento deve ser iniciado. PCR às 18 semanas. Ecografia fetal. IgG - / IgM - : seguimento = IgG - / IgM -.
IgG +, IgM +	Infecção aguda? – Feto em risco de TC. Infecção crónica? – Feto não está em risco de TC. Equívoco?	Fazer testes de confirmação em laboratórios de referência (nas 3 situações): IgM, IgG, IgA, IgE, aglutinação diferencial e avidéz RTS consistentes com uma infecção adquirida recentemente. Não se pode descartar a hipótese de ter adquirido a infecção durante a gravidez. Tratamento deve ser iniciado. PCR do LA, Ecografia mensal. RTS consistentes com uma infecção adquirida antes da gravidez. Não é necessário iniciar tratamento, nem fazer PCR do LA, nem ecografias mensais. RTS não podem excluir uma infecção adquirida recentemente. É necessário uma amostra anterior ou subsequente (3-4 semanas depois). A interpretação final é feita de acordo com os resultados.

LA – líquido amniótico; RTS – resultados dos testes serológicos; TC – toxoplasmose congénita