

JULIANA HORSCHUTZ STELLA

**RASTREAMENTO PRÉ-NATAL PARA TOXOPLASMOSE NA
REDE BÁSICA DE SAÚDE EM CAMPINAS - PREVALÊNCIA DOS
DIFERENTES PERFIS SOROLÓGICOS E COMPARAÇÃO DA
ROTINA VIGENTE COM UMA NOVA PROPOSTA**

Dissertação de Mestrado

ORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. ELIANA AMARAL

**UNICAMP
2004**

JULIANA HORSCHUTZ STELLA

**RASTREAMENTO PRÉ-NATAL PARA TOXOPLASMOSE NA
REDE BÁSICA DE SAÚDE EM CAMPINAS - PREVALÊNCIA DOS
DIFERENTES PERFIS SOROLÓGICOS E COMPARAÇÃO DA
ROTINA VIGENTE COM UMA NOVA PROPOSTA**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de
Mestre em Tocoginecologia, área de
Tocoginecologia

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. ELIANA AMARAL

**UNICAMP
2004**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

St39r Stella, Juliana Horschutz
Rastreamento pré-natal para toxoplasmose na rede básica de saúde em Campinas – prevalência dos diferentes perfis sorológicos e comparação da rotina vigente com uma nova proposta. / Juliana Horschutz Stella. Campinas, SP : [s.n.], 2004.

Orientador : Eliana Amaral
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Diagnóstico pré-natal. 2. Sorologia-técnica.
3. Imunoglobulina M. 4. Custos. I. Eliana Amaral.
II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: JULIANA HORSCHUTZ STELLA

Orientadora: Prof^a. Dr^a. ELIANA AMARAL

Membros:

1.

2.

3.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data:14/09/2004

Dedico este trabalho...

*À Prof^a. Dr^a Eliana Amaral,
pela dedicação, paciência e sabedoria indispensáveis
para a realização e conclusão do trabalho.*

*Ao meu irmão Jurandir (in memoriam),
que pela sua perseverança e amor,
foi exemplo de bom irmão e amigo.*

*Ao meu filho Guilherme,
para quem dedico meu amor.*

Agradecimentos

À Profª Drª Eliana Amaral, minha orientadora, por me guiar e oferecer os meios para tornar possível a minha dissertação de mestrado, disponibilizando seu tempo e conhecimento sem restrições,

À Profª Drª Helaine M. B. P. M Milanez pela dedicação e seu grande empenho nas discussões clínicas que foram de grande valor para este trabalho,

À Drª Regina, chefe do Laboratório Municipal de Campinas, por disponibilizar os dados epidemiológicos e pelas orientações técnicas,

Ao Prof. Dr. Cláudio Lúcio Rossi, responsável pelo Laboratório de Imunologia-HC-UNICAMP, pelas orientações e o apoio para a realização da tese,

A Carlos Roberto Carducci, diretor do Serviço de Finanças e Orçamento do CAISM-UNICAMP, pelas informações em relação aos aspectos financeiros e auxílio para os cálculos dos custos,

À biomédica Mariúza Terezinha dos Santos, supervisora do Laboratório de Imunologia Clínica-HC-UNICAMP, pelas orientações sobre técnicas sorológicas,

À enfermeira Zoraide Gregório, pela atenção e apoio durante a minha participação no Ambulatório de Infecções Congênitas-CAISM.

Sumário

<i>Símbolos, Siglas e Abreviaturas</i>	<i>vii</i>
<i>Resumo</i>	<i>viii</i>
<i>Summary</i>	<i>x</i>
<i>1. Introdução</i>	<i>12</i>
<i>2. Objetivos</i>	<i>30</i>
2.1. Objetivo geral	30
2.2. Objetivos específicos	30
<i>3. Sujeitos e Métodos</i>	<i>32</i>
3.1. Desenho do estudo	32
3.2. Tamanho amostral	32
3.3. Seleção das amostras.....	32
3.4. Variáveis e conceitos	33
3.5. Técnicas, testes e exames.....	34
3.6. Coleta de dados	35
3.7. Processamento e Análise de Dados	36
<i>4. Resultados</i>	<i>37</i>
4.1. Prevalências.....	37
4.2. Custos	43
4.2.1. Custos dos procedimentos e terapia antiparasitária.....	43
4.2.2. Custos para a Prefeitura Municipal de Campinas.....	45
4.2.3. Custos para o serviço de referência	52
<i>5. Discussão</i>	<i>54</i>
<i>6. Conclusões</i>	<i>67</i>
<i>7. Referências Bibliográficas</i>	<i>69</i>
<i>8. Bibliografia de Normatizações</i>	<i>80</i>
<i>9. Anexos</i>	<i>81</i>
9.1. Anexo 1 – Ficha de coleta de dados.....	81
9.2. Anexo 2 - Mapas	82

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
ICV	Índice de Condição de Vida
CS	Centro de Saúde
DL	Distrito de Saúde-Leste
DN	Distrito de Saúde-Norte
DNO	Distrito de Saúde-Noroeste
DS	Distrito de Saúde-Sul
DSO	Distrito de Saúde-Sudoeste
IFI	Imunofluorescência indireta
IgA	Imunoglobulina A antitoxoplasma
IgG	Imunoglobulina G antitoxoplasma
IgM	Imunoglobulina M antitoxoplasma
LA	Líquido amniótico
MEIA	Ensaio imunoenzimático por micropartículas
N	Número descritivo do tamanho da amostra
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PNE	Pré-Natal Especializado
SUS	Sistema Único de Saúde
UI/ml	Unidade internacional por mililitro

Resumo

A toxoplasmose adquirida durante a gestação, de curso benigno em pacientes imunocompetentes e assintomática em 85% dos casos, pode ser transmitida para o feto e resultar em infecção congênita. Embora a grande maioria dos recém-nascidos não apresente sintomas e/ou sinais clínicos, pode evoluir para seqüelas na infância e vida adulta, sendo que a coriorretinite é a lesão mais freqüente. A terapia antenatal reduz a gravidade da doença congênita. Como a primoinfecção materna é predominantemente assintomática, o diagnóstico exige triagem sorológica. As clássicas reações sorológicas foram substituídas por técnicas imunoenzimáticas automatizadas extremamente sensíveis que detectam a IgM residual, tornando a identificação desta imunoglobulina um pobre indicador de infecção recente. Por outro lado, o conhecimento da soroprevalência populacional é essencial para a discussão de programas preventivos da infecção aguda materna e da toxoplasmose congênita. Assim, foram revistos os resultados sorológicos de amostras sanguíneas de rotina pré-natal colhidas nos Centros de Saúde do Município de Campinas entre 01 de março a 31 de maio de 2001. A técnica utilizada pelo Laboratório Municipal para

triagem foi a imunoenzimática automatizada MEIA-AxSYM® (Abbott). O tamanho amostral calculado foi de 1.866 amostras, utilizando prevalência de IgM positiva de 1,8%, fixando em 0,6% a diferença em pontos percentuais entre as proporções amostral e populacional e $\alpha=0,05$. Em 2.199 amostras sangüíneas, o perfil sorológico de imunidade foi observado em 56,1% (IC95% = 54-58,2%), sendo outras 39,2% (IC95%=37,2-41,2) compatíveis com suscetibilidade, 2,5% (IC95% = 1,9-3,2) de "possível" infecção aguda, restando 2,2% (IC95% = 1,3-2,4) de sorologias "duvidosas". Os diferentes perfis sorológicos foram similarmente distribuídos entre os cinco distritos de saúde de Campinas. Concluiu-se que a alta prevalência de soropositividade para toxoplasmose entre as gestantes em acompanhamento pré-natal na rede municipal de saúde de Campinas sugere um elevado risco de soroconversão (toxoplasmose aguda) na gestação. A comparação de custos diretos estimados mostrou que uma nova proposta de conduta diagnóstica permitiria uma economia de 51% para os gestores municipais de saúde e de 79,5% para o serviço de referência. O acompanhamento sorológico trimestral das gestantes suscetíveis e o emprego do teste de avidéz de anticorpos na primeira amostra sangüínea coletada nos Centros de Saúde para as gestantes com "possível" infecção aguda, melhorariam a performance para detecção dos fetos acometidos congenitamente.

Summary

Toxoplasmosis acquired during pregnancy, a benign and asymptomatic disease in 85% of patients, it can cause congenital infection. In the majority of these cases there are no signs or symptoms, sequelae can appear later during infancy and adulthood, having chorioretinitis as the most frequent finding. The antenatal therapy is able to reduce severity and congenital disease. As acute infection is mainly asymptomatic, the diagnosis is based on serological screening. Recently, classic serological tests were replaced by automated immunoenzyme tests which are highly sensitive, detecting residual IgM, now a poor indicator for acute infection. Knowing seroprevalence in pregnant women is essential to discuss prevention programmes on acute and congenital infection. We reviewed serum samples from pregnant women, taken for antenatal routine screening at the Primary Health Centers in Campinas from March 1st to May 31st. All tests were performed at the Municipal Laboratory, using MEIA-AxSYM® (Abbott). Taking the results found, estimates costs for the routine performed in 2001, with no attempt to date maternal infection and provide follow up to susceptible women, were compared to a new proposal based on updated

literature, including IgG avidity tests. The sample size (N= 1886) was calculated based in 1.8% IgM prevalence, with a 0.6 percent difference between sample and population prevalence, and $\alpha=0.05$. Serological profile according to immunity (IgG reagent) was observed in 56,1% (CI95%=54.0-58.2%), with 39,2% (CI95%=37.2-41.2%) susceptible samples (non-reagent IgG and IgM), 2.5% (CI95%=1.9-3.2%) with possible infection, and an extra 2.2% (CI95%=1.3-2.1%) undefined. The serological profile was similar comparing the five health districts, despite expected socio-economic differences in their population. Comparing estimated direct costs, the laboratory and treatment routine being proposed allow for a 51% reduction for the municipal health system, mainly due to exclusion of IgM test screening in the first sample, spiramicin use, and PCR in amniotic fluid to evaluate fetal infection. For the reference unit, the cost expected reduction was 79.5%. The high toxoplasmosis prevalence among pregnant women in public antenatal care in Campinas indicates a high risk for seroconversion (acute infection).

1. Introdução

A toxoplasmose é uma infecção causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, de curso benigno em indivíduos imunocompetentes (ROOS et al., 1993; JEFFREY et al., 2001). Foi primeiramente descrita por Nicolle e Manceux em 1908, na Tunísia, e conhecida inicialmente como *Leishmania gondii*; posteriormente foi denominada de *Toxoplasma gondi* devido ao seu aspecto morfológico. Em 1908, SPLENDORE¹ isola o protozoário em coelho e descreve a infecção em animais. Em 1923, JANKU é o primeiro a relatar a doença em humanos, identificando cistos do parasita na retina de criança com hidrocefalia e microftalmia. Em 1928, LEVADITI relaciona a hidrocefalia congênita como decorrente da infecção toxoplásmica.

Embora 85% das crianças infectadas congenitamente sejam assintomáticas ao nascer, há um risco considerável do desenvolvimento de sintomas na infância e vida adulta, se não tratadas (FOULON et al., 1999b; NAESSENS et al.,

¹ SPLENDORE, 1908 apud REMINGTON, J. S.; MCLEOD, R.; DESMONTS, G. Toxoplasmosis. In: REMINGTON J. S.; KLEIN J. O. **Infectious diseases of the fetus and newborn infant.** 4th, Philadelphia, Pennsylvania: Ed. W.B. Saunders Company; 1995. p.141-267.

1999). Graves manifestações como hidrocefalia, calcificações cerebrais e retardo mental podem aparecer nos primeiros anos de vida. A coriorretinite e outras lesões oftalmológicas são os sinais mais freqüentes e manifestam-se tardiamente (DUNN et al., 1999; SÁFADI et al., 2003). Estima-se que 20% a 80% dos fetos acometidos desenvolverão tais complicações, a maioria nos primeiros dois anos de vida (GILBERT e STANFORD, 2000).

Em estudo de AMBROISE-THOMAS et al. (2001) que avaliou o seguimento clínico de crianças com toxoplasmose congênita no primeiro ano de vida, 19% tiveram diagnóstico de coriorretinite, 16% apresentaram calcificações cerebrais, 8% das crianças apresentaram microcefalia e, em 5% casos, ocorreu o desenvolvimento de convulsões e retardo neuropsicomotor. Em estudo de SÁFADI et al. (2003), com seguimento clínico-laboratorial por cinco anos de crianças encaminhadas com diagnóstico de toxoplasmose congênita, a incidência de coriorretinite foi de 95% e as calcificações cerebrais ocorreram em 77% das crianças. As alterações oftalmológicas como estrabismo, nistagmo e microftalmia estiveram presentes em, respectivamente, 49%, 47% e 9,3% das crianças.

A avaliação cuidadosa dos recém-nascidos infectados congenitamente pode detectar sintomas e/ou sinais clínicos da infecção que não seriam diagnosticados no período neonatal. Em estudo de PAUL et al. (2000), 86% dos neonatos com infecção toxoplásmica foram inicialmente avaliados como assintomáticos e a avaliação cuidadosa mostrou anormalidades neurológicas e/ou oculares em 40% dos casos. A prevalência de sinais clínicos de toxoplasmose congênita foi de 33% e excede a de outros estudos, indicando que 80% a 85% são

assintomáticas ao nascimento. Em estudo de SÁFADI et al. (2003), a incidência de calcificações cerebrais elevou-se de 16% para 77% quando a radiografia simples foi substituída pela tomografia computadorizada. No entanto, a avaliação clínica rotineira e os exames de complementação diagnóstica disponíveis nos centros terciários brasileiros não têm sido suficientes para melhorar a performance do diagnóstico precoce.

A idade gestacional precoce no momento do diagnóstico da infecção toxoplásmica materna é o principal fator determinante das taxas de transmissão e de gravidade da infecção congênita (BRÉZIN et al., 1993; FOULON et al., 1999a). Em mulheres infectadas previamente à gestação (infecção crônica), a toxoplasmose congênita é extremamente rara, ocorrendo quando há comprometimento imunológico, como nas usuárias de drogas imunossupressoras ou pacientes portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (MONTROYA, 2002). Em estudo de DUNN et al. (1999), que avaliou gestantes com infecção aguda detectada pela soroconversão, a taxa média de infecção fetal foi de 29%, variando de 6% com 13 semanas e 72% com 36 semanas. Tais taxas foram semelhantes ao estudo de PELLOUX et al. (2002) que, correlacionando a taxa de infecção congênita e idade gestacional no diagnóstico de infecção materna, observou a taxa de transmissão inferior a 5% quando a soroconversão materna ocorreu no primeiro trimestre, em torno de 30% no segundo trimestre, acima de 50% após a 30ª semana e superior a 80% no final da gestação.

Quando avaliados o desenvolvimento e gravidade dos sinais clínicos da toxoplasmose congênita, ao contrário da taxa de transmissão materno-fetal que

aumenta com a idade gestacional, as lesões precoces e de maior gravidade (hidrocefalia, microcalcificações cerebrais e lesões coriorretinianas) ocorrem nos fetos que são acometidos em fases iniciais da gestação (FOULON et al., 1999b). O risco de sinais clínicos foi de 61% quando a soroconversão materna ocorreu nas primeiras 13 semanas, 25% em torno da 26ª semana e caiu para 9% nas 36 semanas de gestação. Para fins de aconselhamento das gestantes com infecção aguda toxoplásmica, a informação sobre o risco de sinais clínicos da infecção congênita é mais importante do que o risco da transmissão fetal em si. Tal risco atingiu o máximo (em torno de 10%) quando a infecção materna ocorreu entre 24 e 30 semanas de gestação (DUNN et al., 1999).

Assim, as infecções congênitas inaparentes geralmente ocorrem quando o feto é acometido no terceiro trimestre e são decorrentes da maturação progressiva do sistema imunológico fetal. Entretanto, a toxoplasmose assintomática pode ser reativada tardiamente, manifestando-se por crises neurológicas (crises convulsivas) e alterações retinianas uni ou bilaterais. Observaram-se testes sorológicos positivos para toxoplasmose em 20% das crianças com suspeita de anormalidades congênitas cerebrais, comparadas com 3% de crianças saudáveis. As maiores taxas foram encontradas em crianças com retardo mental (24%) e epilepsia (21%), ambas de ocorrência tardia, entre quatro e seis anos de idade (THORP, 1993).

O impacto do tratamento antiparasitário antenatal na taxa de transmissão materno-fetal foi avaliado em estudo clássico de DESMONTS e COUVREUR (1984) que demonstrou redução aproximada de 50% no número de infecções

congênitas. Embora estudos mais recentes tenham concluído que a terapia antiparasitária na gestação não diminui a taxa de transmissão materno-fetal (FOULON et al., 1999b; GILBERT e GRAS, 2003), foi observada uma redução na gravidade das lesões decorrentes da toxoplasmose congênita (METS et al., 1996; COUVREUR, 1999; DUNN et al., 1999; FOULON et al., 1999b; GRAS et al., 2001; THULLIEZ, 2001). Segundo FOULON et al. (1999b), as seqüelas foram observadas em 28% das crianças cujas mães não receberam tratamento pré-natal, enquanto que nas gestantes tratadas no período pré-natal, apenas 10% das crianças apresentaram seqüelas, sendo a mais freqüente a coriorretinite.

Revisão recente utilizando metanálise concluiu pela impossibilidade de afirmar se a terapia gestacional é ou não útil na redução da taxa ou gravidade da doença congênita, sugerindo que triagem e tratamento pré-natal só devam ser introduzidos em países onde não são rotineiros, sob o contexto de ensaio clínico controlado (PEYRON et al., 2003; THIÉBAUT et al., 2003). Não há estudos randomizados sobre a eficácia do tratamento durante o período gestacional. Além da questão ética de se optar por não instituir o tratamento antenatal em gestantes infectadas agudamente e que poderiam apresentar potenciais benefícios para o conceito baseado em dados da literatura disponível, seriam necessários grande casuística e acompanhamento de longo prazo para avaliar o impacto do tratamento. A avaliação da efetividade da terapia antenatal inserida em conduta assistencial bem estabelecida, fora de um contexto de estudo clínico randomizado, traz inúmeros vieses como a seleção dos pacientes estudados, opção por protocolos terapêuticos específicos, além de ausência de controle do intervalo

entre o diagnóstico materno e o início da terapia antiparasitária. Os estudos referidos na literatura foram realizados em populações que se submeteram à triagem e tratamento rotineiros, o que, por outro lado, reduz o poder estatístico para observar diferenças entre os grupos, visto que o grupo-controle de gestantes não tratadas fica bastante refeito (ESKILD e MAGNUS 2001; GILBERT et al., 2001; GRAS et al., 2001).

Assim que uma gestante não imunizada ingere cistos ou oocistos de *T. gondii*, uma fase de disseminação sangüínea (os taquizoítas, a forma virulenta do toxoplasma) acontece antes do estabelecimento da imunidade. É nessa fase de parasitemia que a passagem transplacentária pode acontecer e determinar a infecção fetal, sendo que a intensidade das lesões varia em função da maturidade ou não do sistema imunológico fetal e do tratamento antenatal. Com o aparecimento da imunidade, principalmente a celular, ocorre o encistamento do parasita e sua persistência nos tecidos do hospedeiro, em especial nos sistemas nervoso central e muscular. A imunidade humoral na infecção toxoplásmica tem papel discutível e modesto. A transmissão materno-fetal não é imediata, visto que é precedida pela invasão da placenta e o risco de passagem depende da idade gestacional no momento da infecção materna (REMINGTON et al., 1995).

Os meios de contaminação humana pelo *Toxoplasma gondii* são o contato direto com gatos, o contato com fezes de gatos através do manuseio de solo (jardinagem) ou a ingestão de alimentos contaminados como legumes e verduras, e a ingestão de carne mal cozida ou crua contendo os cistos (formas resistentes no

hospedeiro intermediário). Portanto, os hábitos higiênico-alimentares e culturais da população são fatores determinantes do risco de infecção toxoplásmica (COOK et al., 2000). Na França, os alimentos mal lavados ou com cozimento inadequado foram as formas mais freqüentes de contaminação (PELLOUX et al., 2002), enquanto que na população americana o principal fator foi a exposição a gatos (MCAULEY et al. 1994).

No Brasil, estudos epidemiológicos não são uniformes quanto aos fatores de risco para infecção toxoplásmica. Embora VARELLA et al. (2003) tenham estimado que 30% a 63% das infecções toxoplásmicas ocorriam pela ingestão de carnes mal preparadas, a exposição a gatos foi o fator predisponente mais importante em outros levantamentos, responsável por aproximadamente 40% das infecções (DINIZ, 1984; SÁFADI et al., 2003). Os baixos níveis socioeconômico e educacional estão diretamente relacionados à soropositividade materna (BAHIA-OLIVEIRA et al, 2001; VARELLA et al., 2003). As gestantes atendidas em rede pública de saúde apresentam soropositividade maior em relação a gestantes acompanhadas no setor privado, 51,6% *versus* 41,9% (SEGUNDO et al., 2004). É importante salientar o elevado índice de infecções em que o fator de risco não é identificável, cerca de 42% de acordo com SÁFADI et al., (2003).

A soroprevalência para toxoplasmose, importante determinante da doença congênita, é variável nos diferentes países. Aqueles com alta soroprevalência de toxoplasmose são considerados de alto risco para infecção congênita porque quanto maior a prevalência, maior é o risco de soroconversão entre as gestantes suscetíveis e, conseqüentemente, o número de recém-nascidos acometidos é elevado.

Na França, a imunidade para a infecção toxoplásmica é elevada e está presente em 50% a 60% da população (PELLOUX et al., 2002; PRATLONG, 2002) e estudos disponíveis estimam que a taxa de primoinfecções seja de 4 a 16/1000 gestantes suscetíveis, alcançando a cifra de 6000 a 7000 casos/ano (AMBROISE-THOMAS et al., 2001). Por outro lado, em países como Suécia, com baixa taxa de soropositividade (10,9% da população), o risco de soroconversão na gestação cai para 1,7/1000 (JENUM et al., 1998).

Em estudo de soroprevalência em Buenos Aires com 3049 gestantes, 41,1% eram susceptíveis à infecção toxoplásmica e no grupo de soropositivas para IgG, 8,5% apresentaram altas titulações (título maior ou igual a 1:1024). Nesse grupo, 36% eram reagentes para IgM pela técnica Elisa. Com base nas gestantes que apresentaram incremento significativo de IgG-I.F.I e positividade para IgM-Elisa, foi estimada a taxa de infecção aguda materna de 1:1500 suscetíveis (FUENTE et al., 1997).

A soroprevalência para toxoplasmose entre as gestantes brasileiras não apresenta distribuição uniforme e varia de 50% a 80%. As maiores taxas, em torno de 70%, são encontradas em áreas endêmicas da região Sul (REICHE et al., 2000; SPALDING et al., 2003; VARELLA et al., 2003). Em estudo de VAZ et al. (1990) com gestantes atendidas no serviço público da região metropolitana de São Paulo, a soroprevalência foi de 67,6%.

Em países como a Áustria e França, que apresentam elevadas taxas de infecção toxoplásmica e programas rígidos de acompanhamento pré-natal,

observou-se que a soroprevalência nas gestantes tem declinado ao longo de décadas (COUVREUR, 1999; JEFFREY et al., 2001). Porém, a falta de estudos comparando populações similares com e sem triagem rotineira impossibilita determinar o real impacto dos programas de rastreamento da toxoplasmose sobre a prevalência da infecção, restando as evidências de estudos tipo antes e depois.

Como apenas 5% das gestantes com toxoplasmose aguda são sintomáticas, o diagnóstico da toxoplasmose aguda é feito pela demonstração do aparecimento de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* no soro das gestantes durante a rotina de pré-natal (DUNN et al., 1999). O entendimento do risco das infecções materna e congênita depende da compreensão da dinâmica de aparecimento dos anticorpos e sua variação com a técnica sorológica utilizada. Sabe-se que os anticorpos IgG normalmente aparecem uma a duas semanas após a infecção, atingem pico dentro de um a dois meses e em seguida apresentam um declínio, permanecendo definitivamente presentes e atestando imunidade adquirida. A presença de IgG indica que ocorreu a infecção, mas o título ou grau de reatividade não indica se a infecção foi tardia ou recente. O aparecimento dos anticorpos IgM é mais precoce e seu declínio é mais rápido do que a IgG. Para a detecção destas imunoglobulinas são empregadas várias técnicas como a imunofluorescência indireta, teste imunoenzimático, teste de aglutinação direta, reação de Sabin Feldman.

A partir de meados dos anos 90, o uso de técnicas imunoenzimáticas, imunofluorimétricas e de quimioluminescência em ensaios automatizados, de baixo custo e extremamente sensíveis com capacidade de detectar quantidades diminutas de IgM específicos após longo tempo do episódio agudo, trouxe uma

dificuldade extra ao rastreamento sorológico (WONG e REMINGTON, 1994; PELLOUX et al., 1998). São denominados IgM residual e não apresentam significado clínico (LESER et al., 2003), indicando que a positividade para a IgM não é marcador de infecção aguda.

Devido à elevada sensibilidade dos ensaios sorológicos automatizados, a soropositividade para IgM é freqüente em mulheres submetidas a programas de triagem sorológica pré-natal para toxoplasmose (FOULON et al., 1999a), assim como a sua persistência durante todo o período gestacional, não apresentando correlação com infecção aguda. A taxa de soropositividade para a IgM em gestantes atendidas na rede pública de saúde foi variável nas diferentes regiões brasileiras, sendo que esta taxa variou de 1,2% a 3% (VAZ et al., 1990; REICHE et al., 2000; PEDREIRA et al., 2001). Entretanto, não foram realizados ensaios sorológicos complementares para determinar que percentual de IgM correspondia à infecção recente.

Estudos demonstram que grande número dos casos inicialmente diagnosticados como infecção aguda pela soropositividade de IgM são posteriormente caracterizados como infecção pregressa. Em estudo de LIESENFELD et al. (2001a), somente 40% das gestantes com IgM reagente por técnica imunoenzimática eram infecção aguda, confirmada com a realização de testes de complementação diagnóstica.

A persistência de positividade para IgM e sua correlação com infecção toxoplásmica foi avaliada por estudo de LAPPALAINEN et al. (1993), na qual a

positividade para IgM pela técnica Elisa-imunocaptura ocorreu em 7,1% das gestantes IgG reagente, sendo que 91% apresentavam persistência de IgM em amostra obtida no terceiro trimestre. A avaliação adicional pelo ensaio *immunoblotting* mostrou que somente 16% das IgM (+) na primeira amostra eram específicas para proteínas toxoplásmicas. Em levantamento realizado por SPALDING et al. (2003), 80% das gestantes IgM (+) apresentaram persistência desta imunoglobulina durante todo período gestacional, não sendo marcador de infecção aguda, já que 52% tiveram este diagnóstico descartado quando submetidas a exames complementares.

O ensaio imunoenzimático por micropartículas (MEIA) TOXO-IgM e IgG é uma técnica automatizada que, comparada aos outros testes, apresenta baixo custo e rápida realização, sendo escolhida para rastreamento antenatal em muitos serviços (GOUBET et al., 1999; PEDREIRA et al., 2001). No entanto, em estudo de WILSON et al., (1997) para avaliar o desempenho de diferentes ensaios sorológicos para toxoplasmose, observou-se que a técnica MEIA-AxSYM® IgM apresenta a menor especificidade quando comparada a outras técnicas (84,2% versus 98,6% com técnica VIDAS®-IgM e 96,8% com Platelia-IgM). O ensaio VIDAS®-Toxo IgM apresentou 1,4% de falsos-positivos e 0,9% de valores "zona cinza", somando apenas 2,3% que necessitariam de testes complementares para definição diagnóstica. Em relação ao AxSYM®-MEIA IgM, foram estimadas as taxas de 15,8% de falsos-positivos e 7,7% de resultados "zona cinza", indicando que 23,5% necessitariam de outros testes para definir o diagnóstico.

A maioria de falsos-positivos concentrou-se no grupo com IgG reagente, mas reações falso-positivas também ocorreram em pacientes sem detecção de IgG.

O rastreamento sorológico para detectar infecção materna e o acompanhamento das gestantes suscetíveis é realizado em vários países como França e Bélgica (LANGER et al., 1999), permitindo o diagnóstico sorológico definitivo de infecção aguda que é feito somente se amostras séricas seriadas demonstrarem soroconversão ou através do aumento significativo nos títulos, mais freqüentemente de IgG (LIESENFELD et al., 2001^a).

No entanto, em países como Brasil (LESER et al., 1999), Estados Unidos (MONTROYA et al., 2002) e Finlândia (LAPPALAINEN et al., 1993), que não dispõem de um programa de acompanhamento sorológico seriado para toxoplasmose no pré-natal, o rastreamento da infecção toxoplásmica é feito através da pesquisa de IgM e IgG em uma única amostra sanguínea solicitada na primeira consulta de pré-natal. Principalmente em países de baixa prevalência de toxoplasmose aguda na gestação, o valor preditivo da detecção de IgM com técnicas sensíveis é muito baixo tendo-se em conta que a IgM pode persistir por meses a anos após a infecção primária (LAPPALAINEN et al., 1993; PUJOL-RIQUÉ et al., 2000).

Estudos demonstram que a taxa de gestantes soronegativas na primeira avaliação pré-natal e que se submetem à repetição sorológica para detectar soroconversão é baixa (FUENTE et al., 1997; PEDREIRA et al., 2001). Excetuando a soroconversão (aparição de anticorpos em uma mulher previamente soronegativa), a avaliação de uma segunda amostra coletada em intervalo de três a quatro

semanas, com a observação de modificação significativa dos títulos, é a proposta que apresenta melhor poder discriminatório quando os resultados na sorologia inicial são duvidosos (WILSON et al., 1997; PUJOL-RIQUÉ et al., 2000; MONTOYA, 2002).

No entanto, quando somente a amostra inicial IgM positiva é disponível, a avaliação adicional com o emprego de diferentes ensaios sorológicos e/ou pesquisa de outros marcadores (imunoglobulinas IgA e IgE) é fundamental para a diferenciação diagnóstica (LAPPALAINEN et al., 1993; COZON et al., 1998; MONTOYA et al., 2002). Isto decorre do fato de que a positividade para IgM e IgG não é capaz de determinar se a toxoplasmose aguda ocorreu durante a gestação, e tampouco a idade gestacional em que a mãe foi infectada (MONTOYA et al., 2002).

Pelas dificuldades laboratoriais descritas, vários esquemas de acompanhamento sorológico têm sido propostos e, recentemente, ensaios sorológicos para determinar a avidéz de anticorpos IgG antitoxoplasma utilizando técnica imunoenzimática têm sido incorporados aos programas de rastreamento para auxiliar na diferenciação entre infecção aguda e crônica (CAMARGO et al., 1991). Este teste baseia-se na medida da afinidade do anticorpo IgG ao antígeno, que é baixa após estímulo antigênico inicial, aumentando durante semanas ou meses. A solução de uréia 6M é utilizada para dissociar os complexos antígeno-anticorpos e os resultados são expressos em índice de avidéz que reflete a porcentagem de complexos antígeno-anticorpos que resistem à solução de uréia. Estudos da cinética de IgG em gestantes que soroconverteram mostram que a baixa avidéz indica infecção entre 12 a 16 semanas (LIESENFELD et al., 2001b; MONTOYA, 2002; MONTOYA et al.,

2002) e os valores empregados para caracterizar avidéz baixa, intermediária e elevada variam em função da técnica sorológica e do ensaio comercial.

Em estudo de COZON et al. (1998), cujo objetivo foi estudar a performance do teste de avidéz em programas de rastreamento pré-natal, a curva ROC demonstrou que o índice menor que 35% permitiu a identificação de todos os casos infectados há menos de três meses. Em estudo de LAPPALAINEN et al. (1993) que empregou a pesquisa de IgG como rastreamento pré-natal, de 13 gestantes que apresentaram soroconversão, 11 (85%) apresentaram baixa avidéz e duas (15%) apresentaram avidéz intermediária. A determinação da avidéz foi realizada na primeira amostra com positividade para IgG e foi considerada baixa quando o índice foi menor ou igual a 15%. É importante salientar que em casos de soroconversão com avidéz intermediária, as amostras sangüíneas foram coletadas após 15 semanas da amostra IgG negativa. Em estudo de MONTOYA et al. (2002) que avaliou o desempenho da utilização do teste de avidéz de IgG-VIDAS nas primeiras 16 semanas gestacionais, em pacientes com diferentes perfis sorológicos para a toxoplasmose, a elevada avidéz permitiu excluir infecção aguda em 55% das gestantes com perfil sorológico "duvidoso" ou sugestivo de infecção aguda.

Embora o índice de avidéz baixo sugira uma infecção recente, ele pode permanecer em valores inferiores por meses ou por mais de um ano em pacientes infectados cronicamente e que apresentam desordens imunológicas (doenças auto-imunes, portadoras de HIV), e em gestantes submetidas ao tratamento com espiramicina (PELLOUX et al., 1998). A presença de IgM persistente e baixa afinidade de anticorpos IgG em gestantes infectadas

cronicamente sugerem que a maturação pode estar atrasada e pode ser influenciada pelas citocinas e esteróides expressos durante a gestação, bem como do emprego de drogas antiparasitárias. Em estudo de MONTOYA et al. (2002), 20% das gestantes com avidéz baixa ou intermediária apresentavam perfil sorológico compatível com infecção pregressa. Em estudo de COZON et al., (1998) com amostras sangüíneas de gestantes coletadas no primeiro trimestre e que foram encaminhadas para laboratório de referência por apresentarem positividade para IgM e IgG, 23% das gestantes infectadas cronicamente apresentaram a baixa avidéz e este índice manteve-se baixo em amostra sangüínea coletada após o parto.

Portanto, a baixa avidéz não é marcador confiável de infecção recente e não deveria ser usado como único teste de confirmação para as gestantes com IgG e/ou IgM, devido a um erro potencial de interpretação para avidéz baixa e intermediária. Sua principal utilização é descartar a infecção aguda caracterizada pela elevada afinidade de anticorpos (COZON et al., 1998). É importante salientar que a interpretação dos testes de avidéz tem sido baseada somente nos resultados obtidos de gestantes que soroconverteram e não nos resultados dos fetos. Isto se deve à dificuldade em acompanhar as crianças, particularmente se o resultado foi consistente com a infecção adquirida previamente à gestação, e estudos neste sentido devem ser feitos para determinar a especificidade deste teste (COZON et al. 1998).

Devido às dificuldades diagnósticas, acentuadas após a substituição da IFI e da reação de Sabin-Feldman pelas técnicas imunoenzimáticas automatizadas de

menor complexidade laboratorial e custo, aumentou a discussão sobre a viabilidade do rastreamento sorológico pré-natal. Alguns autores estudaram o custo-benefício de um programa de triagem pré-natal (ROOS et al., 1993; LAPPALAINEN et al., 1995). Aceitando a taxa de transmissão de 40% e a efetividade do tratamento de 50%, o limiar de incidência de infecção primária para que a triagem seja economicamente viável é de 1,1/1000. Quanto maior a incidência, mais favorável é a triagem. O custo anual estimado da toxoplasmose congênita em populações de gestantes submetidas ao rastreamento foi menor do que para aquelas sem triagem (LAPPALAINEN et al., 1995) já que os encargos financeiros do tratamento das seqüelas da infecção congênita excedem aos do rastreamento. Assim, um programa de triagem sorológica para a toxoplasmose seria economicamente viável, mesmo em países de baixo risco para a infecção (ROOS et al., 1993; THORP, 1993; LAPPALAINEN et al., 1995).

Outros, como BADER et al. (1997), consideram o benefício do rastreamento sistemático real, mas temem por um aumento das perdas fetais secundárias à amniocentese (0,2% a 0,5% de abortos tardios). Ainda, a baixa incidência de soroconversão seria um obstáculo importante para o rastreamento sorológico sistemático. A baixa prevalência que a acompanha tem um impacto negativo no valor preditivo positivo, gerando mais falso-positivos com elevados custos devidos a testes confirmatórios e tratamentos desnecessários. Por tais motivos, países como Inglaterra (JOYNSON, 2003) e Estados Unidos (ACOG, 2000) não recomendam o rastreamento para toxoplasmose durante o período gestacional. Devido à baixa prevalência, dúvidas quanto à efetividade do tratamento pré-natal em diminuir a taxa

de transmissão vertical, os altos custos com rastreamento durante o período gestacional e a baixa especificidade dos ensaios sorológicos, o rastreamento neonatal através da pesquisa de IgM antitoxoplasma e/ou sinais da infecção congênita é a opção de alguns países como Polônia (PAUL et al., 2000) e Inglaterra (JOYNSON, 2003). No entanto, o diagnóstico pós-natal é complicado pela interferência da passagem transplacentária de IgG materno e pela variabilidade na expressão da IgM anti-toxoplasma durante a infância (LAPPALAINEN et al., 1993).

Acompanhando as discussões e tendências da literatura, os serviços pré-natais públicos e privados da região de Campinas incorporaram a triagem sorológica para toxoplasmose durante o acompanhamento. Na Rede Pública do município, isso se estabeleceu em 1999. As gestantes com IgM reagente, independentemente do valor, passaram a ser encaminhadas para complementação diagnóstica e avaliação do acometimento fetal nos serviços de referência (SÃO PAULO, 2004), sem a adequada seleção prévia daquelas com verdadeira infecção recente. A demora em iniciar a avaliação no serviço de referência da rede pública e a troca de laboratórios na realização dos exames impediam a diferenciação entre os casos de infecção aguda e pregressa. Isso levava à prescrição de terapia antenatal com espiramicina imediatamente após o resultado da primeira amostra com IgM "zona cinza" ou positiva, seguida de indicação de amniocentese e realização de PCR em torno da 18ª semana para todos os casos suspeitos, além do acompanhamento ecográfico mensal. Caso o resultado do PCR fosse positivo ou o seguimento ecográfico mostrasse alguma suspeita de comprometimento fetal, o tratamento do feto deveria ser instituído

com ciclos de três semanas de sulfadiazina/pirimetamina complementados com ácido fólico, intercalados com três semanas de espiramicina, até o final da gestação. Caso contrário, o tratamento com espiramicina era mantido até o término da gestação.

Os custos somados da triagem sem confirmação diagnóstica da fase aguda, propedêutica fetal e tratamento eram desnecessariamente elevados. Frente a esta situação houve o interesse de estudar a prevalência de suscetibilidade à infecção por toxoplasma, imunidade e "possível" infecção aguda em amostras sanguíneas coletadas na rotina do acompanhamento pré-natal na Rede Municipal de Campinas e processadas pelo Laboratório Municipal. A partir destes dados populacionais poderiam ser estimadas as necessidades de sorologia e atendimento em serviços de referência, permitindo a melhor previsão da alocação dos recursos e melhor definir os papéis e a articulação do atendimento nos diversos níveis do sistema de saúde.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Determinar a prevalência dos perfis sorológicos para toxoplasmose em amostras sangüíneas de gestantes atendidas na Rede Pública de Saúde de Campinas, para subsidiar a comparação dos custos entre a rotina vigente em 2001 e uma proposta embasada na literatura recente.

2.2. Objetivos específicos

- Determinar a prevalência de imunidade antitoxoplasma nas gestantes da Rede Pública de Saúde de Campinas.
- Determinar a prevalência de suscetibilidade à infecção toxoplásmica nas gestantes da Rede Pública de Saúde de Campinas.
- Determinar a prevalência de perfil sorológico compatível com "possível" infecção aguda toxoplásmica nas gestantes da Rede Pública de Saúde de Campinas.

- Determinar a prevalência de sorologia “duvidosa” para toxoplasmose nas gestantes da Rede Pública de Saúde de Campinas.
- Comparar a distribuição dos perfis sorológicos entre os cinco distritos de saúde, de onde procedem as amostras sangüíneas.
- Propor novo fluxograma de seguimento sorológico para a toxoplasmose para as gestantes da Rede Pública de Saúde de Campinas.
- Comparar os custos diretos estimados da triagem sorológica e da conduta terapêutica utilizada em 2001, com uma proposta de complementação diagnóstica pelo teste de avidéz de anticorpos e acompanhamento sorológico das gestantes suscetíveis.
- Discutir a performance do programa de prevenção da toxoplasmose congênita utilizado pela Rede Pública de Campinas.

3. Sujeitos e Métodos

3.1. Desenho do estudo

Estudo de corte transversal

3.2. Tamanho amostral

Para o cálculo de tamanho amostral utilizou-se a prevalência de IgM-MEIA AxSYM® reagente de 1,8%, encontrada em estudo conduzido por REICHE et al. (2000). Estabelecendo como 0,6% a diferença absoluta, em pontos percentuais, entre as proporções amostral e populacional e fixando $\alpha=0,05$, seriam necessárias para o estudo 1.886 amostras sangüíneas (KISH, 1965). Optou-se pelo levantamento completo de um período de três meses, excluindo-se os meses de férias e final de ano, obtendo-se o total próximo ao da amostra calculada.

3.3. Seleção das amostras

Foram revisados os resultados sorológicos das amostras sangüíneas coletadas nos Centros de Saúde de Campinas como rotina de triagem pré-natal,

enviadas para a análise no Laboratório Municipal de Campinas no período de 1 de março a 31 de maio de 2001. Foram selecionadas todas as amostras sangüíneas, independentemente da idade gestacional, que foram submetidas à técnica de imunoenensaio enzimático por micropartículas MEIA-AxSYM® SYSTEM toxo IgM e IgG (Abbott).

3.4. Variáveis e conceitos

- IgM: índice de IgM obtido no resultado de sorologia para toxoplasmose na rotina pré- natal de gestantes provenientes dos Centros de Saúde de Campinas.
- IgM "zona cinza" ou "indeterminada": índice de IgM entre 0,500 a 0,599.
- IgM "reagente" índice de IgM superior ou igual a 0,600.
- IgM "não reagente": índice de IgM inferior a 0,500.
- IgG: valor da IgG em UI/ml e obtido no resultado de sorologia para toxoplasmose na rotina pré- natal de gestantes provenientes dos Centros de Saúde de Campinas.
- IgG "reagente": valor de IgG maior ou igual a 2 UI/ml.
- IgG "não reagente" valor de IgG menor que 2 UI/ml.
- Distritos de Saúde: são os distritos de organização gerencial dos Centros de Saúde de Campinas e denominados de Norte (DN), Sul (DS), Leste (DL), Noroeste (DNO) e Sudoeste (DSO).

- Soroprevalência da toxoplasmose: é a porcentagem de amostras sanguíneas com IgG reagente, independente do resultado de IgM.
- Imunidade à toxoplasmose: caracterizada por amostra sanguínea com IgM não reagente e IgG reagente.
- Suscetibilidade à toxoplasmose: caracterizada por amostra sanguínea com IgM não reagente e IgG não reagente.
- "Possível" infecção aguda toxoplásmica: caracterizada por amostra sanguínea com IgM reagente e IgG reagente.
- Sorologia "duvidosa": caracterizada por amostra sanguínea com IgM em "zona cinza" e IgG reagente, ou IgM "zona cinza" ou reagente e IgG não reagente.

3.5. Técnicas, testes e exames

Para a detecção de anticorpos IgM e IgG anti-*Toxoplasma gondii* foi utilizada a técnica automatizada imunoenzimática por micropartículas (MEIA) AxSYM® SYSTEM (Abbott). Sua aplicação é rotineira no Laboratório Municipal de Campinas, seguindo as especificações do manual do fabricante. A técnica empregada é baseada no método indireto realizado em duas etapas. Primeiramente, as micropartículas recobertas de antígeno *Toxoplasma gondii* são incubadas com o soro a ser testado. Em seguida, uma alíquota de complexo antígeno-anticorpo antitoxoplasma é transferida sobre uma matriz de fibra de vidro que fixa os complexos. Após a lavagem, são adicionadas as imunoglobulinas humanas anti-IgM ou anti- IgG conjugadas à fosfatase alcalina. Após a segunda

lavagem é acrescido um substrato enzimático e é medida a fluorescência emitida pela desfosforilação do substrato. O resultado de IgG é expresso em UI/ml (segundo as curvas de calibração obtida com os padrões da OMS) enquanto que a IgM é expressa em índice (taxa de fluorescência produzida pelo soro testado em relação à fluorescência emitida pelo calibrador do aparelho).

3.6. Coleta de dados

Para a obtenção dos dados referentes às amostras sangüíneas coletadas das gestantes durante rotina de pré-natal nas Unidades Básicas de Saúde foram estabelecidas duas etapas. Inicialmente foram rastreadas todas as amostras de sangue, utilizando o banco de dados informatizado disponível no Laboratório Municipal de Campinas. Nesta primeira etapa, as fichas computadorizadas apresentavam dados referentes aos Centros de Saúde de onde provinham as amostras, o motivo da solicitação (por exemplo, rotina pré-natal), a data do exame, o nome da paciente e o número de cadastro da amostra no banco de dados. Com o número do cadastro, realizou-se a etapa seguinte da coleta de dados, ou seja, a obtenção dos valores de IgM e IgG antitoxoplasma referentes às gestantes em rotina pré-natal. Todos os resultados foram impressos e seus valores posteriormente repassados para a ficha de coleta de dados especialmente desenhada para fins de pesquisa (Anexo 1). Foram rastreados os arquivos referentes às coletas de amostras sangüíneas do período de 01/03/2001 a 31/05/2001.

3.7. Processamento e Análise de Dados

Foi estruturado um banco de dados para a digitação das variáveis utilizando o programa Excel Microsoft. Antes da entrada dos dados na planilha, as fichas foram revisadas quanto a sua completude e correção de preenchimento. Após esta checagem prévia, os dados foram digitados e as variáveis foram categorizadas na análise. Uma única pessoa coletou as informações nos instrumentos, checou-os e preparou o banco de dados.

A análise descritiva foi realizada através dos cálculos de frequência e distribuição percentual com os respectivos intervalos de confiança a 95% para distribuição polinomial (FLETCHER et al., 1996). Os resultados de IgM e IgG foram distribuídos em histogramas e *box-plots* para a melhor visualização de sua dispersão. A associação entre perfil sorológico e distritos de saúde foi analisada por tabela de contingência com aplicação do teste de Fisher para avaliar significância estatística (p valor $< 0,05$).

Foram desenhados fluxogramas de condutas diagnóstica e terapêutica da rotina vigente no período e de uma nova proposta de acompanhamento, seguindo a distribuição observada no estudo. Os custos diretos gerados em cada situação foram comparados, apresentando-se a diferença absoluta e percentual dos mesmos.

4. Resultados

4.1. Prevalências

A soroprevalência para toxoplasmose foi de 60,4%. Do total de amostras IgG reagentes, 1007 encontravam-se no intervalo entre 10 a 99 UI/ml, correspondendo a 75,82% deste grupo, ou 45,79% do total de amostras. Títulos elevados de IgG (maior ou igual a 300) ocorreram em 3,24% da população estudada.– Tabela 1, Gráficos 1 e 2.

TABELA 1

Prevalência dos diferentes intervalos de IgG em UI/ml MEIA- AxSYM® em amostras sanguíneas de gestantes em rotina pré-natal na Rede Municipal de Saúde de Campinas

Valor da IgG (UI/ml)	n	%	IC 95%
< 2	871	39,60	37,56 a 41,69
2-10	81	3,68	2,94 a 4,56
10-99	1.007	45,79	43,7 a 47,9
100-299	169	7,69	6,61 a 8,88
≥ 300	71	3,24	2,53 a 4,06
TOTAL	2.199	100,0	

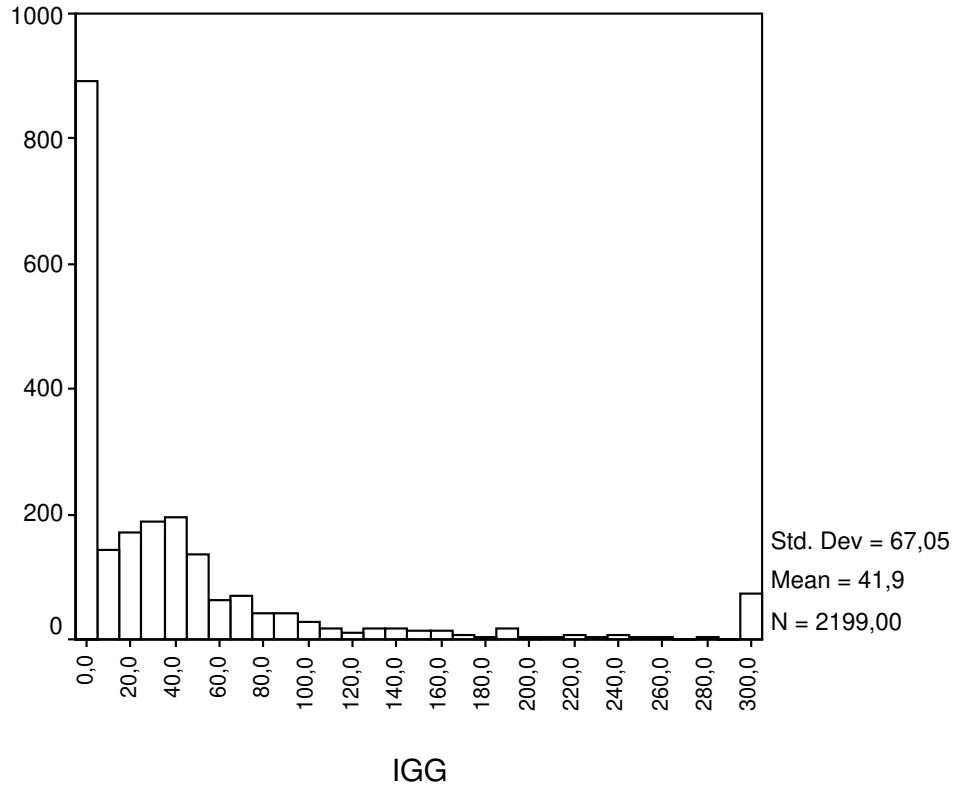


Gráfico 1. Distribuição dos valores de IgG MEIA-AxSYM® antitoxoplasma nas 2199 amostras sanguíneas de gestantes em rotina pré-natal na Rede Municipal de Saúde de Campinas.

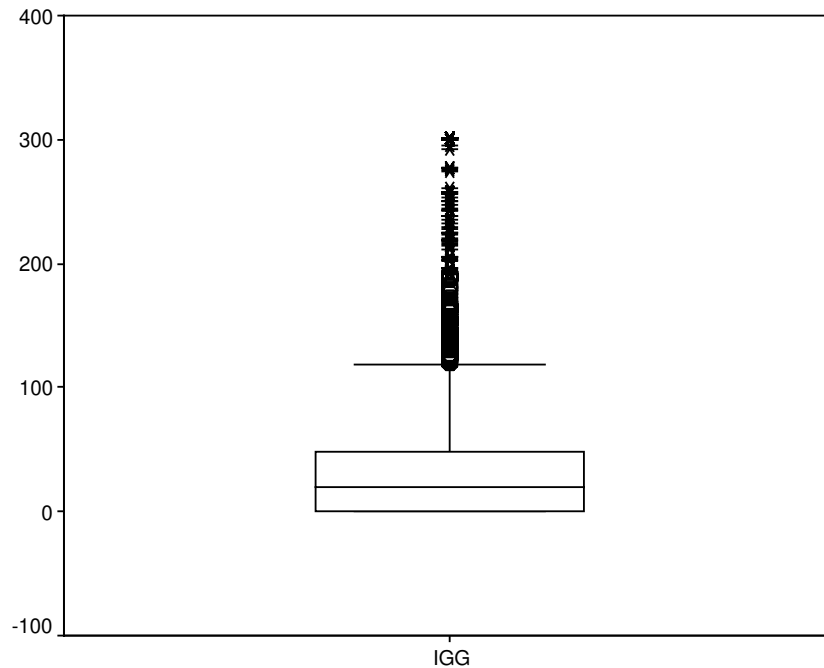


Gráfico 2. Box plot da distribuição dos valores de IgG MEIA-AxYMS® antitoxoplasma em 2199 amostras sanguíneas de gestantes em rotina pré-natal na Rede Municipal de Saúde de Campinas.

Houve 103 amostras (4,7%) com IgM igual ou superior a 0,500 sendo que a maioria, ou seja, 41,7% deste grupo apresentou valores compatíveis com a "zona cinza" (Tabela 2; Gráficos 3 e 4). Apenas uma amostra apresentou IgM superior a 4,0 (0,05%).

TABELA 2

Prevalência dos diferentes intervalos de índices de IgM antitoxoplasma MEIA- AxSYM® em amostras sangüíneas de gestantes em rotina pré-natal na Rede Municipal de Saúde de Campinas

IgM-MEIA AxSYM®	Amostras sangüíneas	
	n	%
<0,500	2.096	95,3
0,500-0,599	43	1,96
0,6-0,999	43	1,96
1,0-1,999	14	0,63
2,0-2,999	1	0,05
3,0-3,999	1	0,05
>4,0	1	0,05
TOTAL	2.199	100,00

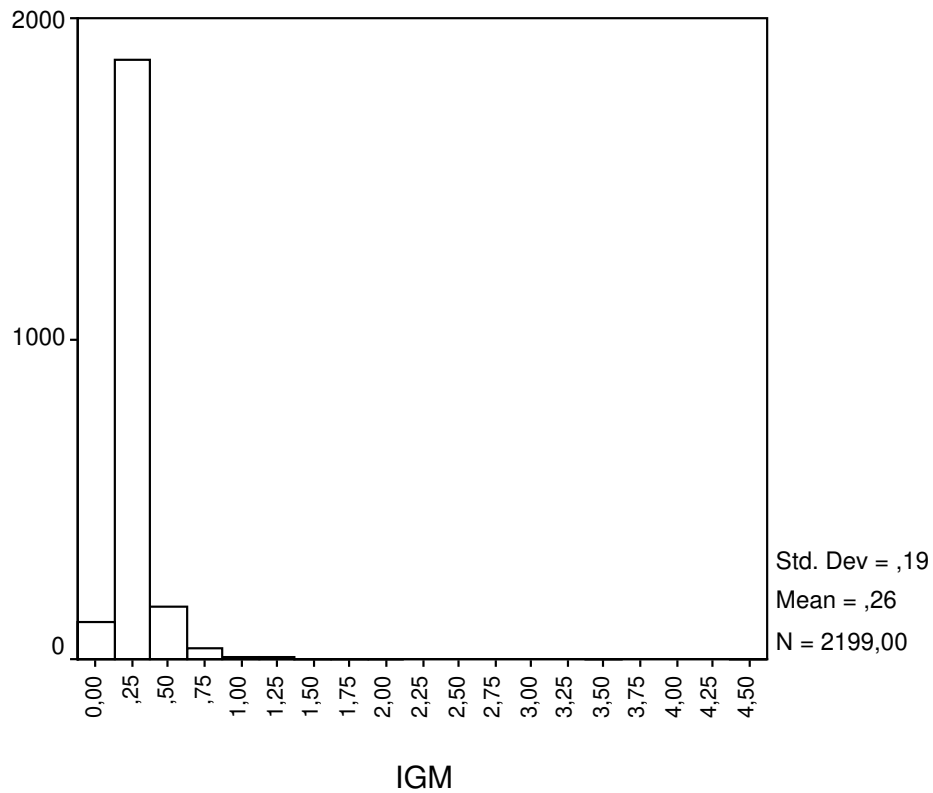


Gráfico 3. Distribuição dos índices de IgM MEIA-AxSYM® antitoxoplasma nas 2199 amostras sangüíneas de gestantes em rotina pré-natal na Rede Municipal de Saúde de Campinas.

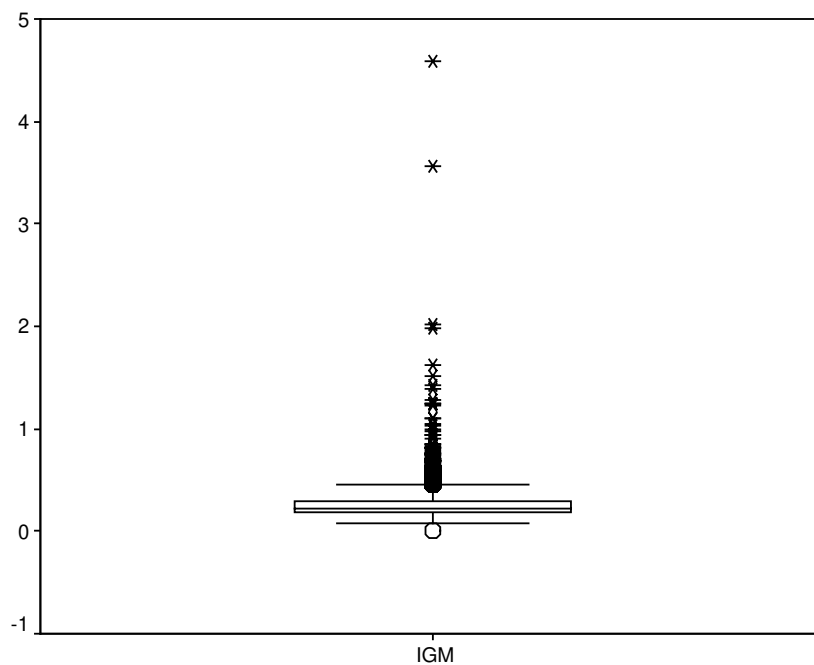


Gráfico 4. Box plot da distribuição dos índices de IgM MEIA-AxSYM® antitoxoplasma nas 2199 amostras sangüíneas de gestantes em rotina pré-natal na Rede Municipal de Saúde de Campinas.

Dentro do grupo IgG reagente, 1.234 amostras apresentaram IgM não reagente, correspondendo a 92,9% destas amostras ou 56,1% do total estudado. Por outro lado, a taxa de amostras compatível com suscetibilidade (ambas as imunoglobulinas não reagentes) foi de 39,2%. A prevalência de sorologia compatível com "possível" infecção aguda foi de 2,5%.

A prevalência de IgM "zona cinza" com IgG reagente foi de 1,8% e IgM "zona cinza" ou reagente com IgG não reagente ocorreu em 0,4% das amostras; conjuntamente definidas como sorologia "duvidosa", corresponderam a 2,2% das amostras estudadas (Tabelas 3 e 4).

TABELA 3

Prevalência das diferentes combinações IgG e IgM para toxoplasmose pela técnica MEIA-AxSYM® nas amostras sanguíneas de gestantes da Rede Municipal de Saúde de Campinas

IgM/IgG –MEIA	Amostras sanguíneas		
	n	%	IC (95%)
IgM (-)/IgG (+)	1.234	56,1	54,0 - 58,2
IgM (-)/IgG (-)	862	39,2	37,2 - 41,2
IgM (+)/IgG (+)	55	2,5	1,9 - 3,2
IgM ind./IgG (+)	39	1,8	1,3 - 2,4
IgM ind./IgG (-)	4	0,2	0,1 - 0,5
IgM (+)/IgG (-)	5	0,2	0,1 - 0,5
TOTAL	2.199	100,0	

TABELA 4

Prevalência dos diferentes perfis sorológicos antitoxoplasma pela técnica MEIA-AxSYM® nas amostras sangüíneas de gestantes da Rede Municipal de Saúde de Campinas

IgM e IgG –MEIA	Amostras sangüíneas		
	n	%	IC (95%)
Imune	1.234	56,1	54,0 - 58,2
Suscetível	862	39,20	37,2 - 41,2
“Possível” infecção aguda	55	2,5	1,9 - 3,2
“Duvidoso”	48	2,2	1,8 - 3,0
TOTAL	2.199	100,0	

Observou-se uma distribuição uniforme dos diferentes perfis sorológicos entre os cinco distritos de saúde de Campinas – Tabelas 5 e 6.

TABELA 5

Distribuição das diferentes combinações de IgG e IgM para toxoplasmose pela técnica MEIA-AxSYM®, segundo o distrito de saúde de Campinas

Perfil Sorológico	DN		DS		DL		DNO		DSO	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
IgM(-)/IgG(-)	119	38,4	226	35,4	110	39,7	176	39,3	231	43,9
IgM(-)/IgG(+)	168	54,2	379	59,4	155	56,0	252	56,3	280	53,2
IgM(+)/IgG(+)	14	4,2	17	2,7	6	2,2	9	2,0	10	1,9
IgM ind./IgG(+)	8	2,6	14	2,2	4	1,4	9	2,0	4	0,8
IgM ind./IgG(-)	1	0,3	2	0,3	0	0	1	0,2	0	0
IgM(+)/IgG(-)	1	0,3	0	0	2	0,7	1	0,2	1	0,2
TOTAL	310	100,0	638	100,0	277	100,0	448	100,0	526	100,0

TABELA 6**Distribuição dos diferentes perfis sorológicos antitoxoplasma pela técnica MEIA-AxSYM®, segundo o distrito de saúde de Campinas**

Perfil Sorológico	DN		DS		DL		DNO		DSO	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Suscetível	119	38,4	226	35,4	110	39,7	176	39,3	231	43,9
Imune	168	54,2	379	59,4	155	56,0	252	56,3	280	53,2
Possível infecção aguda	13	4,2	17	2,7	6	2,2	9	2,0	10	1,9
Duvidoso	10	3,2	16	2,5	6	2,1	11	2,4	5	1,0
TOTAL	310	100,0	638	100,0	277	100,0	448	100,0	526	100,0

4.2. Custos

4.2.1. Custos dos procedimentos e terapia antiparasitária

A Tabela 7 mostra os valores atualizados em reais dos ensaios sorológicos para IgM e IgG (MEIA-AxSYM®, Elisa e IFI), teste de avidéz de anticorpos IgG antitoxoplasma e ecografia obstétrica. Tais custos foram referentes ao valor da tabela SUS e foram pagos aos serviços públicos. Para o PCR-LA, o valor teve como base o preço que o laboratório - neste caso, o Laboratório de Imunologia Clínica do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp - paga ao fabricante do teste. Não foram considerados os encargos financeiros referentes aos profissionais envolvidos (técnicos, laboratoristas). Quanto aos custos da terapia antiparasitária com espiramicina e tratamento sulfadiazina/

pirimetamina/ ácido folínico, os valores corresponderam àqueles que os gestores municipais de saúde pagam para os fornecedores dos medicamentos.

Os valores apresentados foram utilizados para estimativa de custos da rotina vigente em 2001 e do fluxograma de conduta e acompanhamento clínico-sorológico proposto pelo estudo. Avaliação adicional é realizada para estimar os gastos separadamente para a Prefeitura Municipal de Campinas e para o serviço terciário de referência (Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher-CAISM, Unicamp).

TABELA 7

Custos estimados para serviços públicos dos procedimentos diagnósticos e terapêuticos empregados em programas de triagem pré-natal para toxoplasmose congênita, em reais (R\$)

Item	Valor em R\$
Toxo IgG-AxYMS®	10,00
Toxo IgM-AxYMS®	10,00
Avidez IgG-VIDAS	17,25
PCR-L.A.	90,00
IFI-IgM	22,00
IFI-IgG	22,00
Elisa-IgM	12,00
Elisa-IgG	12,00
Espiramicina-tratamento/dia	11,25
Sulfadiazina/pirimetamina/ác.folínico por dia	1,50
Ecografia obstétrica	11,75

4.2.2. Custos para a Prefeitura Municipal de Campinas

Aplicando a rotina laboratorial de triagem vigente em 2001, com quantificação de IgM e IgG em todas as amostras, o custo de um trimestre foi R\$ 43.968,00 para as 2199 amostras testadas.

As gestantes com perfil sorológico de suscetibilidade eram acompanhadas nos Centros de Saúde e o seguimento sorológico não era implementado. Portanto, seguiam a mesma conduta das gestantes imunes.

Para as gestantes com sorologia "duvidosa" era instituído o tratamento antiparasitário, com espiramicina 3g/dia e encaminhamento para investigação sorológica adicional e fetal. Dentro deste grupo estão incluídas as sorologias com IgM "zona cinza" ou reagente e IgG não reagente (nesta casuística, nove amostras sangüíneas). Para tais gestantes, o tratamento antiparasitário era instituído até o resultado dos ensaios sorológicos complementares para diferenciação diagnóstica realizada no serviço terciário, sendo que o custo estimado para a terapia com espiramicina neste período médio de 30 dias seria de R\$ 3.037,50. Como existia a maior probabilidade de que estes resultados fossem confirmados como falsos-positivos, os mesmos não se submetiriam à investigação fetal e a medicação antiparasitária seria suspensa. Portanto, estas gestantes participam da estimativa de custos somente até a etapa de exames sorológicos complementares na unidade de referência.

As demais sorologias "duvidosas" (IgM "zona cinza" com IgG reagente) juntamente com aquelas de perfil sorológico compatível com "possível" infecção aguda eram encaminhadas para o serviço de referência para testes sorológicos complementares, investigação fetal e tratamento antiparasitário com espiramicina. Considerando as 94 amostras nestas condições, o tempo médio de 45 dias do encaminhamento até o resultado de PCR-L.A e o custo/dia de tratamento com espiramicina, estimou-se um gasto de R\$ 47.587,50 com terapia antiparasitária. De acordo com o estudo de PEDREIRA et al. (2001), que estimou a taxa de infecção congênita de 1,3/1000 nascidos-vivos, dois casos seriam de infecção congênita e teriam PCR(+) e/ou sinais ecográficos, sendo instituído o tratamento fetal com três semanas de espiramicina intercaladas com três semanas de sulfadiazina/pirimetamina associada com ácido fólico (FORESTIER et al., 1991). Considerando que os resultados do PCR e da primeira avaliação morfológica fetal pela ecografia estariam disponíveis em torno da 22^a semana gestacional, o tempo médio de tratamento fetal seria aproximadamente de 16 semanas. Isto compreenderia três cursos de sulfadiazina/pirimetamina e dois ciclos de espiramicina, significando um custo de R\$ 567,00 para cada concepto. Aplicando este valor à casuística do estudo com previsão de dois fetos acometidos, o custo total seria de R\$ 1.134,00. As demais 92 pacientes permaneceriam usando espiramicina pelas restantes 16 semanas de gestação, significando um custo de R\$ 115.920,00. Portanto, o custo total estimado na conduta de 2001 para a Rede Municipal de Saúde soma R\$ 211.659,00 (Figura 1 e Tabela 8).

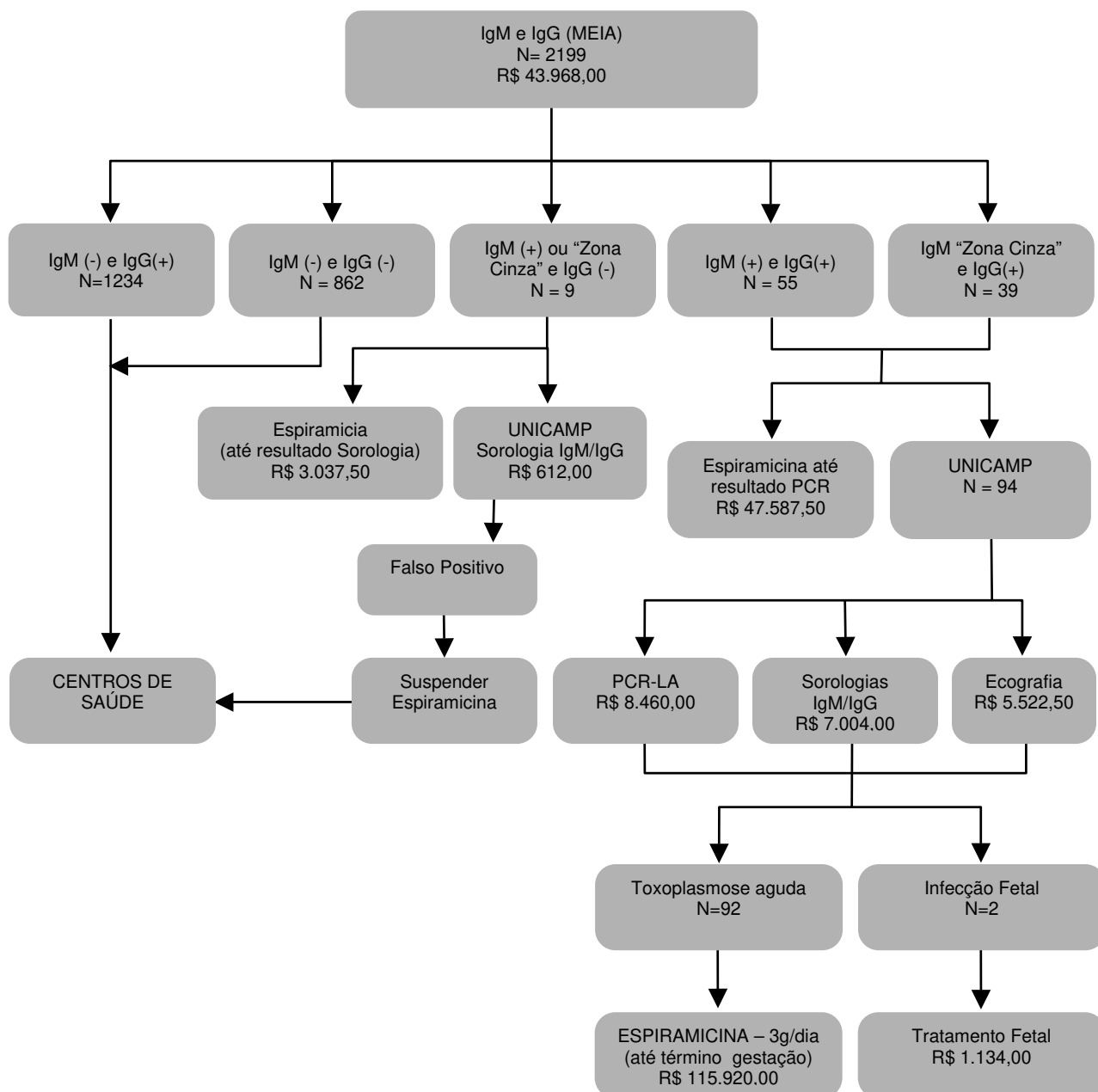


Figura 1. Fluxograma de rastreamento trimestral para toxoplasmose, de conduta para os diferentes perfis sorológicos e os custos estimados no programa vigente na Rede Municipal de Saúde de Campinas.

Seguindo sugestão de FERREIRA e CAMARGO (2002), o presente estudo propõe que a triagem seja feita com a pesquisa inicial de IgG isoladamente. Para as sorologias IgG reagente seria indicada a pesquisa de IgM. As gestantes com IgG não reagente seriam reavaliadas trimestralmente para esta imunoglobulina. Embora haja uma redução de custos referentes à triagem inicial, já que 871 amostras não seriam submetidas à avaliação de IgM porque apresentaram IgG(-), haveria o custo adicional de R\$ 17.420,00 referente à repetição de IgG trimestral para o grupo com suscetibilidade à infecção (Figura 2).

As 39 amostras sangüíneas do grupo de sorologias "duvidosas", caracterizadas por IgM "zona cinza" com IgG reagente, exigiriam repetição da sorologia para ambas as imunoglobulinas em três ou quatro semanas, agregando-se o valor de R\$ 780,00. As demais nove sorologias "duvidosas" caracterizadas por IgM "zona cinza" ou reagente e IgG não reagente estariam no grupo das gestantes que seriam avaliadas trimestralmente e a hipótese de infecção aguda seria feita pela alteração de titulação dos anticorpos. Com base nos dados da literatura (WILSON et al., 1997, MONTOYA, 2002), que considera os valores "zona cinza" como IgM residual e sem importância clínica, acredita-se que tais casos apresentariam títulos estáveis ou em declínio na segunda amostra sangüínea, caracterizando infecção pregressa. Portanto, não participaram dos custos envolvendo investigação fetal e terapia antiparasitária.

As gestantes com IgM e IgG reagentes no rastreamento e aquelas com sorologias "duvidosa" apresentando alteração importante nos títulos da segunda

amostra sangüínea obtida em intervalo de três ou quatro semanas, seriam submetidas ao teste de avidéz de anticorpos IgG antitoxoplasma a ser realizado na primeira amostra sangüínea coletada nos Centros de Saúde e armazenada no Laboratório Municipal de Campinas.

Aplicando os dados do estudo, 55 amostras seriam submetidas ao teste de avidéz de anticorpos, com o custo de R\$ 948,75. Para estimar o número de gestantes que, pelo teste de avidéz teriam o diagnóstico de infecção aguda descartado, foram utilizados os estudos de LIESENFELD et al. (2001a) e SPALDING et al. (2003) em que 52% e 55,9%, respectivamente, das sorologias suspeitas de infecção primária toxoplásmica foram definidas como infecção pregressa pela alta avidéz de anticorpos. Portanto, 30 gestantes teriam o diagnóstico de infecção toxoplásmica descartado e 25 restantes seriam submetidas ao tratamento com espiramicina e investigação fetal pelo PCR nos centros de referência, sendo que o custo da terapia antiparasitária no período entre a sua introdução até o resultado de PCR seria de R\$ 12.656,25.

Para estimar o número de gestantes suscetíveis que soroconvertem na gestação foram utilizados os dados de estudo francês (AMBROISE-THOMAS et al., 2001) com soroprevalência semelhante à obtida na casuística deste estudo, que obteve taxa de infecção aguda de 4 a 16/1000 gestantes suscetíveis. Portanto, utilizando a casuística do presente estudo em que 25 casos seriam encaminhados para centro de referência para investigação fetal após a realização do teste de avidéz, deveriam ser acrescentadas quatro gestantes com infecção aguda por apresentarem soroconversão no acompanhamento trimestral. Estes

casos seriam tratados com espiramicina até o resultado do PCR, acrescentando o custo de R\$1.350,00.

Pelo esquema proposto, o acompanhamento trimestral permitiria o diagnóstico de infecção materna pela soroconversão. Para se estimar o número de fetos infectados, foi utilizado o estudo de FOULON et al. (1999b), em que a taxa de infecção congênita foi de 26% para gestantes com infecção primária demonstrada pela soroconversão, enquanto que a taxa de acometimento fetal caiu para 6% no grupo de gestantes com "possível" infecção aguda. Sendo assim, somando aos dois fetos que seriam identificados entre o grupo de mães com "possível" toxoplasmose aguda, tem-se um conceito proveniente das gestantes com infecção primária detectada pela soroconversão. O custo total do tratamento fetal seria de R\$ 2.409,75. As demais 26 gestantes manteriam o uso de espiramicina até o término da gestação, com custo estimado de R\$ 32.760,00. Portanto, pelo fluxograma proposto, os gestores de saúde de Campinas gastariam o total de R\$ 103.594,75, uma economia de 51% em relação ao esquema atualmente vigente (Tabela 8).

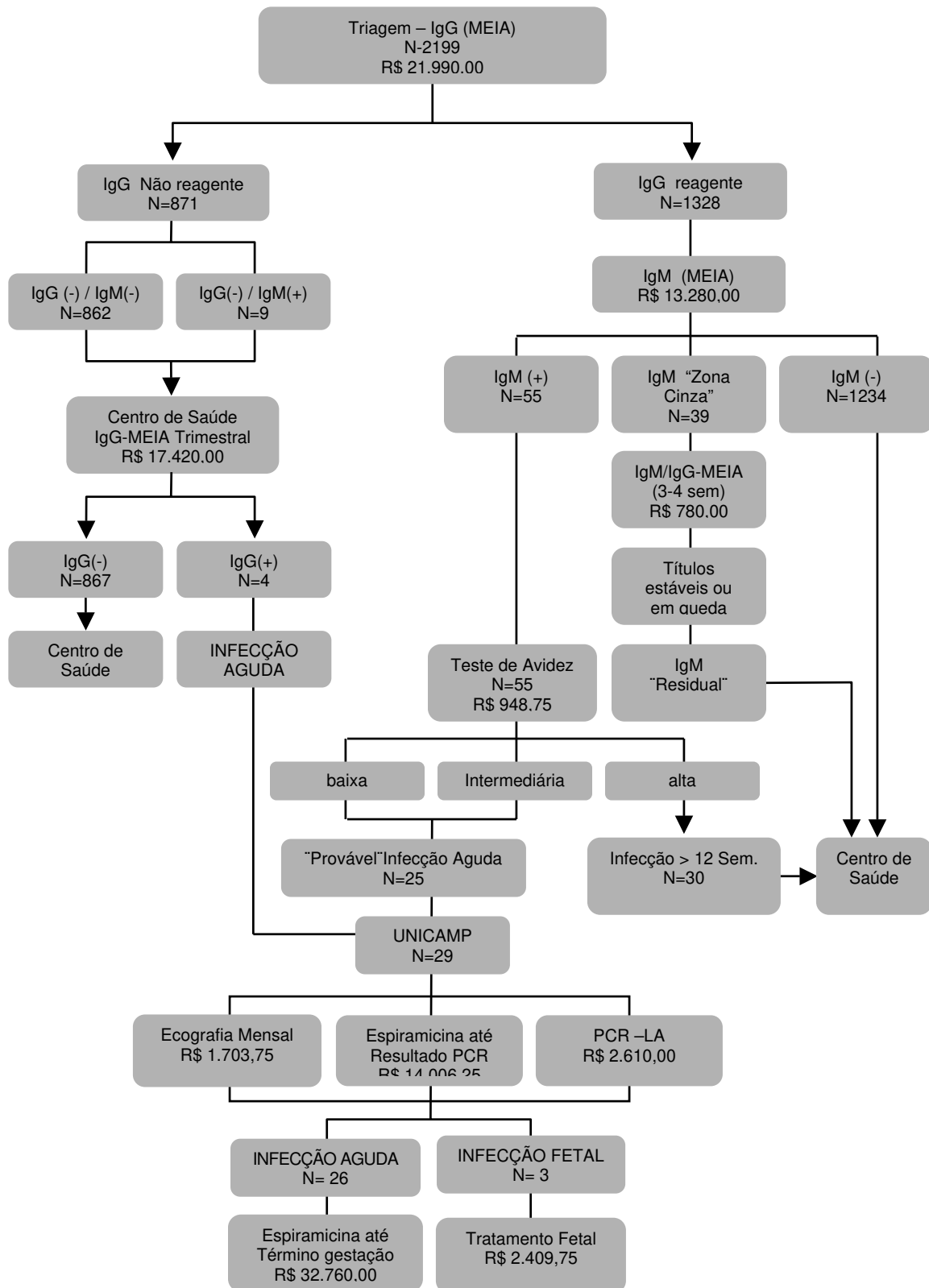


Figura 2. Fluxograma de rastreamento trimestral para toxoplasmose, de conduta para os diferentes perfis sorológicos e os custos estimados no programa proposto pelo estudo.

TABELA 8**Estimativa dos custos diretos totais em reais (R\$) por trimestre à Rede Municipal de Saúde para a rotina vigente e para o esquema proposto pelo estudo**

Itens	Proposta 2004	Rotina 2001	Diferença – R\$
MEIA –IgG – triagem	21.990,00	21.990,00	-
MEIA–IgM – triagem	13.280,00	21.990,00	- 8.710,00
MEIA–IgG–trimestral	17.420,00	-	+ 17.420,00
MEIA–IgG e IgM repetição	780,00	-	+ 780,00
Espiramicina até resultado dos ensaios sorológicos e/ou PCR	14.006,25	50.625,00	- 36.618,75
Espiramicina até término de gestação	32.760,00	115.920,00	- 83.160,00
Tratamento fetal	2.409,75	1.134,00	+ 1.275,75
Teste de Avidéz de IgG	948,75	-	+ 948,75
TOTAL	103.594,75	211.659,00	108.064,25

4.2.3. Custos para o serviço de referência

Para o serviço de referência, a introdução do teste de avidéz na Rede Pública de Saúde reduziria a demanda de gestantes encaminhadas para investigação e diagnóstico fetal, desde que a mesma inicie pré-natal no primeiro trimestre. Pelo esquema vigente, 103 gestantes teriam sido encaminhadas para testes de confirmação diagnóstica. Os custos referentes à repetição sorológica (I.FI e Elisa IgM e IgG) na unidade de referência seriam de R\$ 7.004,00. Somem-se a este valor a realização de PCR-LA em 94 pacientes, com o custo de R\$ 8.460,00, e a avaliação ecográfica mensal no valor de R\$ 5.522,50. Portanto, o total gasto seria de R\$ 20.986,50. Com o esquema proposto de

acompanhamento trimestral das gestantes suscetíveis e teste de avidéz para as gestantes com “possível” infecção aguda, apenas 29 seriam encaminhadas para a unidade de referência para investigação fetal, com custo total em avaliação ecográfica seriada e PCR-LA de R\$ 4.313,75. Isto significa uma economia de 79,5% (Tabela 9).

TABELA 9

Estimativa dos custos diretos totais em reais (R\$) por trimestre ao serviço de referência para a rotina vigente e para o esquema proposto pelo estudo

Itens	Proposta de 2004	Conduta em 2001	Diferença em reais
IgM e IgG (Elisa.)	-	2.472,00	- 2.472,00
IgM e IgG (IFI)	-	4.532,00	- 4.532,00
PCR-LA	2.610,00	8.460,00	- 5.850,00
Ecografia seriada	1.703,75	5.522,50	- 3.818,75
TOTAL	4.313,75	20.986,50	- 16.672,75

5. Discussão

As amostras sangüíneas foram provenientes de todos os Centros de Saúde de Campinas e analisadas pelo mesmo laboratório municipal de referência, o que permite a avaliação do comportamento sorológico populacional referente às gestantes usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) no município, minimizando os vieses de seleção e a variação interobservador dos resultados (FLETCHER et al., 1996). Os justos intervalos de confiança para as prevalências também demonstram que o tamanho amostral foi suficiente para garantir uma grande proximidade dos valores observados com os da população de onde se retirou a amostra.

A soropositividade foi encontrada em 60,4% das amostras, similar aos valores observados em outros estudos realizados no sul do Brasil: 59,8% em Porto Alegre (VARELLA et al., 2003) e 67% em Londrina (REICHE et al., 2000) e em São Paulo (VAZ et al., 1990). Em relação às taxas observadas em algumas regiões endêmicas da Região Sul, foi inferior àquelas verificadas nas regiões Noroeste e pecuarista do Estado do Rio Grande do Sul (SPALDING et

al., 2003) com 74,5% de soropositividade, e do interior do Paraná, que apresenta 77% de soroprevalência para toxoplasmose (GARCIA et al., 1999).

Em relação a outros países, a soroprevalência foi semelhante à observada entre a população feminina da França e Bélgica (54% e 51%, respectivamente), países com programa rígido de rastreamento e seguimento sorológico para toxoplasmose no pré-natal (NAESSENS et al, 1999; PRATLONG, 2002), e também similar à área metropolitana de Buenos Aires, com 58,9% de soropositivas (FUENTE et al., 1997). A soroprevalência obtida foi superior à de países europeus como Alemanha e Inglaterra, com 42% e 20% de soroprevalência (ROOS et al, 1993; JOYNSON, 2003), e de países asiáticos como Tailândia, com 21,7% (SUKTHANA, 1999), e Índia, com 8,3% (KAUR et al., 1999).

Do total de 2.199 amostras sanguíneas avaliadas, 39,2% eram susceptíveis à infecção toxoplásmica e com risco de adquirirem essa infecção. Como não foi feito um estudo de coorte prospectivo, não se pôde avaliar a taxa de gestantes suscetíveis que foram acompanhadas com sorologia seriada e, portanto, não foi possível analisar a taxa de soroconversão materna.

Um programa de acompanhamento sorológico seriado das gestantes suscetíveis é de fundamental importância para a detecção de soroconversões e diagnóstico de infecção toxoplásmica aguda. Isso permite iniciar o tratamento materno precocemente, investigar o conceito e instituir o tratamento *in utero* do feto infectado (WONG e REMINGTON, 1994; WALLON et al., 2002). Embora a terapia antenatal seja questionada quanto à sua eficácia para impedir ou limitar

o risco de transmissão materno-fetal, parece indiscutível quanto ao seu papel de reduzir a gravidade das lesões congênitas (DUNN et al., 1999; FOULON et al., 1999b; THULLIEZ, 2001).

De qualquer modo, dados na literatura demonstram que a porcentagem de gestantes susceptíveis que são acompanhadas com sorologias seriadas é baixa. Em Buenos Aires, somente 5% das pacientes soronegativas foram reavaliadas durante a gestação (FUENTE et al., 1997). A mesma dificuldade foi observada por PEDREIRA et al. (2001) em São Paulo, onde apenas 8,7% das pacientes suscetíveis foram recrutadas em programa preventivo que consistia de repetição de sorologias e orientações higiênico-dietéticas.

Embora COUVREUR (1999) tenha encontrado redução do risco de infecção em mulheres que receberam orientações higiênico-dietéticas, não se conseguiu demonstrar se esta medida teve impacto importante na redução da incidência de infecção congênita. Isto se deve ao número limitado de estudos utilizando rigorosa metodologia científica e com tamanho amostral suficiente, capaz de comparar a efetividade dos programas preventivos educacionais e seus custos (JEFFREY et al., 2001). No entanto, é necessário enfatizar que o programa educacional é um instrumento importante pelos baixos custos e porque a gestante é motivada a cuidar de sua saúde e a de seu bebê.

A IgM reagente esteve presente em 2,73% das amostras e foi similar aos 2,4% encontrados no levantamento realizado por PEDREIRA et al. (2001), que também utilizou a técnica AxSYM®. Estes últimos autores observaram que

todas as amostras, exceto uma (0,04% do total), tinham IgM com títulos menores que 4,0. Segundo MONTROYA (2002), a IgM acima de 4,0 é indicador de infecção aguda, pois todas as amostras com IgM acima deste valor apresentaram baixo índice de avididade de anticorpos IgG. Também neste estudo apenas uma das 2199 amostras sanguíneas (0,05%) mostrou IgM superior a 4,0. No entanto, a taxa de IgM reagente foi inferior à daquelas apresentadas pelas áreas endêmicas do Brasil, como o interior do Rio Grande do Sul, onde a soroprevalência de IgM foi de 3,6%, embora os ensaios sorológicos utilizados não tenham sido os mesmos (SPALDING et al., 2003).

Em estudo de DIEPERSLOOT et al. (2001) utilizando a técnica AxSYM® como rastreamento antenatal para toxoplasmose na Holanda, a "possível" infecção aguda indicada pela positividade de IgM apareceu em apenas 0,6% do total de mulheres, e o emprego do teste de avididade de anticorpos para confirmação de infecção primária mostrou que apenas um terço das mulheres com IgM (+) teve o diagnóstico de infecção aguda confirmado. No presente estudo não houve complementação diagnóstica nas amostras estudadas ou coleta posterior para análise pareada; portanto não foi possível quantificar a porcentagem de amostras IgM reagentes que posteriormente seriam diagnosticadas como compatíveis com infecção pregressa e sem risco para o feto.

Na casuística deste estudo, metade das IgM acima de 0,500 correspondia ao intervalo de valores caracterizados como "zona cinza", que necessita de complementação sorológica por outra técnica e/ou repetição dos exames em nova amostra para elucidação diagnóstica. Esta taxa elevada é um problema no

rastreamento da toxoplasmose devido aos custos altos com a repetição de sorologias para definir o diagnóstico, e o emprego de um teste que apresenta uma taxa baixa desses resultados seria mais vantajoso economicamente. No estudo de DECOSTER et al. (2000), a técnica imunoenzimática por micropartículas MEIA-AxSYM® apresentou maior taxa de IgM “zona cinza” em relação a dois ensaios comerciais que utilizam a técnica de imunocaptura- Access® e Vidas®: 1,24%, 1,22% e 0,56%, respectivamente. Porém, GOUBET et al. (1999) demonstraram que a IgG pela técnica de MEIA- AxSYM® apresenta resultados fortemente correlacionados com a técnica IFI (98,33% de correlação).

Os diagnósticos sorológicos de infecção recente na gestante e de infecção congênita têm sido motivo de muitos estudos na busca de uma melhor performance do fluxo de diagnóstico (LESER et al., 1999; AMBROISE-THOMAS et al., 2001 LIESENFELD et al., 2001a). Isto decorre do fato das elevadas taxas de falso-positivos, visto que estudos têm demonstrado que, quando submetidos a ensaios sorológicos para complementação diagnóstica, 50% dos casos inicialmente diagnosticados como infecção aguda são posteriormente definidos como infecção crônica (MONTROYA, 2002). Em estudo conduzido por JENUN et al. (1998), 6,8% das gestantes com IgG positiva apresentaram positividade para IgM (0,74% do total de gestantes) e, destas, apenas 11,3% (0,05% da população estudada) foram confirmadas como infecção aguda através da elevação significativa de IgG. Em estudo avaliando 2126 gestantes atendidas nas unidades do Sistema Único de Saúde no Estado do Rio Grande do Sul (SPALDING et al., 2003) observou-se que 52% das gestantes inicialmente

identificadas por apresentarem infecção primária pela IgM reagente foram diagnosticadas posteriormente como infecção pregressa, através da realização de exames de complementação diagnóstica (avidez de anticorpos e IgA).

Portanto, a positividade de IgM é pobre indicador de infecção primária e sua presença não indica infecção aguda. As taxas elevadas de falsa positividade devem-se à alta sensibilidade dos ensaios sorológicos que acarretam a identificação de anticorpos IgM residuais, compatíveis com infecção prévia, sem risco de transmissão congênita (LIESENFELD et al., 2001b). A diferenciação entre IgM residual e de fase aguda exige seguimento sorológico e/ou complementação diagnóstica com outros testes sorológicos (ROOS et al., 1993; MONTOYA, 2002).

Vários estudos para avaliar a taxa de infecção congênita têm sido feitos em vários países, inclusive no Brasil, que apresenta áreas endêmicas e onde a soroprevalência para toxoplasmose é elevada - superior a 70% (GARCIA et al., 1999). Estudos para avaliar os programas de rastreamento pré-natal da toxoplasmose congênita foram capazes de estimar a taxa de infecção em várias regiões entre 1,3/1000 nascidos vivos na população da área metropolitana de São Paulo (PEDREIRA et al., 2001) e alcançando a taxa de 2,2/1000 nascidos vivos em áreas endêmicas do Rio Grande do Sul, sendo 0,7/1000 sintomáticos (SPALDING et al., 2003). A taxa de infecção congênita em programas de rastreamento neonatal foi variável, entre 3,3/10.000 (CARVALHEIRO, 2004) a 8/10.000 partos (MOZZATO e PROCIANOY, 2003).

As taxas acima apresentadas foram semelhantes às da população francesa, de 1 a 3/1000 nascidos vivos, e são superiores às da Polônia, com 0,55/1000 nascidos vivos (PAUL et al., 2000), e da Dinamarca, com 0,33/1000 nascidos vivos (PETERSEN e EATON, 1999).

Em 2001 houve 3.256.433 nascidos vivos no Brasil, e 19.878 no Município de Campinas (SEADE, 2003; SÃO PAULO, 2004). Utilizando como referência os estudos de AMBROISE-THOMAS et al. (2001) e PEDREIRA et al. (2001), e aplicando-se a taxa de transmissão congênita de 1 a 3 casos/1000 nascidos vivos, haveria de 3.252 a 9.757 recém-nascidos infectados no Brasil a cada ano e 20 a 60 infecções congênicas/ano em Campinas.

Os riscos de soroconversão e de infecção congênita são variáveis por região, devido a fatores complexos e variáveis como nível socioeconômico, tipo de alimentação, comportamentos de higiene. Em Campinas, o índice de condições de vida (ICV) mostra as diferenças de nível socioeconômico de acordo com as regiões correspondentes aos distritos de saúde (Anexos 2 e 3). A maior parte da região dos distritos Sudoeste e Noroeste tem o pior índice (ICV 1) e nenhum dos Centros de Saúde do distrito Sudoeste tem o melhor índice, ou seja, ICV 3. Por outro lado, no distrito Leste 60% das unidades concentram-se no grupo de melhor ICV. Os distritos Norte e Sul estão distribuídos mais homoganeamente entre os três grupos de ICV (SÃO PAULO, 2004).

Contrariamente aos relatos da literatura que correlacionam nível socioeconômico e soroprevalência para toxoplasmose, observamos neste estudo

que houve distribuição uniforme dos perfis sorológicos entre os distritos que apresentam diferentes Índices de Condição de Vida. Isso talvez seja decorrente de um viés de seleção dos casos que compreendiam a amostra, visto que gestantes com melhor nível sócio-econômico teriam acesso a convênios de saúde ou consultas privadas, não realizando a sorologia nos Centros de Saúde próximos a sua moradia. Portanto, as gestantes SUS-dependentes foram mais homogêneas em condições higiênico-dietéticas e hábitos, aproximando as prevalências de suscetibilidade e imunidade entre os diferentes distritos.

Em decorrência da alta soroprevalência, do risco de infecção aguda na gestação e dos benefícios do tratamento antenatal na redução da severidade das lesões, a toxoplasmose é um problema importante, embora ainda não tenha sido abordado mais seriamente como problema de saúde pública no Brasil. Isso tem estimulado estudos epidemiológicos sobre o tema em anos recentes, avaliando a prevalência na população em geral (GARCIA et al., 1999) e, mais especificamente, entre as gestantes atendidas nos serviços públicos de saúde (VAZ et al., 1990; PEDREIRA et al., 2001; SPALDING et al., 2003; VARELLA et al., 2003).

O rastreamento para toxoplasmose congênita durante o pré-natal (PEDREIRA et al., 2001; SPALDING et al., 2003) e também o neonatal (NETO et al., 2000) começou a ser estudado no Brasil, favorecendo a elaboração e padronização de condutas para rastreamento de infecção congênita, para propedêutica fetal e tratamento antenatal materno e dos fetos infectados. Assim como nos países europeus e EUA, a polêmica sobre estratégias de prevenção primária e

secundária está presente. Enquanto levantamentos epidemiológicos sugeriam triagem sorológica pré-natal (PEDREIRA et al., 2001; SPALDING et al., 2003; SÁFADI et al., 2004), outros estudos foram realizados para avaliar a performance do diagnóstico de infecção congênita no período neonatal (NETO et al., 2000; CARVALHEIRO, 2004).

Na França, o programa nacional de prevenção da toxoplasmose congênita está estabelecido desde 1978 por lei federal (COUVREUR, 1999) e baseia-se em triagem sorológica das mulheres durante a avaliação pré-concepcional e das gestantes soronegativas mensalmente no pré-natal, tratamento antiparasitário se infecção adquirida no período gestacional, pesquisa de infecção fetal e tratamento específico se confirmada toxoplasmose congênita (AMBROISE-THOMAS et al., 2001). De fato, a rotina de exames pré-natais é bastante heterogênea na Europa, sendo realizada a triagem para toxoplasmose na França, Bélgica, Luxemburgo, Espanha e Itália, mas não no Reino Unido e Holanda (LANGER et al., 1999). Nos EUA, a proposta baseia-se nas orientações higiênico-dietéticas para todas as gestantes, sem triagem sorológica (JEFFREY et al., 2001). Há ainda uma proposta de diagnóstico precoce neonatal por identificação de IgM em amostra de sangue do recém-nascido, embora se saiba que haverá perda de 20% a 30% dos casos decorrentes de infecção precoce na gestação que não produzem IgM (LEBECH et al., 1999; NAESSENS et al., 1999; WALLON et al., 1999).

A triagem sorológica para toxoplasmose não é recomendada na rotina do pré-natal de baixo risco proposta pelo Ministério da Saúde, mas está incluída na proposta ampliada que os municípios podem adotar de acordo com os seus

recursos (BRASIL, 2001). No Projeto Diretrizes, divulgado pelo Conselho Federal de Medicina, onde protocolos clínicos são propostos com base em evidências, há uma longa discussão sobre o tema sem uma firme recomendação ou contra-indicação da triagem pré-natal (BRASIL, 2004).

Estudos na literatura mundial para avaliar risco–benefício têm enfatizado a importância de se implementar um programa de prevenção da toxoplasmose congênita. Em estudo finlandês conduzido por LAPPALAINEN et al. (1995) para avaliar os custos diretos e indiretos de programas de prevenção com medidas educativas, exclusivamente ou associadas à triagem sorológica, concluiu-se que o programa de rastreamento sorológico pré-natal é economicamente viável e resulta em economia de recursos, desde que a incidência de infecção primária materna esteja acima de 1,1/1000 (baixo risco). BINQUET et al. (2002) revisando oito estudos com as experiências francesas não puderam identificar a árvore de decisão mais eficaz para orientar o programa de prevenção, considerando educação, triagem pré-natal ou neonatal.

No Brasil, o programa de rastreamento sorológico para a toxoplasmose durante o pré-natal não é preconizado oficialmente, embora seja frequentemente realizado. Como consequência, há o comprometimento da capacidade em identificar as gestantes com infecção aguda e com risco de acometimento fetal. Deve-se salientar que as gestantes encaminhadas para o serviço de referência terciário para complementação diagnóstica geralmente demoram um mês para admissão e investigação, ou são encaminhadas com idade gestacional adiantada.

Os fatores acima apresentados limitam a interpretação dos ensaios sorológicos de confirmação diagnóstica e interferem com a efetividade do tratamento materno. Este longo tempo para admissão é devido ao grande número de gestantes encaminhadas que não foram adequadamente rastreadas. Assim, o número de procedimentos invasivos para a investigação fetal aumenta, acarretando elevação do risco de perdas fetais e onerando os serviços já deficitários. Somando-se a estes fatores há a ansiedade da gestante e familiares na demora do diagnóstico e em relação aos tratamentos aos quais a grávida é submetida, muitas vezes de forma inadequada e desnecessária.

A nova proposta de fluxograma para a Rede Municipal de Saúde de Campinas inclui a avaliação do índice de avidéz de IgG para as gestantes com IgG e IgM reagentes, o seguimento sorológico trimestral e medidas de prevenção primária para as gestantes suscetíveis. A utilização da avidéz no primeiro trimestre de gestação permitiria excluir, *a priori*, 50% a 80% dos casos que se mostrariam com comportamento de infecção mais antiga. Também evitaria a conduta inadequada dos profissionais que não estão atentos para a taxa de falsos-positivos e a preocupação das mães com um problema que, de fato, não existe. Apenas os casos com "possível" doença recente, demonstrados pela avidéz baixa ou intermediária, deveriam ser submetidos ao procedimento invasivo para PCR-LA nos serviços de referência. Acreditamos que o teste de avidéz IgG antitoxoplasma seja uma ferramenta importante para a diferenciação entre infecção aguda e pregressa.

O acompanhamento das gestantes suscetíveis permitiria o diagnóstico de infecção materna através da soroconversão. Dados na literatura (FOULON et al., 1990) estimam que o risco de transmissão materno-fetal é quatro vezes maior nas gestantes com soroconversão em relação àquelas com "possível" infecção aguda toxoplásmica. Portanto, o acompanhamento sorológico das gestantes soronegativas permitiria identificar aquelas com maior chance de ter o conceito acometido. Com base nos dados da literatura, a proposta sugerida pelo presente estudo melhoraria a performance na busca das gestantes de elevado risco para transmissão vertical e, portanto, permitiria a identificação do maior número de fetos acometidos. Isto decorreria da avaliação sorológica trimestral das mães soronegativas e da melhor seleção, através do teste de avidéz, das gestantes com "possível" infecção primária e que deveriam ser submetidas ao tratamento antiparasitário e investigação fetal.

Os custos estimados para o município estariam reduzidos em cerca de 51%, devendo-se principalmente ao menor número de gestantes submetidas ao caro tratamento antiparasitário com espiramicina, decorrente da melhor seleção das possíveis infecções agudas. Para a unidade de referência ocorreria uma economia em torno de 80% nos custos diretos.

Outra opção seria a utilização de ensaio sorológico com menor taxa de resultados falsos-positivos e de "zona cinza". O emprego do ensaio VIDAS® (bioMérieux), com as características acima descritas, em substituição ao MEIA-AxSYM® (WILSON et al., 1997) seria uma modificação a ser avaliada pelo

laboratório responsável pela triagem sorológica, considerando suas características técnicas e custos de material permanente, de consumo e capacitação de pessoal.

A proposta do estudo foi descrever a prevalência dos diferentes perfis sorológicos para a toxoplasmose nas gestantes que iniciaram o pré-natal nos Centros de Saúde de Campinas, avaliar a sua distribuição entre as diferentes regiões do município e comparar os custos diretos para os gestores municipais de saúde e a unidade de referência. O objetivo foi utilizar tais dados para embasar condutas com melhor risco-benefício e de menor custo operacional.

A avaliação deste estudo é que o programa de prevenção baseado em triagem sorológica pré-natal deve ser mantido, ajustando-se as condutas segundo as propostas atualizadas da literatura para melhor racionalização de recursos e custos, e mantendo os potenciais benefícios em relação à queda na morbimortalidade devido à infecção congênita.

6. Conclusões

- A prevalência de soropositividade para toxoplasmose foi de 60,4%.
- Os perfis sorológicos de imunidade e suscetibilidade para infecção toxoplásmica ocorreram, respectivamente, em 56,1% e 39,2% das amostras.
- A “possível” infecção aguda ocorreu em 2,5% das amostras.
- A taxa de sorologias “duvidosas” foi de 2,2%.
- Apesar da profunda diferença socioeconômica na população geral, a distribuição dos perfis sorológicos foi uniforme nos cinco distritos de saúde.
- O novo fluxograma propõe a triagem inicial por IgG, com realização de IgM apenas se IgG for reagente, e a realização do teste de avidéz para IgG na primeira amostra se IgG e IgM forem reagentes. Também preconiza a repetição trimestral de IgG se a primeira amostra não for reagente.

- Com a nova proposta haveria uma importante redução dos custos, com economia para a Rede Municipal de Saúde e para a unidade de referência (CAISM-Unicamp) de 51% e 79,5%, respectivamente. O maior determinante desta redução seria a melhor seleção dos casos a serem tratados com terapia antiparasitária (espiramicina) e posteriormente submetidos à investigação invasiva fetal.
- A nova proposta de triagem sorológica pré-natal melhoraria a performance do programa de prevenção da toxoplasmose congênita utilizado pela Rede Pública de Campinas, com impacto nas taxas de morbidade da doença no recém-nascido.

7. Referências Bibliográficas

ACOG. ERICAN COLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS.
Perinatal viral and parasitic infections. **ACOG Practice Bulletin 20**. Washington
DC: ACOG, 2000.

AMBROISE-THOMAS, P.; SCHWEITZER, M.; PINON, J. M.;
THIEBAUGEORGES, O. La Prevention de la toxoplasmose congénitale en
France. Évaluation des risques. Résultats et perspectives du dépistage
antenatal et suivi du nouveau-né. **Bull Acad Natle Med**, 185:665-88, 2001.

BADER, T. J.; MACONES, G.A.; ASCH, D.A. Prenatal screening for
toxoplasmosis. **Obst Gynecol**, 90:457-64, 1997.

BAHIA-OLIVEIRA, L. M. G.; ABREU, A. M. W.; AZEVEDO-SILVA, J., ORÉFICE,
F. Toxoplasmosis in southeastern Brazil: an alarming situation of highly endemic
acquired and congenital infection. In: PETERSEN, E.; POLLAK, A.; REITER-
OWONA, I. Recent trends in research on congenital toxoplasmosis. **Int J
Parasitol**, 31:115-44, 2001.

BINQUET, C.; WALLON, M.; QUANTIN, C.; GADREAU, M.; PEYRON, F.
Evaluation of prevention strategies for congenital toxoplasmosis: a critical review
of medico-economic studies. **Rev Epidemiol Sante Publique**, 50:475-87, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa de Humanização do Pré-natal e Nascimento. 2001

BRASIL. Conselho Federal de Medicina. **Projeto Diretrizes. Pré-Natal.**

Disponível em: [www.cfm.org]. Acesso em 06 jan.2004.

BRÉZIN, A. P.; THULLIEZ, P.; COUVREUR, J.; NOBRÉ, R. ; MCLEOD, R. ; METS, M. B. Ophthalmic outcomes after prenatal and postnatal treatment of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophtham*, 135:779-84, 1993.

CAMARGO M. E.; SILVA, S. M.; LESER, P. G.; GRANATO, C. H. Avidéz de anticorpos IgG específicos como marcadores de infecção primária recente pelo *Toxoplasma gondii*. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 33:213-8, 1991.

CARVALHEIRO, C.G. **Toxoplasmose congênita: estimativa de incidência em recém-nascidos da região de Ribeirão Preto**, 2004. [Tese - Doutorado- Universidade de São Paulo].

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Epi lfo: version 6.04b**. Atlanta, 1997.

COOK, A. J. C.; GILBERT, R. E.; BUFFOLANO, W.; ZUFFEREY, J.; PETERSEN, E.; JENUM, P. A.; et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre caso-controll study. *BMJ*, 321:142-7, 2000.

COUVREUR, J. Le problème de la toxoplasmose congénitale. L'évolution sur quatre décennies. *Presse Med*, 28:753-7, 1999.

COZON, G.J.N.; 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 Infect Dis*, 17:32-6, 1998.

DECOSTER, A.; LAMBERT, N.; GERMANEAU, C.; MASSON, C.
Sérodiagnostic de la toxoplasmose: comparaison de la trousse Access® Toxo IgM II aux trousse Axsym® Toxo IgM et Vidas® Toxo IgM. **Ann Biol Clin**, 58:721-7, 2000.

DESMONTS G. D.; COUVREUR, J. Toxoplasmose congenitale. Etude prospective d l'issue de la grossesse chez 542 femmes atteintes de toxoplasmose acquise em cours de gestation. **Ann Pediatr**, 31:805-9, 1984.

DIEPERSLOOT, R. J. A.; HOEKSTRA, H. D.; HOLLANDER, J. K-D.; VLASPOLDER, F. Antenatal screening for hepatitis B and antibodies to *Toxoplasma gondii* and rubella virus : evaluation of two commercial immunoassay systems. **Clin Diagn Lab Immunol**, 8:785-7, 2001.

DINIZ, E. M. A. **Análise da evolução clínica e sorológica de recém-nascidos portadores de toxoplasmose congênita**. São Paulo, 1984. [Tese- Doutorado- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].

DUNN, D.; WALLON, M.; PEYRON, F.; PETERSEN, E.; PECKHAM, C.; GILBERT, R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. **Lancet**, 353:1829-33, 1999.

ESKILD, A.; MAGNUS, P. Commentary: Little evidence of effective prenatal treatment against congenital toxoplasmosis – the implications for testing in pregnancy. **Int J Epidemiol**, 30:1314-5, 2001

FERREIRA, A. W.; CAMARGO, M. E. Toxoplasmosis and the laboratory: Diagnosis and a constant striving for improvement. **Rev Inst Med Trop**, 44:119-20, 2002.

FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. Diagnóstico. **Epidemiologia clínica elementos essenciais**. 3^a. ed. Porto Alegre, Ed. Artes Médicas, 1996.

FORESTIER, F.; DAFFOS, F.; HOHLFELD, P.; LYNCH, L. Les foetopathies infectieuses. Prévention, diagnostic prénatal, attitude pratique. **La presse Médicale**, 20:1448-54, 1991.

FOULON, W.; NAESSENS, A.; MAHLER, T.; WAELE, M.; CATTE, L.; MEUTER, F. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. **Obstet Gynecol**, 76(5,part1): 769-72, 1990.

FOULON, W.; PINON, J.M.; 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**, 181:843-7, 1999a.

FOULON, W.; VILLENA, I.; STRAY-PEDERSEN, B.; DECOSTER, A.; LAPPALAINEN, M.; PINON, J. M. et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. **Am J Obstet Gynecol**, 180(2, part 1):410-5, 1999b.

FUENTE, M. C.; BOVONE, N. S.; CABRAL, G.E. Profilaxis de la toxoplasmosis prenatal. **Medicina (Buenos Aires)**, 57:155-60, 1997.

FUNDAÇÃO SEADE. Sinasc. 2003.

GARCIA JL, NAVARRO IT, OGAWA L, DE OLIVEIRA RC, KOBILKA E. Seroprevalence, epidemiology and ocular evaluation of human toxoplasmosis in the rural zone Jauguapita Iparana) Brazil. **Rev Pan Salud Publica**, 6:157-63, 1999.

GILBERT, R.E.; STANFORD, M.R. Is ocular toxoplasmosis caused by prenatal or post natal infection? **Br J Ophthalmol**, 84:224-6, 2000.

GILBERT, R.E.; GRAS, L.; WALLON, M.; PEYRON, F.; ADES, A.E.; DUNN, D.T. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. ***Int J Epidemiol***, 30:1303-8, 2001.

GILBERT, R.E.; GRAS, L.; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. ***B J Obst Gynecol***, 110:112-20, 2003.

GOUBET, S.; PELLOUX, H.; FRICKER-HIDALGO, H.; GOULLIER-FLEURET, A.; AMBROISE-THOMAS, P. Sérodiagnostic de la toxoplasmose: comparaison de la trousse Elisa Axsym® (Abbott) avec la trousse Vidas® (bioMérieux), l'Immunofluorescence Indirecte et l'Isaga. ***Ann Biol Clin***, 57:481-4, 1999.

GRAS, L.; GILBERT, R.E.; ADES, A.E.; DUNN, D.T. Effect of prenatal treatment on the risk of intracranial and ocular lesions in children with congenital toxoplasmosis. ***Int J Epidemiol***, 30:1309-13, 2001.

JEFFREY, J. L.; LOPEZ, A.; WILSON, M.; SCHULKIN, J.; GIBBS, R. Congenital toxoplasmosis: a review. ***Obstet Gynecol Surv***, 56:296-300, 2001.

JENUM, P. A.; STRAY-PETERSEN, B.; GUNDERSEN, A. G. Improved diagnosis of primary *Toxoplasma gondii* infection in early pregnancy by determination of antitoxoplasma immunoglobulin G avidity. ***J Clin Microbiol***, 35:1972-7, 1997.

JENUM, P. A.; STRAY-PETERSEN, B.; MELBY, K.K.; KAPPERUD, G.; WHITELOW, A.; ESKILD, A. et al. Incidence of *Toxoplasma gondii* infection in 35,940 pregnant women in Norway and pregnancy outcome for infected women. ***J Clin Microbiol***, 36:2900-6, 1998.

JOYNSON, D. H. M. Congenital toxoplasma infection in the UK. **Arch Ped**, 10:27-8, 2003.

KAUR R, GUPTA N, NAIR D, KAKKAR M, MATHUR MD. Screening for TORCH infections in pregnant women: a report from Delhi. Southeast Asian **Trop Med Public Health**, 30:284-6, 1999.

KISH, L. **Survey sampling**. New York, 1965.

LANGER, B.; CANEVA, M-P.; SCHLAEDER, G. Routine prenatal care in Europe: the comparative experience of nine departments of gynecology and obstetrics in eight different countries. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, 85:191-8, 1999.

LAPPALAINEN, M.; KOSKELA, P.; KOSKINIEMI, M.; PIRKKO, A.; HIILESMAA, V.; TERAMO, K. Toxoplasmosis acquired during pregnancy: improved serodiagnosis based on avidity of IgG. **J Infect Dis**, 167:691-7, 1993.

LAPPALAINEN, M.; SINTONEN, H.; KOSKINIEMI, M.; HEDMAN, K.; HIILESMAA, V.; AMMALA, P. et al. Cost-benefit analysis of screening for toxoplasmosis during pregnancy. **Scand J Infect Dis**, 27:265-72, 1995.

LEBECH, M.; ANDERSEN, O.; CHRISTENSEN, N.C.; HERTEL, J.; NIELSEN, H.E.; PEITERSEN, B. et al. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group. **Lancet** 353(9167):1834-7, 1999.

LESER, P.G.; SNEGE, M.; OKAYAMA, N.S.; TATANI, T.; GRANATO, C.F.H.; CAMARGO, E. A utilização do teste de avididade de IgG para auxiliar a interpretação das reações sorológicas para a toxoplasmose com IgM positiva. **Rev Soc Bras Med Fetal**, 5:6-20, 1999.

LESER, P. G.; ROCHA, L. S. A., MOURA, M. E. G., FERREIRA, A. W.
Comparison of semi-automatized assays for anti-*T. gondii* IgG detection in low-reactivity serum samples: importance of the results in patients counseling. **J Bras Patol Med Lab**, 39:107-10, 2003.

LIESENFELD, O.; MONTOYA, J.G.; TATHINENI, N. J.; DAVIS, M.; BROWN, B. W.; COBB, K.L. et al. Confirmatory serologic testing for acute toxoplasmosis and rate of induced abortions among women reported to have positive *Toxoplasma* immunoglobulin antibody titers. **Am J Obstet Gynecol**, 184:140-5, 2001a.

LIESENFELD, O.; MONTOYA, J.G.; KINNEY, S.; PRESS, C.; REMINGTON, J. S. Effect of testing for IgG avidity in the diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women: experience in a US reference laboratory. **J Infect Dis**, 183:1248-53, 2001b.

McAULEY J., BOYER, K. M.; PATEL, D. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis. **Clin Infect Dis**, 18:38-72, 1994.

METS, M. B.; HOLFELS, B.S.; BOYER, M. B.; SWISHER, M. D.; ROIZEN, N.; STEIN, L. et al. Eye manifestation of congenital toxoplasmosis. **Am J Ophthalmol**, 122:309-24, 1996.

MONTOYA, J.G. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. **JID** 185(Suppl 1): S73-S82, 2002.

MONTOYA, J.G.; LIESENFELD, O.; KINNEY, S.; PRESS, C.; REMINGTON, J.S. Vidas Test for avidity of toxoplasma-specific immunoglobulin G for confirmatory testing of pregnant women. **J Clin Microbiol**, 40:2504-8, 2002.

MOZZATTO, I.; PROCIANOY, R. S. Incidence of congenital toxoplasmosis in southern Brazil: a prospective study. **Rev Inst Med Trop**, 45:147-51, 2003.

NAESSENS, A.; JENUM, P. A.; POLLACK, A.; DECOSTER, A.; LAPPALAINEN, M.; VILLENA, I. et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis in neonatal period: a multicenter evaluation. **J Pediatric**, 135:714-9, 1999.

NETO, E. C.; ANELE, E.; RUBIM, R.; BRITES, A.; SCHULTE, J.; BECKER, D.; TUUMINEN, T. High prevalence of congenital toxoplasmosis in Brazil estimated in a 3-year prospective neonatal screening study. **Int J Epidemiol**, 29:941-7, 2000.

PAUL, M.; PETERSEN, E.; PAWLOWSKI, Z. S.; ZBIGNIEW, S.; SZCZAPA, J. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in the Poznan region of Poland by analysis of *Toxoplasma gondii* specific IgM antibodies eluted from paper blood spots. **Pediat Infect Dis**, 19:30-6, 2000.

PEDREIRA, D.A.L.; CAMARGO M.E.; LESER P.G. Toxoplasmosis: will the time ever come? **Ultrasound Obstet Gynecol**, 17:459-63, 2001.

PELLOUX, H.; BRUN, E.; VERNET, G.; MARCILLAT, S.; JOLIVET, M.; GUERGOUR, D.; Determination of anti-*Toxoplasma gondii* immunoglobulin G Avidity: Adaptation to the Vidas System (bioMérieux). **Diagn Microbiol Infect Dis**, 32:69-73, 1998.

PELLOUX, H.; FRICKER-HIDALGO, H.; PONS, J.C.; BOST-BRU, C.; BRENIER-PINCHART, M.P.; JOUK, P.S. et al. Toxoplasmose congénitale: prévention chez la femme enceinte et prise en charge du nouveau-né. **Arch Pediatr**, 9:206-12, 2002.

PETERSEN, E.; EATON, R. B. Control of congenital infection with *Toxoplasma gondii* by neonatal screening based on detection of specific immunoglobulin M antibodies eluted from phenylketonuria filter-paper blood spot samples. **Acta Pediatr Suppl**, 8:36-9, 1999.

PEYRON, F.; WALLON, M.; LIOU, C.; GARNER, P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy (Cochrane Review). In: **The Cochrane Library**, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.

PRATLONG, F. Toxoplasmose et grossesse: Le point sur le suivi sérologique. **Gynecol Obstet Fertil**, 30:237-43, 2002.

PUJOL-RIQUÉ M., QUINTÓ, L., DANÉS, C., VALLS, M. E., COLL, °, JIMÉNEZ DE ANTA, M. T. Datación de IgM anti-toxoplasma em el embarazo com métodos VIDAS-ELFA. **Enf Infec Microbiol Clin**, 18:274-8, 2000.

REICHE, E .M .V.; MORIMOTO, H. K.; FARIAS, G. N.; HISATSUGU, K. R.; GELLER, L.; GOMES, A. C .L. F. Prevalência de tripanossomíase americana, sífilis, toxoplasmose, hepatite B, hepatite C e da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, avaliada por intermédio de testes sorológicos, em gestantes atendidas no período de 1996 a 1998 no Hospital Universitário Regional Norte do Paraná (Universidade Estadual de Londrina, Paraná, Brasil). **Rev Soc Bras Med Trop**, 33:19-27, 2000.

REMINGTON, J. S.; MCLEOD, R.; DESMONTS, G. Toxoplasmosis. In: REMINGTON J. S.; KLEIN J. O. **Infectious diseases of the fetus and newborn infant**. 4th, Philadelphia, Pennsylvania: Ed. W.B. Saunders Company; 1995. p.141-267.

ROOS, T.; MARTIUS, J.; GROSS, U.; SCHROD, L. Systematic serologic screening for toxoplasmosis in pregnancy. **Obstet Gynecol**, 81:243-50, 1993.

SÀFADI, M. A. P. BEREZIN, E. N., FARHAT, C. K., CARVALHO, E. S. Clinical presentation and follow up of children with congenital toxoplasmosis in Brazil. **Braz J Infect Dis**, 7:325-31, 2003.

SÃO PAULO. Secretaria Municipal De Saúde Campinas. **Índices de condições de vida**. Disponível em: <hppt://www.campinas.org.br/saúde>. Acesso em 03 jan.2004.

SEGUNDO, G. R. S.; SILVA, D. A. O.; MINEO, J. R.; FERREIRA, M. S. A comparative study of congenital toxoplasmosis between public and private hospitals from Uberlândia, MG, Brazil. **Braz J Infect Dis**, 99:292-9, 2004.

SPALDING, S.M.; AMENDOEIRA, M. R. R.; RIBEIRO, L. C.; SILVEIRA, C.; GARCIA, A. P.; CAMILLO-COURA, L. Estudo prospectivo de gestantes e seus bebês com risco de transmissão de toxoplasmose congênita em município do Rio Grande do Sul. **Rev Soc Br Med Trop**, 36:483-91, 2003.

SUKTHANA Y. Difference of Toxoplasma gondii antibodies between Thai and Austrian pregnant women. **South Asian Trop Med Public Health**, 30:38-41, 1999.

THIÉBAUT, R.; GILBERT, R.E.; GRAS, L.; CHÊNE, G. Timing and type of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis (protocol for a Cocharen review) In: The Cochorane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.

THORP, J. M. Systematic serologic screening for toxoplasmosis in pregnancy. **Obstet Gynecol**, 82:162-3, 1993.

THULLIEZ P. Commentary: Efficacy of prenatal treatment for toxoplasmosis: a possibility that cannot be ruled out. **Int J Epidemiol**, 30:1315-8, 2001.

VARELLA, I. S.; WAGNER, M. B.; DARELA, A. C.; NUNES, L.M.; MÜLLER, R. W. Seroprevalence of toxoplasmosis in pregnant women. **J Pediat**, 79:69-74, 2003.

VAZ, A. J.; GUERRA, E. M.; FERRATTO, L. C. C.; TOLEDO, L. A. S.; NETO, R. S. A. Sorologia positiva para sífilis, toxoplasmose e Doença de Chagas em gestantes de primeira consulta em centors de saúde de área metropolitana, Brasil. **Rev Saúde Publ**, 24:373-9, 1990.

WALLON, M.; LIOU, C.; GARNER, P.; PEYRON, F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. ***B M J***, 318:1511-4, 1999.

WALLON, M.; GAUCHERAND, P.; KURDI, M. A.; PEYRON, F. Infection toxoplasmique de début de grossesse: conséquences et conduite à tenir. ***J Gynecol Obstet Biol Reprod***, 31:478-84, 2002.

WILSON, M.; REMINGTON, J. S.; CLAVET, C.; VARNEY, G.; PRESS, C.; WARE, D. et al. Evaluation of six commercial kits for detection of human immunoglobulin M antibodies to *Toxoplasma gondii*. ***J Clin Microbiol***, 35:3112-5, 1997

WONG, S.Y.; REMINGTON, J.S. Toxoplasmosis in pregnancy. ***Clin Infect Dis***, 18:853-62, 1994.

8. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CC PG-001/98
(alterada 2002).

9. Anexos

9.1. Anexo 1 – Ficha de coleta de dados

1. Identificação

1.1. Caso número _____ 1.2. Matrícula no C. S. _____

1.3. Idade: _____ anos

1.4. Centro de Saúde _____

1.5. Distrito de Saúde _____

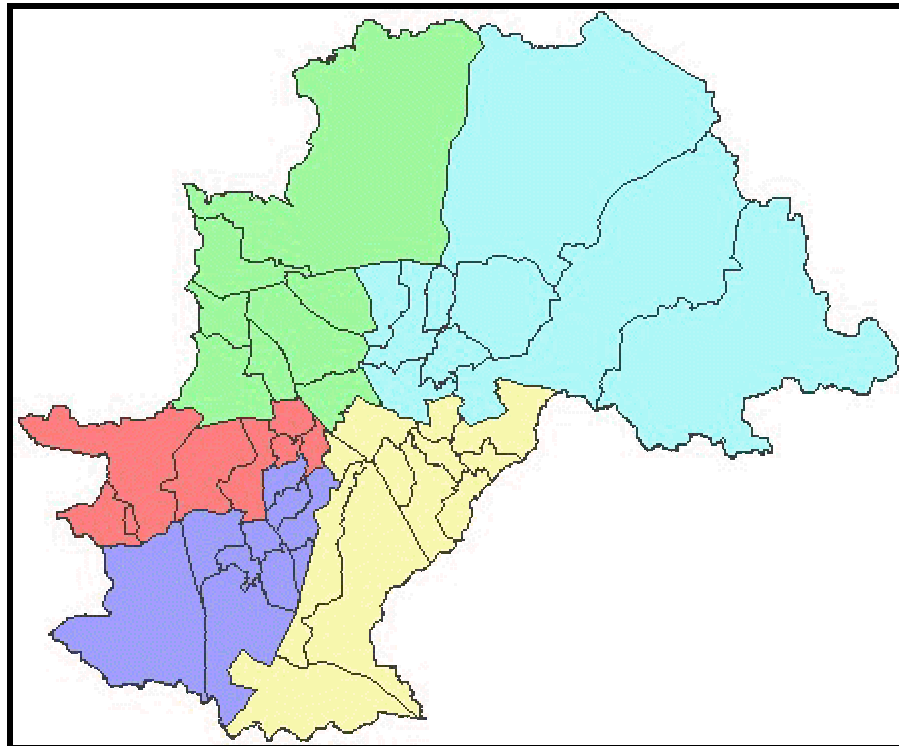
2. Sorologia Rede Básica de Saúde

2.1. Data da coleta: ____ / ____ / ____

2.2. Valor de IgM- MEIA: _____

2.3. Valor de IgG- MEIA: _____

9.2. Anexo 2 - Mapas








	Distrito Noroeste - (DNO)
	Distrito Sudoeste - (DSO)
	Distrito Leste - (DL)
	Distrito Sul - (DS)
	Distrito Norte - (DN)

Gráfico 1. Mapa com os cinco Distritos de Saúde do município de Campinas (Secretaria Municipal de Saúde, 2004).

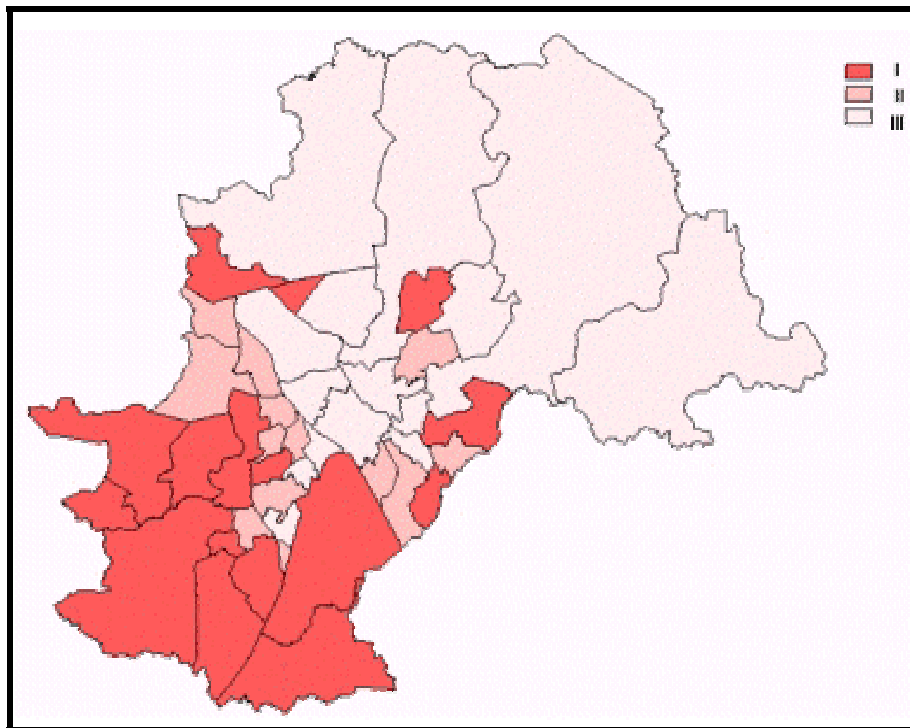


Gráfico 2. Mapa de distribuição do Índice de Condições de Vida de Campinas (ICV) – Secretaria Municipal de Saúde, 2004.