

Abordagem neonatal nas infecções congênicas – toxoplasmose e sífilis

The approach to neonatal congenital infections – toxoplasmosis and syphilis

Roberta Maia de Castro Romanelli¹, Ericka Viana Machado Carellos¹, Flávia Alves Campos², Aline Silva de Paula Pinto³, Bárbara Araújo Marques⁴, Lêni Márcia Anchieta¹, Gláucia Manzan Queiroz de Andrade¹

DOI: 10.5935/2238-3182.20140053

RESUMO

As infecções que acometem o binômio mãe-filho durante a gestação constituem grande preocupação para obstetras e pediatras, por sua frequência e dificuldade no diagnóstico etiológico, importante para o tratamento precoce. A maioria dos recém-nascidos com infecções congênicas é assintomática, assinalando a importância da triagem laboratorial para doenças transmissíveis durante o ciclo gravídico-puerperal da mulher. Este artigo de revisão visa a apresentar recomendações em relação às infecções congênicas por *Treponema pallidum* e *Toxoplasma gondii*. A sífilis é uma das doenças com maiores taxas de transmissão vertical e é um problema de saúde pública ainda com controle insuficiente no país. O diagnóstico da infecção materna, realizado com VDRL e confirmado com um teste treponêmico, indica tratamento imediato na gestante e em seu parceiro. A infecção congênita é prevenível por meio do tratamento materno adequado com penicilina benzatina, o que representa ótimo custo-benefício. A toxoplasmose é parasitose de distribuição mundial, com alta prevalência em nosso meio. O rastreamento sorológico durante o pré-natal permite a detecção das gestantes suscetíveis que devem ser priorizadas nas ações educativas e monitoradas para identificar-se possível sor conversão. O tratamento precoce da gestante com infecção aguda pode reduzir a transmissão materno-fetal ou o comprometimento do feto, melhorando o prognóstico do recém-nascido infectado. É possível evitar a sífilis e a toxoplasmose congênita por meio do pré-natal de qualidade, que deve ser disponível e acessível. Ações preventivas e diagnósticas devem ser intensificadas no acompanhamento da gestante, principalmente nas unidades básicas de saúde (UBS), de forma a gerar resultados com impacto populacional.

Palavras-chave: Transmissão Vertical de Doença Infecciosa; Recém-nascido; Toxoplasmose Congênita; Sífilis Congênita.

ABSTRACT

*The infections that affect the binomial mother-son during pregnancy are of great concern to obstetricians and pediatricians because of its frequency and difficulty in reaching an etiological diagnosis that is important for early treatment. Most newborns with congenital infection are asymptomatic; this shows the importance of laboratory screening for diseases that are transmitted during the pregnancy-puerperal cycle of women. This review aims to provide recommendations with regard to congenital infection by *Treponema pallidum* and *Toxoplasma gondii*. Syphilis is one of the diseases with the highest rates of mother-to-child transmission and is a public health problem still with insufficient control in the country. The diagnosis of maternal infection, performed with VDRL and confirmed with a treponemic test, indicates immediate treatment in pregnant women and their partners. The congenital infec-*

¹ Médica Pediatra. Doutora. Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Médica Pediatra. Mestre em Ciências da Saúde-Saúde da Criança e do Adolescente. Hospital Infantil João Paulo II da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG, Hospital Mater Dei. Belo Horizonte, MG – Brasil.

³ Médica. Pediatra Infectologista. Ambulatório do Programa DST/AIDS da SMS da Prefeitura Municipal de Contagem. Contagem, MG – Brasil.

⁴ Médica. Pediatra Infectologista. Mestranda em Ciências da Saúde-Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Recebido em: 13/05/2013
Aprovado em: 15/01/2014

Instituição:
Faculdade de Medicina da UFMG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
Gláucia M Q Andrade
E-mail: qandrade.bh@terra.com.br

tion is preventable through adequate maternal treatment with benzathine penicillin, which presents great cost-benefit value. Toxoplasmosis is a parasitosis of worldwide distribution, with high prevalence in our environment. The serological screening during the prenatal period allows the detection of susceptible pregnant women who should be prioritized in educational activities and monitored for possible seroconversion. The early treatment of pregnant women with acute infection can reduce the maternal-fetal transmission or fetal impairment improving the prognosis of infected newborns. Syphilis and congenital toxoplasmosis can be avoided with a high quality prenatal, which should be available and accessible. Preventive and diagnostic actions should be intensified in the monitoring of pregnant women, especially in the basic health units (UBS), to generate population impacting results.

Key words: Infectious Disease Transmission, Vertical; Congenital; Infant, Newborn; Toxoplasmosis, Congenital; Syphilis, Congenital.

INTRODUÇÃO

Mudanças têm ocorrido na epidemiologia, diagnóstico, prevenção e abordagem de diversas infecções, sendo proposta deste artigo a revisão da abordagem neonatal da transmissão vertical de dois agentes infecciosos: *Treponema pallidum* e *Toxoplasma gondii*.

MÉTODOS

Trata-se de estudo de revisão em que foi realizada a busca em bases de dados da literatura médica (*National Library of Medicine – PubMed – MEDLINE; Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – LILACS; Scientific Eletronic Library Online – SCIELO*), além de referência em publicações de órgãos de saúde (*Center for Diseases Control and Prevention* e Ministério da Saúde). Os seguintes descritores foram utilizados: toxoplasmose congênica; sífilis congênica; transmissão vertical de doença infecciosa.

Sífilis congênica

Epidemiologia

O *T. pallidum* ainda se destaca como problema de saúde pública e a meta das ações de prevenção para 2015 é reduzir sua incidência para até 0,5 caso por mil nascidos vivos.¹ O que se verifica no Brasil é que, apesar do grande acesso da gestante ao pré-natal, disponibilidade de testes diagnósticos sensíveis a baixo custo e da eficácia do tratamento da gestante e do feto, as crianças continuam nascendo infectadas. Os motivos da alta incidência de casos ainda observados relacionam-se à não realização dos testes diagnósticos, conforme o protocolo orientado pelo Ministério da Saúde e condutas inadequadas, como ausência do tratamento do parceiro.^{2,3}

Estimativas do Ministério da Saúde mostram que 1,1% da população brasileira se infecta pelo *T. pallidum* todos os anos e que cerca de 60 mil gestantes (1,7%) são portadoras da infecção, sendo essa taxa aproximadamente quatro vezes mais alta que a infecção pelo HIV. De acordo com a OMS, considera-se a taxa de transmissão vertical de 25%. A ocorrência de sífilis congênica é um claro marcador da qualidade da assistência à saúde no pré-natal, sendo ainda subnotificada em nosso país.²

Desde 1986, a sífilis congênica é uma doença de notificação compulsória para fins de vigilância epidemiológica.² No ano de 2006, a doença foi incluída como agravo de notificação no SINAN, com o objetivo de facilitar a coleta e análise dos registros dos casos no país.⁴ De acordo com o Ministério da Saúde, tendo como base os casos notificados em 2008, 79,8% das mães realizaram pré-natal. Dessas, 52,9% tiveram o diagnóstico de sífilis durante a gravidez e apenas 23,7% tiveram os seus parceiros tratados (Tabela 1).⁵

Tabela 1 - Casos de sífilis congênica (%) por características selecionadas por ano de diagnóstico – Brasil, 2001-2008

Diagnóstico da Sífilis Congênica	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008*
Realização do pré-natal	73,0	76,4	79,6	78,2	78,0	79,2	71,4	79,8
Sífilis diagnosticada na gravidez	53,1	58,4	57,1	56,4	56,3	55,1	57,4	52,9
Parceiro tratado	17,5	18,8	17,9	13,7	13,2	13,1	20,1	23,7

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico, DST/AIDS, 2008⁵.

Em 2011 foram notificados 9.374 novos casos de sífilis congênita, com taxa de incidência de 3,3 casos por mil nascidos vivos.⁶ A incidência tem aumentado e, no país, apuram-se diferenças regionais nas taxas de incidência e de transmissão vertical, o que revela necessidades de medidas mais efetivas para a sua redução a índices aceitáveis. A Tabela 2 apresenta a incidência ao longo dos anos, estratificadas por região. Entre 2005 e junho de 2012 ocorreram 57.700 notificações em gestantes, sendo que apenas em 2011 foram 14.321 casos, a maioria na região Sudeste e Nordeste, com taxa de detecção de sífilis em gestantes de 5,0 casos por 1.000 nascidos vivos. Na Tabela 2 encontram-se dados nacionais de incidência de sífilis congênita em crianças com idade inferior a um ano. Registram-se taxas de até 3,3 por 1.000 nascidos vivos em 2011.⁶ No entanto, estima-se que a subnotificação pode alcançar magnitudes de 44,2%.⁵

Em Minas Gerais foi notificado o total de 1.400 casos de sífilis congênita nos anos de 2007 e 2008, com taxa de incidência de 0,7 por 1.000 nascidos vivos em cada ano. Além disso, foram registrados 46 óbitos por sífilis congênita no estado.⁷

Em países desenvolvidos também se identificam dificuldades no controle da sífilis congênita e sua taxa de incidência, que vinha declinando nos EUA até 2006-07, voltou a se elevar, associada ao aumento na incidência de sífilis na população em geral.⁸

Definição

Considera-se infectada toda gestante que durante o pré-natal, no momento do parto ou curetagem, apresente evidência clínica de sífilis, com teste positivo ou não realizado.⁹

Além disso, devem ser notificados os casos de óbito fetal por sífilis (todo feto morto, após 22 sema-

nas de gestação ou com peso igual ou acima de 500 gramas, cuja mãe portadora de sífilis não foi tratada ou foi inadequadamente tratada) e de aborto por sífilis (toda perda gestacional ocorrida antes de 22 semanas de gestação ou com peso inferior a 500 gramas, cuja mãe é portadora de sífilis e não foi tratada ou foi inadequadamente tratada).²

Consideram-se sífilis congênita todas as crianças nascidas de mãe com evidência clínica e/ou laboratorial de sífilis, diagnosticadas durante a gestação, parto ou puerpério e toda criança menor de 13 anos com suspeita clínica e/ou epidemiológica.⁹

Transmissão vertical

A sífilis congênita é o resultado da disseminação da infecção da gestante infectada, não tratada ou inadequadamente tratada, para o seu concepto por via transplacentária, periparto e ainda durante aleitamento materno se houver lesões na mama. A taxa de transmissão vertical em mulheres não tratadas é de 70 a 100% nas fases primárias e secundárias da doença, reduzindo-se para aproximadamente 30% nas fases tardias da infecção materna. Mais de 50% dos casos notificados são assintomáticos ao nascimento, por isso é muito importante a triagem sorológica da mãe no pré-natal e na maternidade.^{2,3}

Manifestações clínicas

A sífilis adquirida durante a gravidez pode resultar em reabsorção do embrião, aborto, natimorto, malformação, CIUR, prematuridade ou sequelas pós-natais variáveis, como cegueira, surdez, deficiência mental e malformações, de apresentação precoce ou tardia.¹⁰

Tabela 2 - Incidência de sífilis congênita em menores de um ano de idade (por 1.000 nascidos vivos) segundo região de residência por ano de diagnóstico, Brasil, 1998 a 2011

Região	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Norte	0,3	0,4	0,6	0,8	0,7	1,7	1,2	1,6	2,0	2,4	2,3	2,2	2,1	2,6
Nordeste	0,9	0,7	2,2	1,3	1,4	2,3	1,7	2,2	2,4	2,3	2,2	2,4	2,8	3,8
Sudeste	1,1	1,3	0,6	0,6	0,6	0,6	2,2	2,2	1,9	2,0	2,1	2,2	2,7	3,6
Sul	0,5	0,6	1,3	1,2	1,1	1,6	0,7	0,8	0,8	1,1	1,1	1,5	1,8	2,5
C.Oeste	1,2	2,0	1,4	1,4	1,1	1,3	1,5	1,6	1,6	1,2	1,4	1,4	1,6	1,8
Brasil	0,9	1,0	1,3	1,2	1,3	1,7	1,7	1,9	1,9	2,0	2,0	2,1	2,4	3,3

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico, Sífilis, 2012.⁶

As manifestações da sífilis congênita precoce, que ocorre até dois anos de vida, decorrem da ação do treponema e são dependentes da carga bacteriana, virulência, do desenvolvimento fetal na época da infecção e do tempo decorrido entre a infecção materna e o tratamento. Entre elas encontram-se erupções maculopapulares na face, região palmar e plantar, lesões bolhosas, condiloma *latum*, osteocondrite/metafisite, periostite sífilítica, lesões de osteomielite, anemia hemolítica, hidropisia, retinite em sal-e-pimenta, coroidite, catarata e glaucoma.^{8,11}

As manifestações da sífilis congênita tardia, que ocorrem após dois anos de vida, decorrem da atividade inflamatória e remodelação óssea. Incluem a hidrocefalia comunicante, periostite e diafisite, tibia em sabre, fronte olímpica, nariz em sela, dentes de Hutchinson, molares em amora, mandíbula curta, arco palatino elevado, ceratite intersticial, surdez por acometimento do 8º par craniano, articulações de Clutton, rágades e déficit cognitivo.^{8,11}

Diagnóstico e tratamento da gestante

O diagnóstico de certeza é a identificação do *Treponema pallidum* em microscopia de campo escuro. No entanto, é exame pouco utilizado devido a dificuldades técnicas para obtenção do material e sua realização.^{10,12}

A triagem para sífilis com testes sorológicos se justifica pela alta sensibilidade, especialmente após a fase primária, e pelo tratamento simples, disponível na rede pública e com poucos efeitos colaterais. Além disso, o tratamento ainda na gestação permite o tratamento do feto e evita evolução para lesões e estigmas da doença congênita.^{2,3}

Há testes não treponêmicos que são utilizados para triagem, como o *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) e o *Rapid Plasma Reagin* (RPR), e os testes treponêmicos utilizados para confirmação do diagnóstico. Os principais testes treponêmicos utilizados são o *Fluorescent Treponemal Antibody* (FTAAbs), o *Treponema pallidum haemagglutination assay* (TPHA) e *Enzyme Immunoassay* (EIA). Na sífilis primária, a sensibilidade do VDRL e FTAAbs chega a 75% e na fase secundária da doença ambos pode chegar a 100% de sensibilidade. Na fase terciária da sífilis, o VDRL pode ser negativo ou apresentar baixo título independente do tratamento, mas os testes tre-

ponêmicos permanecem positivos.^{2,8} Ainda em investigação, a detecção do DNA do *T. pallidum* pela reação em cadeia da polimerase (PCR) destaca-se como técnica promissora para o diagnóstico pré-natal e pós-natal, permitindo mais rapidez e especificidade na identificação dos patógenos.⁸

A testagem com VDRL deve ser iniciada ainda na primeira consulta pré-natal e repetida com 28 a 30 semanas e na maternidade para todas parturientes (Figura 1).¹³ Ressalta-se que qualquer valor de VDRL deve ser considerado para investigação e tratamento materno.² No entanto, deve-se lembrar de situações nas quais pode ocorrer sorologia falso-positiva (leptospirose, mononucleose, vacinação, idade avançada, hanseníase, tuberculose, malária, lúpus, neoplasias, drogas injetáveis, a própria gestação) e falso-negativa (sífilis muito recente, associação a HIV e fenômeno prozona – predomínio de anticorpos em relação aos antígenos).¹⁰

Além disso, toda gestante identificada com sífilis deve ser notificada e investigada para outras doenças sexualmente transmissíveis (DST). Embora seja obrigatória apenas a realização do VDRL e da sorologia anti-HIV, de acordo com Programa de Humanização no Pré-natal e Nascimento¹³ e o Projeto Nascer¹⁴, deve-se também realizar a investigação de hepatite.

Em dezembro de 2011 foi publicada a portaria que definiu a realização da triagem reversa com o teste rápido treponêmico e posterior confirmação com teste não treponêmico ou outro teste treponêmico de método sorológico diferente.¹⁵ Em outubro de 2012, o Ministério da Saúde publicou a nota técnica que estabelece o uso de testes rápidos em unidades básicas de saúde, permitindo o tratamento imediato e evitando oportunidades perdidas no tratamento da sífilis, propiciando o tratamento oportuno da gestante e seu parceiro.¹⁶

Para a gestante, o tratamento deve ser realizado com penicilina em dose adequada de acordo com a fase da doença (Tabela 3).^{2,8}

No caso de neurosífilis, é indicada a penicilina cristalina (EV, 2 a 4 milhões de UI de 4/4 horas) por 10 dias. Para ser considerada adequadamente tratada, a gestante com diagnóstico de sífilis deve receber penicilina, na dose adequada, até um mês antes do parto; o parceiro deve ser tratado e o título de VDRL deve reduzir em pelo menos quatro vezes em seis meses ou manter-se menor que 1:4 em caso de sífilis em fase desconhecida.⁸

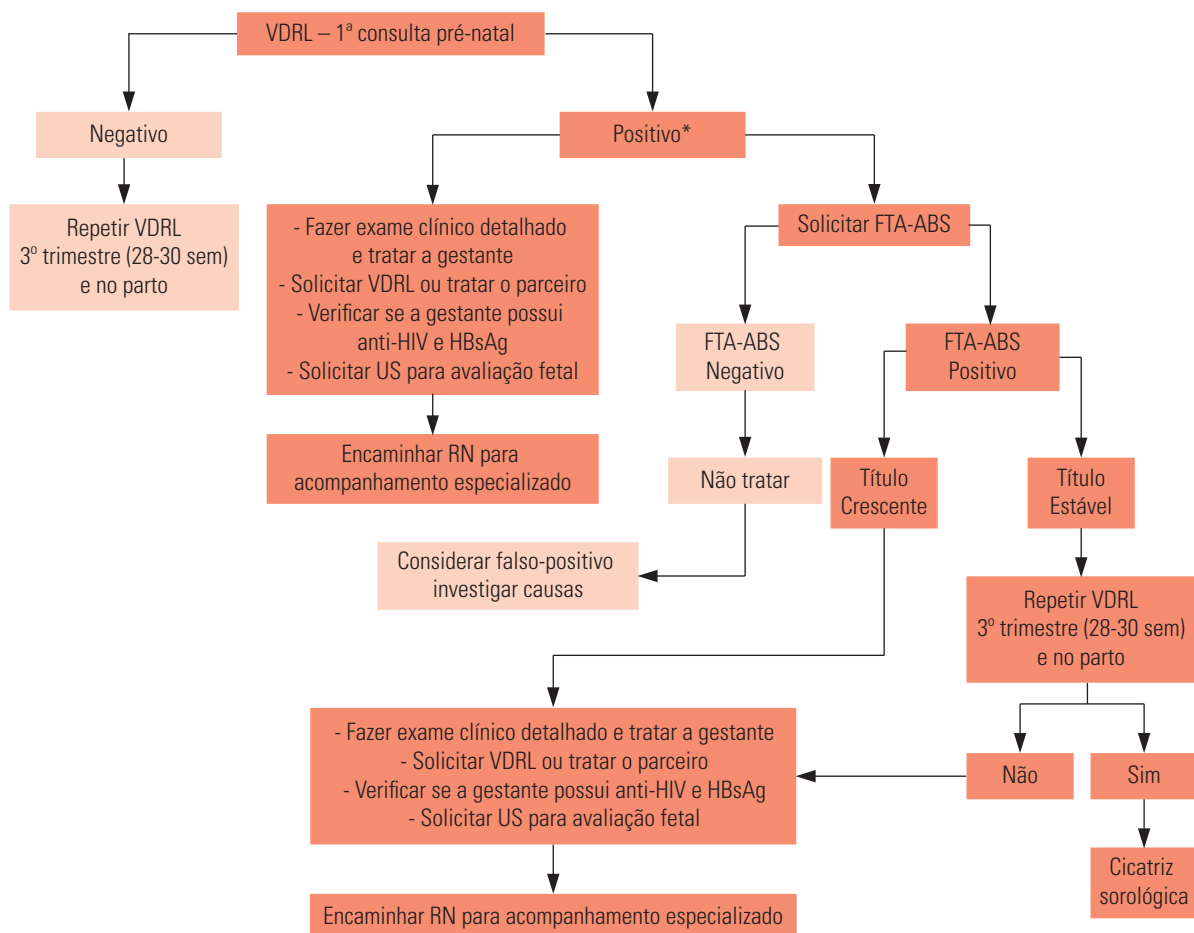


Figura 1 - Fluxograma para triagem da sífilis. Adaptado de: Couto *et al.* (2006).¹⁰

* Na ausência de um teste confirmatório (FTA-ABS), considerar para o diagnóstico as gestantes com VDRL reagente, em qualquer titulação, desde que não tratadas anteriormente de forma adequada.²

Tabela 3 - Tratamento para sífilis na gestação de acordo com a fase da doença

Estágio da sífilis	Tratamento	Evolução sorológica esperada
Primária (cancro duro)	Penicilina G Benzatina: 2,4 milhões de UI, IM, dose única	Queda de 4 vezes no VDRL em 3 a 6 meses
Secundária ou < 1 ano	Penicilina G Benzatina: 2,4 milhões UI dose, IM, duas doses, com intervalo de 1 semana	Queda de 4 vezes no VDRL em 3 a 6 meses
> 1 ano ou desconhecido	Penicilina G Benzatina: 2,4 milhões UI dose, IM, três doses, com intervalo de 1 semana	VDRL ≤ 1:4 estável ou em queda

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde, 2005.²

Diagnóstico e tratamento do recém-nascido

A conduta com o recém-nascido deve considerar se a mãe foi adequada ou inadequadamente tratada. O tratamento adequado depende de todos os critérios citados, que devem ser cumpridos para que o recém-nascido não necessite de propedêutica extensa.²

Se a mãe for considerada adequadamente tratada, apenas o VDRL realizado simultaneamente ao materno (pareado) deve ser solicitado para triagem inicial. Se o VDRL apresentar-se maior do que o da mãe ou o recém-nascido apresentar-se sintomático, toda a propedêutica para investigação de órgãos-alvo deve ser realizada para decisão terapêutica de acordo com as alterações encontradas. Se o VDRL for igual ou menor do que o materno, toda a propedêutica deve ser realizada se não houver possibilidade de seguimento. Se o VDRL for negativo, a penicilina benzatina deve ser administrada se não houver seguimento adequado (Figura 2).²

Se a mãe for considerada não tratada ou inadequadamente tratada, o recém-nascido deve ser submetido a toda propedêutica para investigação de órgãos-alvo e decisão terapêutica, independentemente dos sintomas, pois 50% deles podem nascer assintomáticos (Figura 2).²

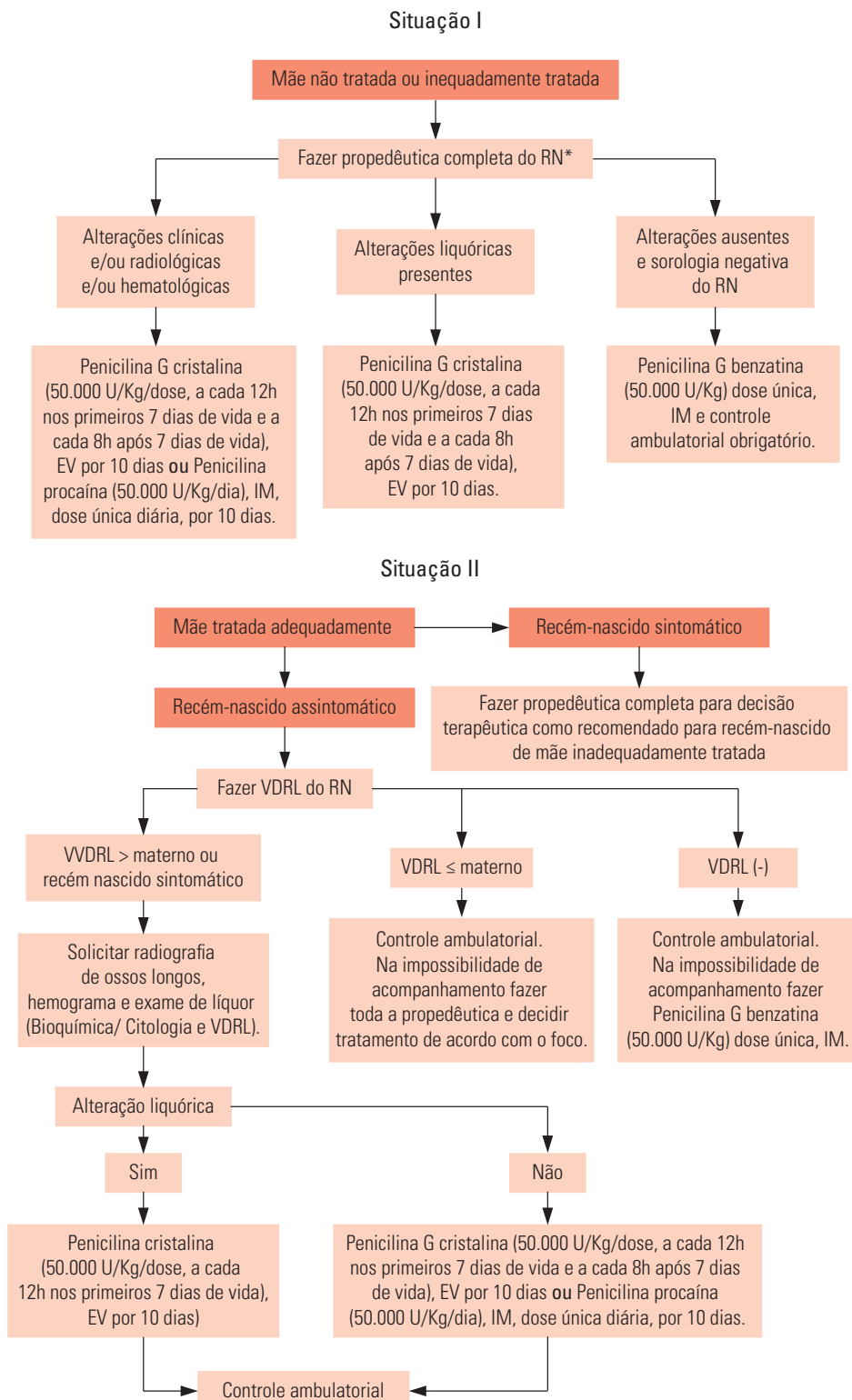


Figura 2 - Fluxograma para propedêutica e tratamento do recém-nascido em caso de sífilis na gestação de acordo com o tratamento materno. * Propedêutica completa inclui: VDRL sérico, hemograma, líquor (bioquímica/citologia, VDRL) e radiografia de ossos longos. Ressalta-se que todo caso definido como sífilis congênita deve ser submetido à avaliação oftalmológica, neurológica e audiológica. A fundoscopia deve ser realizada em todo recém-nascido sintomático e outros exames devem ser solicitados de acordo com a clínica do recém-nascido, com base em órgãos-alvo acometidos. Adaptado de: Brasil, 2005.²

De acordo com as referências clássicas referentes ao diagnóstico de neurosífilis, as alterações do liquor que sugerem acometimento do sistema nervoso central são: leucócitos acima de 25 céls/mm³ ou proteínas acima de 150 mg/dL (período neonatal) ou leucócitos acima de 5 céls/mm³ e proteínas acima de 40 mg/dL (após 28 dias de vida).² No entanto, estudos recentes, realizados com mais rigor metodológico, têm sugerido valores inferiores de celularidade e, principalmente, de proteínas, como parâmetros de normalidade líquórica no período neonatal.^{17,20} Portanto, pode ser prudente valorizar e correlacionar com a clínica da criança, o achado de células e proteínas no liquor em níveis inferiores aos classicamente aceitos.

Seguimento após tratamento

Todas as crianças diagnosticadas com sífilis congênita, independentemente dos sintomas e foco de infecção, devem ser avaliadas e acompanhadas por profissionais de referência em Infectologia, Neurologia, Oftalmologia e Fonoaudiologia.^{2,3}

O seguimento clínico deve ser feito com consultas mensais por seis meses e depois bimestrais até 12 meses. O VDRL deve ser solicitado com 1, 3, 6, 12 e 18 meses para avaliar queda de título, sendo necessários dois exames negativos para alta ambulatorial. O FTAAbs da criança deve ser solicitado após 18 meses, pois a sua persistência indica anticorpos da criança e confirma o diagnóstico.^{2,3}

Em casos de acometimento do SNC, o liquor deve ser repetido a cada seis meses, até normalização. Se evidência de alterações clínicas e/ou laboratoriais na criança, considerar como falha terapêutica ou recidiva e investigá-la novamente para definição terapêutica.²

Toxoplasmose congênita

Epidemiologia

O *T. gondii* é um parasita cosmopolita, com prevalência variável entre as regiões de acordo com certas características como hábitos alimentares e de higiene pessoal, saneamento básico e situação socioeconômica, sendo maior em grupos menos favorecidos economicamente, como se observa nos países subdesenvolvidos.²¹ Nos Estados Unidos e Europa observa-se declínio da prevalência nas últimas décadas, sendo atribuída, em parte, às melhorias das condições de vida da população.²²

O conhecimento da prevalência da toxoplasmose congênita e em gestantes é fundamental para o planejamento de políticas públicas racionais no controle da doença. Devem ser considerados na avaliação das estratégias de prevenção o impacto da doença na criança infectada intraútero, bem como o número de mulheres suscetíveis e o risco de soroconversão durante a gestação. A prevalência elevada indica exposição ambiental frequente, infecção em faixas etárias mais jovens e alto risco de soroconversão entre as gestantes suscetíveis, tendo em vista o ambiente contaminado em que elas vivem.²³

No Brasil, os estudos avaliando a prevalência da toxoplasmose em gestantes mostram taxas altas, chegando a 92% no Mato Grosso do Sul²⁴. Em Belo Horizonte, avaliação em duas maternidades públicas encontrou prevalência de 61,2%.²⁵

As estimativas de prevalência da toxoplasmose congênita variam conforme o tipo de metodologia empregada e a região estudada (Tabela 4). Em Minas Gerais, estudo de base populacional realizado entre novembro de 2006 e maio de 2007 englobou todos os recém-nascidos participantes do programa estadual de triagem neonatal (PETN-MG), aproximadamente 95% dos nascidos vivos no período, e mostrou alta prevalência de 13 infectados para cada 10.000 nascidos vivos.²⁶

Tabela 4 - Estudos brasileiros que avaliaram a prevalência da toxoplasmose utilizando a triagem neonatal em sangue seco

Autor, ano de publicação e período do estudo	Local de origem	Amostra	Prevalência (por 10.000)
Camargo Neto <i>et al.</i> , 2004 ²⁷	Brasil (Áreas não especificadas)	364.130	5,3
Carvalho <i>et al.</i> , 2005 ²⁸ (2001)	Brasil (Ribeirão Preto)	15.172	3,3
Lago <i>et al.</i> , 2007 (2002) ²⁹	Brasil (Porto Alegre, RS)	10.000	6,0
Andrade <i>et al.</i> , 2008 (2003-2004) ²¹	Brasil (Belo Horizonte – MG)	30.808	6,5
Vasconcelos-Santos <i>et al.</i> , 2009 (2006-2007) ²⁶	Brasil (Minas Gerais)	146.307	13,0

Apesar da elevada frequência da toxoplasmose congênita no Brasil, não existem políticas públicas para controle da infecção no território nacional. O Ministério da Saúde recomenda a triagem sorológica na primeira consulta de pré-natal e sua repetição, quando possível, transferindo essa decisão e seu financiamento para os municípios. Regionalmente, a triagem pré-natal é oferecida de forma gratuita e com protocolos variados em alguns municípios dos estados do Paraná, São Paulo, Minas Gerais e Rio Grande do Sul.³⁰

A prevenção da toxoplasmose congênita envolve medidas direcionadas a reduzir as fontes de infecção e aumentar o conhecimento geral da população quanto às formas de transmissão e riscos para o conceito infectado. Nesse contexto, incluem-se as políticas relacionadas à melhoria das condições sanitárias e qualidade da água para consumo, cuidados quanto à higiene dos animais criados para abate, processamento adequado dos alimentos e acesso das mulheres a informações preventivas de qualidade durante o pré-natal.³¹

O conhecimento dos fatores de risco pela população de gestantes é essencial para que a estratégia educativa seja bem-sucedida. Sabe-se que a infecção ocorre após ingestão de uma das formas infectantes do *T. gondii* – cistos em carne crua ou malcozida infectada, oocistos esporulados em alimentos e água contaminados com fezes de gatos, e raramente taquizoítas em leite cru. No entanto, como existe variabilidade entre as populações em relação à importância de cada fator de risco, deve-se ajustar as orientações profiláticas à realidade da população-alvo.³²

Avanço em relação ao reconhecimento da importância da doença foi a inclusão da toxoplasmose aguda gestacional e da toxoplasmose congênita na “Lista de Notificação Compulsória em Unidades Sentinelas – LNCS” do Ministério da Saúde, em agosto de 2010.³³

A Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais (SES-MG), considerando o impacto da doença em nosso meio e a necessidade de organização da atenção para diagnóstico e tratamento da toxoplasmose, estabeleceu a realização de diagnóstico laboratorial em Rede da Toxoplasmose Aguda Gestacional e Congênita em gestantes e recém-nascidos em MG desde fevereiro de 2013.³⁴ Essa ação, denominada “Programa de controle da toxoplasmose congênita em Minas Gerais”, está sendo realizada em parceria com a UFMG por intermédio do NUPAD (Núcleo de ações e pesquisa em apoio diagnóstico). O programa

consiste em realizar a triagem no início do pré-natal e repetir as testagens trimestralmente nas gestantes suscetíveis utilizando a punção digital (sangue em papel filtro). Nessa amostra investigam-se a IgM e IgG pelo método de Elisa. As gestantes cujas amostras são reagentes para IgM e IgG em papel filtro são retestadas em soro (IgM e IgG pelo método ELFA), incluindo a realização do teste de avididade de IgG. Quando o diagnóstico de infecção aguda é confirmado ou provável, a gestante é encaminhada para atenção pré-natal de alto risco, inicia o uso de anti-parasitários e é avaliada para realização do diagnóstico da infecção fetal (PCR em líquido amniótico). Os filhos das gestantes suscetíveis no último exame realizado no pré-natal, assim como os filhos daquelas com infecção aguda provável ou confirmada, são testados para IgM anti-*T. gondii* (método de Elisa) no sangue colhido para realização do teste de triagem neonatal. A criança infectada (IgM e/ou IgA positivas) é encaminhada para tratamento e reabilitação, se necessário.

Com esse novo sistema logístico de diagnóstico da toxoplasmose no binômio mãe-filho, o perfil da toxoplasmose em Minas Gerais será mais bem conhecido, o que proporcionará atuação mais eficaz na prevenção da toxoplasmose congênita.

Transmissão vertical

A infecção congênita ocorre após transferência transplacentária de taquizoítas de *T. gondii* presentes na circulação de gestantes com parasitemia decorrente principalmente da infecção aguda. A transmissão em grávidas com infecção crônica é incomum, mas pode ocorrer na situação de imunodeficiência associada à reativação de infecção latente ou, mais raramente, em mulheres imunocompetentes que reativam ou se reinfectam durante a gestação.³⁵

A taxa de transmissão vertical está relacionada de forma diretamente proporcional à idade gestacional em que ocorreu a infecção materna: no primeiro trimestre, período no qual a placenta apresenta baixa permeabilidade, a taxa de transmissão é baixa e situa-se em torno de 6%. Já no terceiro trimestre, a probabilidade de infecção congênita pode chegar a mais de 80%, em virtude da vasta irrigação placentária. O risco global de transmissão de toxoplasmose da mãe para o filho na gravidez foi estimado em 29%.³⁶

Manifestações clínicas

A toxoplasmose congênita pode apresentar-se assintomática ao nascimento ou com quadro clínico variável, que inclui desde sintomas inespecíficos até manifestações graves com sequelas importantes ou até mesmo aborto e óbito fetal. As manifestações clínicas variam na dependência de fatores como a cepa e carga parasitária, imunidade da mãe e do filho e época da transmissão materno-fetal. A proporção de comprometimento fetal apresenta-se de modo inverso à idade gestacional: a gravidade da infecção congênita é maior nas infecções maternas precoces, devido à imaturidade do concepto, e menor nas infecções ocorridas no final da gravidez. A tríade clássica da doença – coriorretinite, hidrocefalia e calcificações intracranianas – é vista em menos de 10% dos neonatos infectados. Cerca de 70-90% das crianças infectadas verticalmente não apresentam sintomas ao nascimento, vindo a manifestar sinais da doença tardiamente devido a acometimento auditivo, do sistema nervoso central (SNC) e principalmente ocular. Das crianças que nascem sem sintomas aparentes, 40% ou mais apresentam alterações oftalmológicas ou de SNC quando investigadas. Entre as manifestações inespecíficas encontram-se: exantema maculopapular, icterícia, hepatoesplenomegalia, febre ou hipotermia, linfadenopatia, pneumonite, diarreia, anemia e trombocitopenia.³⁶

A retinocoroidite é a manifestação mais comum, sendo predominantemente bilateral e macular devido à predileção do parasito pela região maculodiscal. Outras manifestações encontradas em frequência menor são a microftalmia e a catarata. Estrabismo e/ou nistagmo sugerem lesões retinocoroideas.³⁶ A lesão ocular ativa é caracterizada por um exsudato branco-amarelado, cottonoso, ocasionalmente cinza, com limites mal definidos devido ao edema retiniano circunjacente.¹⁰

As manifestações neurológicas podem estar presentes ao nascimento ou aparecer entre três e 12 meses de vida. São mais frequentes nas crianças com acometimento ocular e podem ser decorrentes de encefalite aguda ou de necrose cerebral irreversível. O espectro de alterações inclui: calcificações cerebrais, microcefalia, hidrocefalia e convulsões. A hidrocefalia geralmente é progressiva, por isso a importância do monitoramento do crescimento cefálico. Quando é secundária à obstrução aquedutal,

a literatura relata bom prognóstico após a colocação de derivação ventricular. A microcefalia é menos frequente, porém está associada a grave dano cerebral.³⁶ Ao contrário da microcefalia, as calcificações não têm se associado à deficiência de aprendizado.³⁷ As alterações líquóricas caracterizam-se por hiperproteinorraquia e pleocitose, com predomínio de mononucleares.³⁶

O déficit auditivo tem sido relatado em menos de 20% dos casos de toxoplasmose congênita, ocorrendo em menor proporção nas crianças com tratamento adequado, sendo um dos mecanismos aventados a deposição de cálcio no ligamento espiral e cóclea, similar às calcificações encontradas no cérebro.²¹

Diagnóstico e tratamento da gestante

Como apenas 10 a 20% das gestantes com infecção aguda são sintomáticas, é importante a triagem sorológica no pré-natal para diagnosticar a infecção aguda (soroconversão) materna. O primeiro exame deve ser realizado o mais cedo possível, idealmente no primeiro trimestre de gestação. São utilizados testes para detecção de IgM e IgG anti-*T. gondii* e teste de avididade para anticorpos IgG.^{10,36} Ressalta-se que gestante com sorologia inicial sucetível (IgM e IgG não reagentes) seguida de IgG positiva pode apresentar infecção crônica em que a IgG não foi detectada no primeiro exame devido a métodos sorológicos de baixa sensibilidade ou níveis baixos de IgG. Na Figura 3 apresentam-se os fluxogramas que orientam a interpretação de possíveis resultados sorológicos e conduta recomendada.

O método de escolha para propeidética fetal é a pesquisa do DNA do *T. gondii* pela reação em cadeia de polimerase (PCR), que deve ser realizada a partir de 18 semanas de gestação, no mínimo após quatro semanas da data estimada da infecção materna. Os resultados devem ser avaliados com cautela, tendo em vista a ampla variação no desempenho desse teste diagnóstico entre diferentes laboratórios. Em geral, a literatura relata alta especificidade e sensibilidade variável.³⁶

O tratamento da gestante no primeiro trimestre de gestação é realizado com espiramicina e tem como objetivo diminuir a transmissão do parasito para o concepto. Não se deve utilizar a pirimetamina no período embrionário, por ser teratogênica em animais.³⁶

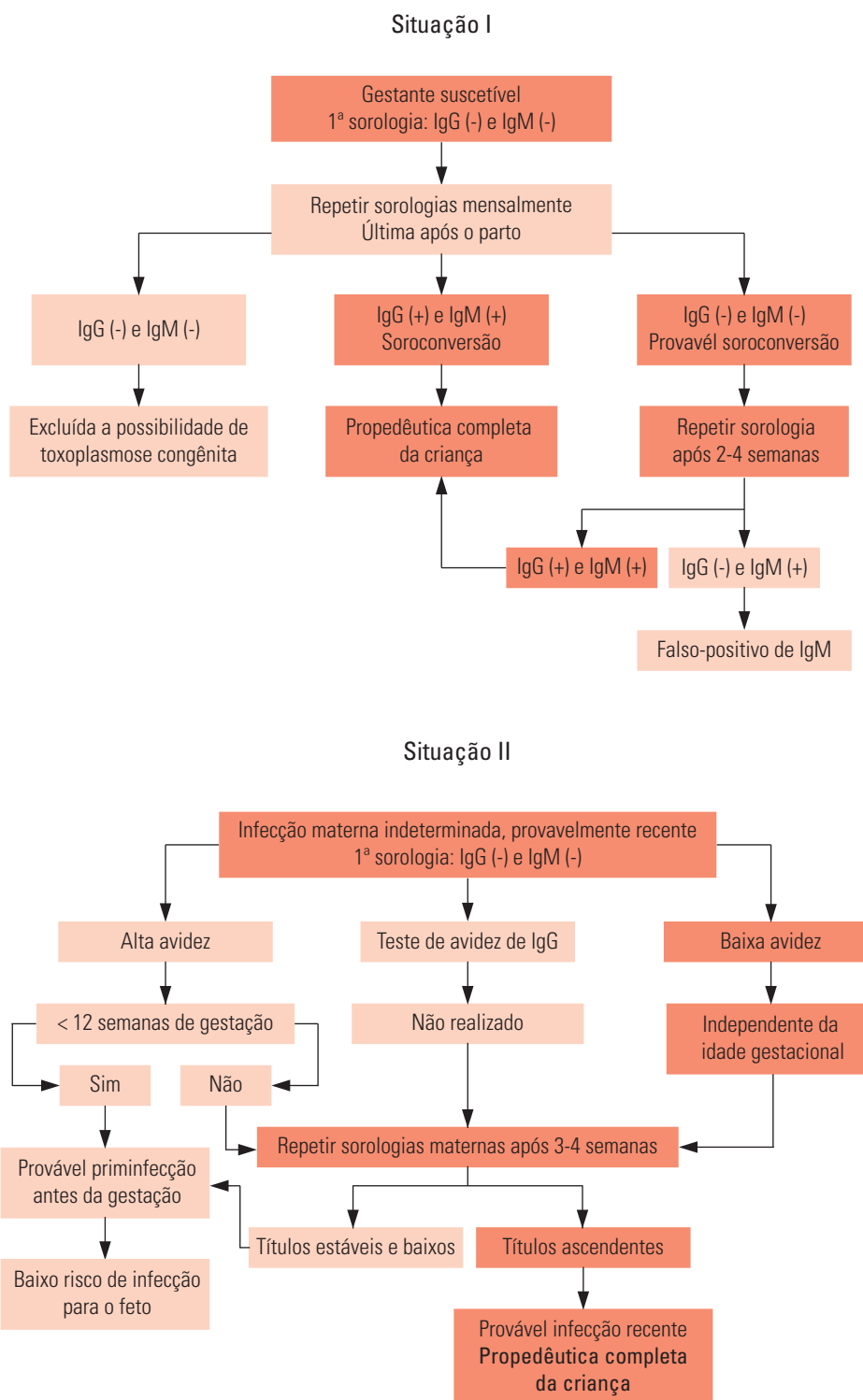


Figura 3 - Fluxograma de interpretação dos resultados das sorologias para toxoplasmose realizadas na gestação.
 * Os exames sorológicos devem, idealmente, ser realizados em um mesmo laboratório e com a mesma técnica.
 ** A persistência de anticorpo IgM positivo após intervalo de 2-4 semanas, sem o aparecimento de anticorpo IgG, sugere resultado falso-positivo.
 Adaptado de: Couto et al.¹⁰; SES-MG³⁴.

Como a espiramicina não alcança níveis terapêuticos no sistema nervoso central do feto, diante de um resultado positivo em PCR de líquido amniótico, é aconselhável a troca da espiramicina pela associação da sulfadiazina com a pirimetamina, que deve ser mantida até o final da gestação. Se a infecção fetal for excluída, mantém-se a espiramicina até o parto. Se a infecção primária ocorrer no terceiro trimestre de gestação, sugere-se já iniciar a sulfadiazina e a pirimetamina, devido ao elevado risco de contaminação fetal, sendo dispensada a realização de amniocentese. O ácido fólico deve ser usado junto com a sulfadiazina e a pirimetamina, para reduzir a chance de depressão medular.³⁶

Diagnóstico e tratamento no recém-nascido

Considerando-se que as manifestações clínicas da infecção estão frequentemente ausentes no recém-nascido, os exames complementares, especialmente os sorológicos, são muito importantes.¹⁰

A infecção congênita pode ser diagnosticada por meio do isolamento do *T.gondii* no sangue ou líquidos corporais; detecção do DNA do parasito pela reação de cadeia da polimerase (PCR); demonstração de cistos na placenta e tecidos do feto e do recém-nascido; ou, mais frequentemente, por meio dos exames sorológicos.³⁶

A primeira sorologia do RN deve ser realizada simultaneamente com a sorologia materna. As melhores técnicas disponíveis no Brasil para detecção de IgM antitoxoplasma no neonato são os imunoenaios enzimáticos de captura (duplo-sanduiche), que detectam anticorpos específicos em cerca de 80% dos casos. Mesmo utilizando testes sensíveis, muitas crianças infectadas antes da 20ª semana de gestação apresentarão resultados negativos.^{21,36} Uma técnica promissora que pode futuramente auxiliar no diagnóstico precoce da toxoplasmose congênita é a comparação das imunoglobulinas IgG da criança e da mãe, pela técnica de “Western blot”, que pode identificar perfis de reconhecimento antigênico diferenciados.³⁸

Os anticorpos IgM antitoxoplasma podem ser detectados duas semanas após a infecção, atingindo um pico de concentração com um mês e tornando-se indetectáveis aproximadamente em seis a nove meses. Os anticorpos IgG atingem pico de concentração em um a dois meses após a infecção e permanecem positivos indefinidamente. O achado de IgG antitoxoplasma no

soro do RN pode significar infecção ativa ou transferência passiva de anticorpos maternos. Títulos de IgG ascendentes em controles sucessivos são fortemente sugestivos de infecção congênita, o mesmo ocorrendo com a persistência dos títulos no primeiro ano de vida. Por outro lado, a queda progressiva dos títulos a partir do quarto mês de vida sugere transferência passiva de anticorpos maternos em vez de infecção fetal. Na ausência de IgM, o achado isolado de IgG antitoxoplasma no soro do RN assintomático não confirma o diagnóstico, mas se o RN apresenta sinais clínicos, o título elevado de anticorpos IgG tem alto valor preditivo para o diagnóstico de toxoplasmose congênita. A propedêutica no recém-nascido deve contar também com a avaliação neurológica, oftalmológica e auditiva. A realização da fundoscopia é de extrema importância, já que uma parcela dos pacientes pode ser assintomática e apresentar comprometimento ocular importante. A presença de manifestações clínicas ao nascimento geralmente está associada à doença retiniana extensa.^{10,21,36} A fundoscopia deve ser realizada por oftalmologista experiente ao nascimento e a intervalos regulares, de acordo com os achados no exame inicial.

A avaliação neurológica inclui ultrassonografia transfontanelar (USTF), tomografia computadorizada (TC) de crânio e punção lombar. O USTF pode evidenciar calcificações ou hidrocefalia, sendo de grande ajuda no diagnóstico e acompanhamento da dilatação ventricular intra e extraútero.¹⁰ A TC de crânio apresenta mais sensibilidade para identificar as calcificações cerebrais. A punção lombar está indicada em todos os casos com alteração neurológica clínica ou nos exames de imagem.¹⁰ As alterações sugestivas de acometimento neurológico são a pleocitose, geralmente inferior a 100 células, com predomínio de mononucleares, e a hiperproteínoorraquia, que pode chegar a níveis elevados.³⁶

A avaliação auditiva deve ser feita em todos os RNs com suspeita de toxoplasmose congênita ao nascimento. Os procedimentos utilizados para avaliação auditiva podem ser divididos em avaliações comportamentais (subjetivas, com elevado número de falso-negativos) e eletrofisiológicas (objetivas, mais sensíveis e específicas). Entre os procedimentos eletrofisiológicos, os mais utilizados são: potenciais evocados auditivos do tronco encefálico (PEATE) / *brain stem evoked responses audiometry* (BERA) e as emissões otoacústicas evocadas (EOAE). Na triagem auditiva precoce das crianças, realizada nos primeiros meses de vida, recomenda-se realizar a EOAE

(popularizada no Brasil com o nome de teste da orelhinha). Se alterada, realiza-se em seguida o PEATE.³⁹

Com base nos achados clínicos, sorológicos e exames complementares abordados, o diagnóstico de toxoplasmose pode ser dividido da seguinte maneira:⁴⁰

Diagnóstico definitivo

- IgM (ou IgA) específica nos primeiros seis meses de idade (a presença desses anticorpos nos primeiros cinco dias de vida necessita ser confirmada com nova sorologia após a primeira semana);
- IgG específica em elevação, associada ou não a sinais clínicos sugestivos da infecção congênita;
- IgG específica persistentemente positiva ao final dos primeiros 12 meses de vida, associada ou não a sinais clínicos sugestivos da infecção congênita.

Diagnóstico provável

- cultura de tecido placentário positiva;
- IgM específica positiva entre os 6-12 meses de vida, sem resultado de sorologia prévia;
- IgG específica em título igual ou inferior ao materno, podendo ou não apresentar alterações líquóricas, fundoscópicas ou radiológicas sugestivas de infecção congênita, associada à infecção materna confirmada durante a gestação.

Diagnóstico possível

- retinocoroidite e/ou hidrocefalia/microcefalia/calcificações cerebrais em crianças sem resultados de testes sorológicos com infecção materna desconhecida;
- retinocoroidite e/ou hidrocefalia/calcificações cerebrais em crianças com IgG específica positiva e com infecção materna desconhecida.

Diagnóstico excluído

- não apresenta IgG e IgM específicas detectáveis nos primeiros 12 meses de vida e não recebeu tratamento;
- sorologia (IgG e IgM) negativa seis meses após o término do tratamento.

Deve-se considerar que os títulos de IgG podem ser modificados pelo tratamento, portanto, é necessário confirmar os valores negativos entre um e seis meses após a suspensão do mesmo.³⁶

Todas as crianças com toxoplasmose congênita, apresentando ou não manifestações clínicas ao nascimento, devem ser tratadas durante o primeiro ano de vida e a associação terapêutica mais utilizada é sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico.³⁶

A sulfadiazina é recomendada na dose de 80 a 100 mg/kg/dia, em duas tomadas, durante um ano. A pirimetamina é usada na dose de 1 mg/kg, diariamente, durante seis meses, e três vezes por semana durante os seis meses seguintes. Como o mecanismo de ação dessas drogas envolve o bloqueio da síntese dos folatos, essenciais para o metabolismo dos ácidos nucleicos, o principal evento adverso observado é a depressão medular reversível, representada principalmente pela neutropenia, mas também pela anemia macrocítica e plaquetopenia. Para evitar esse efeito, deve-se usar o ácido fólico na dose de 5-20 mg/dia três vezes na semana ou diariamente para os lactentes, durante e até uma semana após suspensão do esquema.³⁶

Os corticosteroides devem ser adicionados ao esquema antiparasitário na vigência de processo inflamatório do SNC (proteínas no liquor superior a 1 g/dL) ou retinocoroidite em atividade próximo da região macular. A dose recomendada da prednisona ou prednisolona é de 1 mg/kg/dia em duas tomadas, até resolução das alterações citadas. Em geral, após os 12 meses de idade, nenhuma terapêutica é recomendada, exceto para os casos de reativação da infecção ocular.³⁶

Seguimento após tratamento

A criança em tratamento para toxoplasmose congênita deve ser examinada periodicamente (semanal, mensal ou bimensalmente, dependendo da evolução da criança) pelo pediatra. Deve-se acompanhar o crescimento e o desenvolvimento, encaminhar para reabilitação (baixa visão, fisioterapia, terapia ocupacional e fonoaudiologia) de acordo com a necessidade de cada criança e monitorar os possíveis efeitos colaterais dos medicamentos.¹⁰

Nos casos suspeitos, a sorologia para toxoplasmose (IgM e IgG) deve ser repetida a intervalos de 1-2 meses até confirmação ou exclusão do diagnóstico. Nas crianças infectadas, a sorologia deve ser repetida ao final do tratamento, quando pode ser observado

rebote sorológico com aumento dos níveis de IgM e/ou IgG. Mas esse achado isolado, sem sinais inflamatórios oculares, não indica a manutenção ou reinício da medicação antiparasitária.³⁶

As crianças infectadas devem ser avaliadas pelo oftalmologista ao nascimento e depois, idealmente, a cada três meses até um ano de idade e a cada seis meses até que possa relatar déficits visuais isolados.¹⁰

A avaliação neurológica deve ocorrer a intervalos variáveis de acordo com a evolução de cada caso. Nas crianças com dilatação ventricular detectada ao diagnóstico, repetir USTF a cada dois meses e monitorar o crescimento do perímetro cefálico rigorosamente durante o primeiro ano de vida, para avaliar a necessidade de derivação ventricular.¹⁰

A avaliação auditiva deve ser feita no período neonatal e durante o primeiro ano de vida.³⁹

O acompanhamento dos efeitos adversos das medicações utilizadas também é de grande importância. O hemograma deve ser realizado semanalmente no início do tratamento, podendo ser usado em intervalos maiores (1-2 meses), na ausência de efeitos colaterais às medicações. Se forem observadas alterações hematológicas, deve-se dobrar a dose e a frequência de uso do ácido fólico. O tratamento deve ser suspenso na vigência de neutropenia grave até recuperação dos neutrófilos para níveis acima de 500/mm³.^{10,36}

Recomenda-se também exame de urina para monitorar a ocorrência de cristalúria, que pode ser evitada com a simples orientação para aumentar a ingestão hídrica durante o uso da sulfadiazina.³

CONCLUSÃO

Ressalta-se a importância da prevenção e do diagnóstico precoce da toxoplasmose e sífilis na gestante e no recém-nascido, possibilitando a instituição do tratamento oportuno e permitindo melhor qualidade de vida para as crianças.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Plano Nacional de Saúde. PNS 2012-2015. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Diretrizes para o Controle da Sífilis Congênita/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST/AIDS. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Protocolo para a prevenção de transmissão vertical de HIV e sífilis: Manual de Bolso. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 5 de 21 de fevereiro de 2006. Inclui doenças na relação nacional de notificação compulsória, define doenças de notificação imediata, relação dos resultados laboratoriais que devem ser notificados pelos Laboratórios de Referência Nacional ou Regional e normas para notificação de casos. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Bol Epidemiol AIDS/DST. 2008; 5(1).
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Bol Epidemiol Sífilis. 2012; 1(1).
7. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Vigilância em Saúde. Relatório de Situação. Minas Gerais. 5ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
8. Dobson SR. Congenital syphilis: Clinical features and diagnosis. [Citado em 2013 jan 15]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/congenital-syphilis-clinical-features-and-diagnosis>.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. 7ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
10. Couto JCF, Andrade GQM, Tonelli E. Infecções perinatais. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
11. Kollmann TR, Dobson S. Syphilis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA. editors. Infections diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 524-50.
12. American Academy of Pediatrics, Report of the Committee on Infectious Diseases. Red Book. 29th ed. Atlanta: Elk Grove Village; 2012.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Programa de Humanização no Pré-natal e Nascimento (PHPN). Portaria nº 569/GM, Brasília, 1º de junho de 2000. Brasília: Ministério da Saúde; 2000.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Projeto Nascer. Portaria 2.104, Brasília, 19 de novembro de 2002. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 77, Brasília, 12 de janeiro de 2012. Dispõe sobre a realização de testes rápidos, na atenção básica, para a detecção de HIV e sífilis, assim como testes rápidos para outros agravos, no âmbito da atenção pré-natal para gestantes e suas parcerias sexuais. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Nota técnica conjunta no 391/2012/SAS/SVS/MS. Realização do teste rápido da sífilis na Atenção Básica a Saúde no Âmbito da Rede Cegonha. Brasília, 02 de outubro de 2012. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
17. Chadwick SL, Wilson JW, Levin JE, Martin JM. Cerebrospinal fluid characteristics of infants who present to the emergency department with fever: establishing normal values by week of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Apr; 30(4):e63-7.
18. Kestenbaum LA, Ebberson J, Zorc JJ, Hodinka RL, Shah SS. Defining cerebrospinal fluid white blood cell count reference values in neonates and young infants. *Pediatrics*. 2010 Feb; 125(2):257-64.

19. Byington CL, Kendrick J, Sheng X. Normative cerebrospinal fluid profiles in febrile infants. *J Pediatr*. 2011 Jan; 158(1):130-4.
20. Ahmed A, Hickey SM, Ehrett S, Trujillo M, Brito F, Goto C, *et al*. Cerebrospinal fluid values in the term neonate. *Pediatr Infect Dis J*. 1996 Apr; 15(4):298-303.
21. Andrade GMQ. Triagem neonatal como estratégia para o diagnóstico e tratamento precoces da toxoplasmose congênita em Belo Horizonte, Minas Gerais [dissertação]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais; 2008.
22. Gollub EL, Leroy V, Gilbert R, Chêne G, Wallon M, (Eurotoxo) ETSG. Effectiveness of health education on *Toxoplasma*-related knowledge, behaviour, and risk of seroconversion in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 Feb; 136(2):137-45.
23. Foulon W, Naessens A, Ho-Yen D. Prevention of congenital toxoplasmosis. *J Perinat Med*. 2000; 28(5):337-45.
24. Figueiró-Filho EA, Lopes AHA, Senefonte FRA, Souza Júnior VG, Botelho CA, Figueiredo MS, *et al*. Toxoplasmose aguda: estudo da frequência, taxa de transmissão vertical e relação entre os testes diagnósticos materno-fetais em gestantes em estado da região Centro-Oeste do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005; 27(5):442-9.
25. Carellos EV, Andrade GM, Aguiar RA. Evaluation of prenatal screening for toxoplasmosis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil: a cross-sectional study of postpartum women in two maternity hospitals. *Cad Saude Publica*. 2008 Feb; 24(2):391-401.
26. Vasconcelos-Santos DV, Machado Azevedo DO, Campos WR, Orfice F, Queiroz-Andrade GM, Carellos EV, *et al*. Congenital toxoplasmosis in southeastern Brazil: results of early ophthalmologic examination of a large cohort of neonates. *Ophthalmology*. 2009 Nov; 116(11):2199-205.
27. Camargo Neto E, Rubin R, Schulte J, Giugliani R. Newborn screening for congenital infectious diseases. *Emerg Infect Dis*. 2004 Jun; 10(6):1068-73.
28. Carvalheiro CG, Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, De Souza CB, Maciel LM. Incidence of congenital toxoplasmosis estimated by neonatal screening: relevance of diagnostic confirmation in asymptomatic newborn infants. *Epidemiol Infect*. 2005 Jun; 133(3):485-91.
29. Lago EG, Camargo Neto E, Melamed J, Rucks AP, Presotto C, Coelho JC, *et al*. Congenital toxoplasmosis: late pregnancy infections detected by neonatal screening and maternal serological testing at delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007 Nov; 21(6):525-31.
30. Lopes-Mori FM, Mitsuka-Breganó R, Capobianco JD, Inoue IT, Reiche EM, Morimoto HK, *et al*. Programs for control of congenital toxoplasmosis. *Rev Assoc Med Bras*. 2011 Sep-Oct; 57(5):594-9.
31. Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C, Spettoli D, Gori G, D'Amico R, *et al*. Prenatal education for congenital toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (1):CD006171.
32. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, *et al*. Sources of *Toxoplasma* infection in pregnant women: European multicentre case-control study. *European Research Network on Congenital Toxoplasmosis*. *BMJ*. 2000 Jul; 321(7254):142-7.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Lista de Notificação Compulsória em Unidades Sentinelas – LNCS. Portaria nº 2472, de 31 de agosto de 2010, Art.6º, ANEXO III. [Citado em 2013 abr 14]. Disponível em <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/gm/105285-2472>.
34. Minas Gerais. Secretaria do Estado da Saúde (SES-MG). Dispõe sobre a realização de diagnóstico laboratorial em Rede de Toxoplasmose Aguda Gestacional e Congênita em gestantes e recém-nascidos no Estado de Minas Gerais. Resolução SES Nº 3.331, de 20 de Junho de 2012. [Citado em 2013 jan 15]. Disponível em: http://www.saude.mg.gov.br/atos_normativos/resolucoes/2012/resolucao_3331.pdf/view.
35. Andrade GMQ, Vasconcelos-Santos DV, Carellos EVM, Romanelli RMC, Vitor RWA, Carneiro ACAV, *et al*. Congenital toxoplasmosis from a chronically infected woman with reactivation of retinochoroiditis during pregnancy. *J Pediatr*. 2010; 86(1):85-8.
36. Remington JS, McLeod R, Wilson CB, Desmonts G. Toxoplasmosis. *In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 7ª ed. Philadelphia: Elsevier. 2011; p. 917-1041.
37. Carvalho AL. Estudo de 120 casos de toxoplasmose congênita acompanhados no setor de infectologia pediátrica do departamento de pediatria, FM-UFMG, no período de 1982-1996 [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2008.
38. Machado AS, Andrade GM, Januário JN, Fernandes MD, Carneiro AC, Carneiro M, *et al*. IgG and IgM western blot assay for diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2010 Sep; 105(6):757-61.
39. Lebech M, Joynson DH, Seitz HM, Thulliez P, Gilbert RE, Dutton GN, *et al*. Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. *European Research Network on Congenital Toxoplasmosis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996 Oct; 15(10):799-805.
40. Resende LM, Andrade GMQ, Azevedo MF, Perissinoto J, Vieira ABC. Congenital toxoplasmosis: Auditory and language outcomes in early diagnosed and treated children. *Sci Med*. 2010; 20(1):13-9.