

# Revisão sistemática dos métodos sorológicos utilizados em gestantes nos programas de triagem diagnóstica pré-natal da toxoplasmose

## *Systematic review of serological methods used in prenatal screening of toxoplasmosis in pregnant women*

Bárbara Araujo Marques<sup>1</sup>, Gláucia Manzan Queiroz de Andrade<sup>2</sup>, Suzane Pretti Figueiredo Neves<sup>3</sup>, Fernando Henrique Pereira<sup>4</sup>, Mariza Cristina Torres Talim<sup>5</sup>

DOI: 10.5935/2238-3182.20150099

### RESUMO

Informações sobre a melhor estratégia para triagem sorológica da toxoplasmose em gestantes são escassas e poucos estudos mencionam o uso de amostras de sangue capilar. Realizou-se uma revisão sistemática para pesquisar os métodos sorológicos empregados em programas de triagem pré-natal da toxoplasmose no mundo e as características principais destes programas, com busca nas bases de dados PUBMED e LILACS. Foram selecionados artigos referentes a programas de triagem sorológica pré-natal da toxoplasmose que descrevessem a amostra (sangue capilar ou soro) e o teste sorológico utilizado. Foram encontrados 1554 trabalhos no PUBMED e 242 na LILACS, sendo 58 em duplicata. Foram analisados 47 artigos finais. Os testes sorológicos de triagem citados com maior frequência foram os imunoenzimáticos para detecção de IgG (19 ou 40,4%) e IgM (18 ou 38,3%) e, entre os testes confirmatórios, o mais utilizado foi o teste de avididade de IgG (14 ou 29,8%). Todos os estudos analisados utilizaram amostras de soro para a triagem pré-natal da toxoplasmose.

**Palavras-chave:** Toxoplasmose Congênita; Triagem Neonatal; Cuidado Pré-Natal; Teste em Amostras de Sangue Seco; Sorologia; Testes Sorológicos/métodos.

### ABSTRACT

*The best strategy for toxoplasmosis serological screening in pregnant women is not completely defined and few studies mention the use of capillary blood samples. A systematic review of the literature was conducted to investigate the serological methods used in prenatal screening programs of toxoplasmosis in the world and the main features of these programs, with search in PubMed and LILACS databases. We selected articles that described their serological prenatal screening programs, with mention of the sample (capillary blood or serum) and of the serological tests used. We found 1554 articles in PubMed database and 242 articles in LILACS, with 58 duplicates. 47 final articles were analyzed. The serological screening tests most frequently cited were immunoassays for the detection of IgG (19, 40.4%) and IgM (18, 38.3%) and between confirmatory tests, the most used was IgG avidity test (14, 29.8%). All analyzed studies used serum samples for toxoplasmosis prenatal screening. There is need for studies assessing and testing different samples in longitudinal studies.*

**Key words:** Toxoplasmosis, Congenital; Neonatal Screening; Prenatal Care; Dried Blood Spot Testing; Sorology; Serologic Tests/methods.

### INTRODUÇÃO

A toxoplasmose congênita ocorre, em sua maioria, na primoinfecção da gestante. Como a maior parte dessas infecções é assintomática e o tratamento da gestante

<sup>1</sup> Médica Pediatra. Mestranda no Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG. Pediatra do Hospital Infantil João Paulo II da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais-FHEMIG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>2</sup> Médica Pediatra. Doutora. Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>3</sup> Médica Patologista Clínica. Doutora. Professora Adjunta do Departamento de Propedêutica Complementar da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>4</sup> Estatístico, Analista de dados. Mestre. Núcleo de Apoio em Bioestatística do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina e do Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico-Nupad da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>5</sup> Bibliotecária Documentarista. Mestranda da Escola de Ciência da Informação da UFMG. Biblioteca J. Baeta Vianna do Campus da Saúde da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

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

*Autor correspondente:*  
Bárbara Araujo Marques  
E-mail: b.araujomarques@gmail.com

pode diminuir transmissão ou danos para o feto, justifica-se a triagem sorológica pré-natal, recomendada em regiões com elevada prevalência da doença.<sup>1</sup>

Diferentes métodos sorológicos são empregados com o objetivo de diagnosticar o estado imunitário da gestante em relação à infecção pelo *Toxoplasma gondii* durante a gravidez. A partir da detecção de anticorpos contra esse parasito no sangue materno, buscou-se identificar as gestantes previamente infectadas e, para aquelas com provável infecção aguda na gestação, estimar a época em que a infecção foi adquirida.

Os primeiros testes utilizados para esse propósito foram o de fixação de complemento em 1937 e o do corante descrito por Sabin e Feldman<sup>2</sup> em 1948. Este é considerado, até o momento, o padrão de referência contra o qual os outros testes foram comparados e utiliza taquizoítos vivos de *T. gondii*, complemento e corante azul de metileno. Se houver anticorpos, os parasitos são lisados e não incorporarão o corante.<sup>3</sup> Devido ao risco de infecção laboratorial acidental pelo uso de parasitos vivos, o teste do corante foi substituído por testes padronizados, de alto desempenho, sensibilidade e especificidade, como os ensaios de aglutinação, imunofluorescência indireta (IFI), testes imunoenzimáticos e, mais recentemente, os quimioluminescentes.

A hemaglutinação e a aglutinação indireta detectam anticorpos séricos anti-*T. gondii*, que reagem com hemácias ou partículas (látex, poliestireno), respectivamente, sensibilizadas com antígenos do parasito. E a aglutinação direta consiste na aglutinação de parasitos inteiros na presença de anticorpos antitoxoplasma. Os testes de aglutinação não exigem o uso de equipamentos, são baratos e rápidos, mas apresentam baixa reprodutibilidade.<sup>4</sup> A IFI utiliza toxoplasmas mortos fixados em lâmina de microscopia e anticorpos anti-imunoglobulinas humanas marcados com fluoresceína. A reação é observada em microscópio de fluorescência e possibilita a distinção entre IgM e IgG anti-*T. gondii*.<sup>5</sup> Sua técnica é barata, porém trabalhosa, e exige soros de referência para padronização. Por ser pouco sensível, não detecta a chamada IgM residual, que são anticorpos persistentes em títulos baixos por meses após a infecção aguda. A IFI e as reações de aglutinação apresentam resultados quantitativos a partir da diluição do soro do paciente. As amostras inicialmente reagentes são diluídas sucessivamente e novamente incubadas com os toxoplasmas fixados nas lâminas. Os resultados são expressos em títulos

representados pela maior diluição do soro, que ainda apresenta reatividade.

Os imunoenaios enzimáticos, inicialmente representados pelo método de *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), detectam várias classes de anticorpos (IgM, IgG, IgA, IgE) e permitem que o soro de vários pacientes sejam examinados de uma só vez. Os testes podem ser automatizados para uso populacional e têm resultados precisos, reprodutíveis e padronizados por leitura de cor em espectrofotômetro. Utilizam extratos, fragmentos ou proteínas recombinantes do parasito fixados em cavidades (poços) de placas de poliestireno para mensuração dos anticorpos com uma anti-imunoglobulina humana específica contra o isotipo de interesse (IgG, IgM, etc.) marcada com uma enzima. Após adição de substrato específico, sob ação da enzima, há desenvolvimento de cor. São variações da técnica original do ELISA, o ELISA de captura, o *Microparticle Enzyme Immunoassay* (MEIA) e o *Enzyme-Linked Fluorescent Assay* (ELFA), que são mais sensíveis e detectam IgM residual. A quimioluminescência, de alta sensibilidade, detecta anticorpos anti-*T. gondii* por meio de imunoglobulinas anti-IgG ou anti-IgM marcadas com composto luminescente e também detecta IgM residual. Os resultados desses testes são expressos em UI/mL para IgG, em relação ao padrão de referência da OMS. Para IgM, ainda não existe tal padrão e os resultados são expressos em índices (relação entre as densidades ópticas da amostra em um soro de reatividade mínima, limiar entre reagente e não reagente).<sup>5</sup>

O *Immunosorbent Agglutination Assay* (ISAGA) é um teste que detecta anticorpos IgM por captura, mas seu resultado é revelado por aglutinação direta de suspensão de organismos inteiros de toxoplasma. É mais sensível do que a IFI e os ensaios imunoenzimáticos para diagnóstico de infecção aguda.<sup>3</sup>

O teste de avididade de IgG é importante ferramenta na determinação da época da infecção pelo toxoplasma, quando realizado no primeiro trimestre de gestação. É um ensaio imunoenzimático realizado em duplicata, em que uma das reações é tratada com um reagente caotrópico, mais comumente ureia 6M, para dissociar anticorpos de baixa avididade. Uma relação entre os dois ensaios é calculada e expressa em porcentagem. Um exame com alta avididade indica que os anticorpos foram produzidos há mais de 12 a 16 semanas, o que torna esse ensaio um bom marcador para infecções crônicas.<sup>3,6</sup>

O rastreamento sorológico para diagnóstico da toxoplasmose na gestante iniciou-se há cerca de 40 anos. Os primeiros países que a introduziram de forma

compulsória foram a Áustria, que desde 1975 realiza vigilância trimestral das gestantes suscetíveis, e a França, que preconiza a sorologia para toxoplasmose em mulheres desde 1978 como teste pré-nupcial e desde 1985 no pré-natal, com acompanhamento mensal e gratuito das gestantes soronegativas. Outros três países europeus implantaram programas nacionais de rastreamento antenatal sistemáticos: Itália e Eslovênia desde 1995, com seguimento das gestantes negativas de forma mensal e trimestral, respectivamente, e Lituânia, que preconiza exames no primeiro trimestre de forma universal com repetição da sorologia no terceiro trimestre para a gestante suscetível.<sup>7</sup> Vários outros países no mundo adotam rotinas para triagem das gestantes, porém não são regidos por uma política nacional regulatória, como Bélgica, Alemanha, Finlândia, Grécia, Argentina e Brasil. Nestes, há diferentes iniciativas locais, com serviços de triagem com abrangência estadual, municipal ou hospitalar.

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda a triagem pré-natal, mas cabe aos municípios decidir por sua realização. Alguns estados contam com programas bem-estabelecidos de triagem para as gestantes por intermédio do Sistema Único de Saúde. Em Goiás e Mato Grosso do Sul, utilizam-se amostras de sangue capilar (punção digital) conservado em papel filtro para triagem de gestantes desde 2002-2003 como parte do “Programa de Proteção à Gestante”. Em Minas Gerais, a Secretaria de Estado da Saúde implantou em fevereiro de 2013 o “Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita” em parceria com o NUPAD/UFMG.<sup>8</sup> Foi garantido o acesso universal das gestantes usuárias do sistema público de saúde como parte do Programa Mães de Minas. E serão utilizadas amostras de sangue capilar conservado em papel filtro para pesquisa dos anticorpos anti*T. gondii*.

Ainda são escassas as informações sobre a melhor estratégia a ser adotada para triagem sorológica da toxoplasmose em gestantes e poucos estudos mencionam o uso de amostras de sangue capilar. Neste trabalho, foi realizada revisão sistemática para pesquisar os diferentes métodos sorológicos empregados em programas de triagem pré-natal da toxoplasmose no mundo e as características principais desses programas.

## METODOLOGIA

A estratégia de pesquisa dos artigos seguiu as recomendações publicadas pelas diretrizes PRISMA

para revisões sistemáticas<sup>9,10</sup> e *Cochrane Collaboration Group*.<sup>11</sup> A busca foi feita até 29 de março de 2015. A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados PUBMED e LILACS utilizando os descritores: “*Toxoplasmosis*” “*Toxoplasmosis, Congenital*”, “*Pregnancy*”, “*Pregnant Women*”, “*Prenatal Care*”, “*Pregnancy Complications, Parasitic*” “*Serologic Tests*” “*Triage*”, “*Maternal Serum Screening Tests*” and “*Serology*”, sem restrição de linguagem ou desenho de estudo.

Foram lidos títulos e resumos para selecionar artigos que se referissem a programas de triagem sorológica pré-natal da toxoplasmose. Considerou-se programa de triagem o acompanhamento longitudinal da gestante com realização de um exame sorológico no início da gravidez para detecção de anticorpos anti*T. gondii* em todas as mulheres e repetição desse exame em pelo menos uma ocasião durante a gestação, em trimestre diferente da primeira sorologia, naquelas soronegativas. Outros critérios utilizados para inclusão foram:

- informação do número total de gestantes envolvidas na triagem;
- descrição da amostra (sangue capilar – punção digital, ou soro – punção venosa) coletada em serviços de atenção pré-natal;
- descrição do teste sorológico utilizado na triagem;
- estar publicado nos idiomas inglês, português, espanhol, francês ou italiano.

Os artigos completos selecionados foram lidos pela pesquisadora principal para confirmar a elegibilidade e para extrair dados. A extração de dados foi realizada pela pesquisadora principal e verificada por um segundo pesquisador. Buscaram-se artigos que respondessem sobre a estratégia diagnóstica adotada no programa de triagem, especificando o teste de triagem adotado. Foram excluídos estudos que se limitavam à determinação da prevalência da toxoplasmose.

Os desfechos primários de interesse foram os testes sorológicos utilizados para triagem pré-natal, sua sensibilidade/especificidade, o caráter compulsório ou não do programa de triagem e sua abrangência territorial, o método de classificação das gestantes em relação ao seu estado imunitário ao *T. gondii* (Lebech<sup>12</sup> ou NCCLS<sup>3</sup>) e a periodicidade de repetição da sorologia nas gestantes soronegativas. Os desfechos secundários de interesse foram a prevalência da infecção por *T. gondii* nas gestantes das diferentes populações estudadas, a taxa de infecção aguda na gravidez, o seguimento dos recém-nascidos dessas mães e a taxa de transmissão congênita.

Em seguida, procedeu-se a um refinamento da seleção dos artigos pela utilização de critérios para identificar estudos de abrangência populacional (municipal, estadual ou nacional), com teste confirmatório do diagnóstico de toxoplasmose e com resultados dos perfis sorológicos de todas as gestantes. Portanto, foram excluídos do grupo inicial os artigos que relatavam:

- programas de triagem de abrangência hospitalar;
- ausência de informação dos resultados dos exames de toda a população estudada (gestantes com infecção crônica ou aguda e as suscetíveis);
- ausência de confirmação do diagnóstico da toxoplasmose, isto é, não repetição dos testes após duas a quatro semanas ou não utilização de testes de referência. Os desfechos secundários foram analisados nesse subgrupo de artigos que ofereciam dados completos.

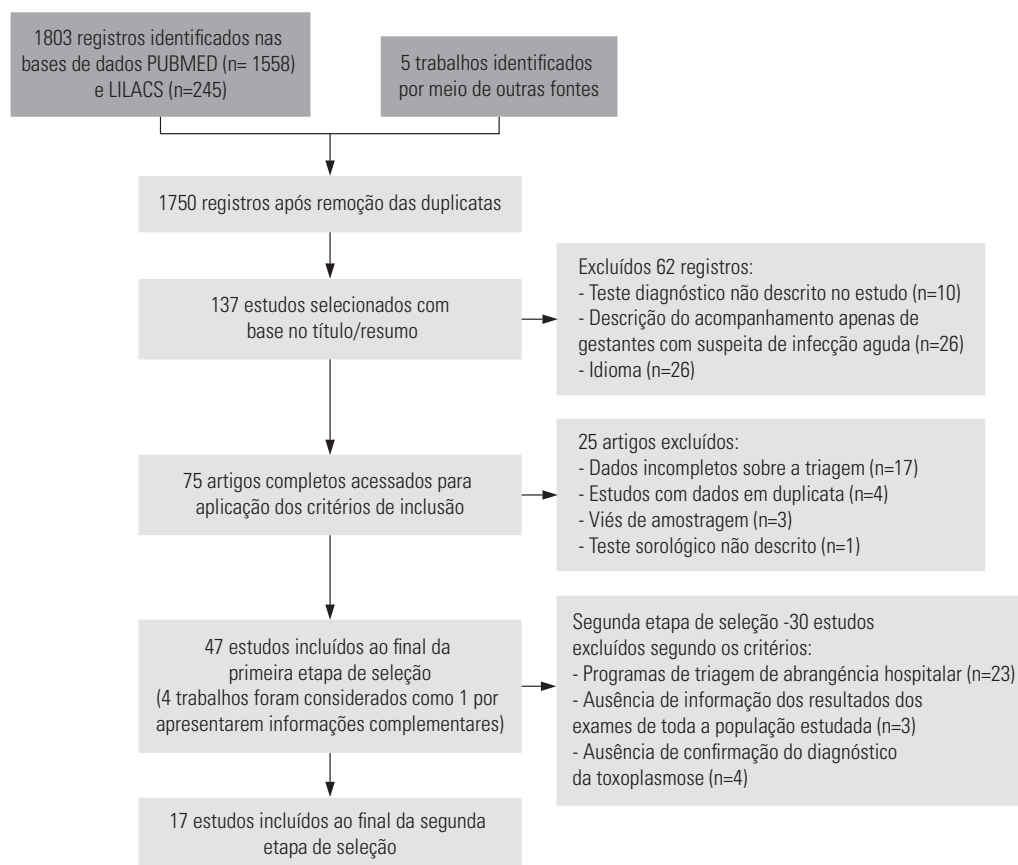
As seguintes variáveis foram registradas: país, ano de publicação, tempo de seguimento das gestantes, abrangência e obrigatoriedade do programa de triagem, tipos de testes sorológicos utilizados nas ges-

tantes para triagem inicial e os confirmatórios, locais de coleta e processamento das amostras de sangue, intervalos de coleta de exames nas soronegativas, idade média das gestantes, sintomas de infecção aguda e drogas utilizadas para seu tratamento, número de gestantes com infecção crônica e infecção aguda pelo *T. gondii*, época provável da infecção, número de fetos com infecção sintomáticos e assintomáticos.

Utilizou-se o *software* SPSS versão 18.0 para elaboração do banco de dados e análise. Foi utilizada estatística descritiva. O estudo foi aprovado pelo COEP-UFMG.

## RESULTADOS

A busca bibliográfica encontrou 1.558 artigos na base de dados PUBMED e 245 artigos na LILACS, sendo 58 em duplicata. Cinco trabalhos foram adicionados após recuperação em referências bibliográficas. Após exclusão por análise de títulos e resumos, restaram 137 artigos que se tratava de provável triagem sorológica da toxoplasmose na gestante (Figura 1).



**Figura 1** - Diagrama de fluxo do estudo.

Destes, 26 foram excluídos pelo idioma em que foram publicados (12 alemães, cinco poloneses, três russos, dois húngaros, um dinamarquês, um chinês, um tcheco, um turco), 10 por ausência de descrição do teste sorológico utilizado no estudo e 26 por terem acompanhado apenas gestantes com suspeita de infecção aguda por toxoplasmose. Foram, portanto, selecionados 75 estudos para leitura detalhada. Destes, 21 foram excluídos devido a informações incompletas sobre o programa, que não permitiram classificá-los como triagem.

Foram excluídos quatro artigos<sup>13-16</sup> porque houve sobreposição de dados com outros estudos.<sup>17-20</sup> Outros quatro artigos referiam-se à mesma população de gestantes e, por conterem informações complementares, foram considerados como um só estudo.<sup>21-24</sup> Em conclusão, restaram 47 artigos para análise após a primeira etapa de seleção.<sup>17-66</sup>

Destes 47, 30 foram excluídos na segunda etapa de seleção, após aplicação dos critérios para identificar estudos com abrangência populacional e realização de confirmação da infecção. Restaram 17 artigos<sup>17-19, 21-24, 30, 34-36, 38, 40, 41, 43, 49, 58, 60-62</sup> que foram analisados em relação às características demográficas como prevalência da infecção, número de infecções agudas e taxa de transmissão congênita.

Considerando todos os 47 estudos da primeira etapa de seleção, foram acompanhadas 623.054 gestantes. Os artigos foram publicados entre os anos de 1966 e 2014, em diversos países (Figura 2). O tempo de acompanhamento das gestantes triadas variou entre seis meses,<sup>36</sup> no mínimo, e 203 meses<sup>32</sup> no maior

período de seguimento, com média de 48,32 meses (DP=7,17, IC95% 33,85-62,78).

Dos 10 artigos que apresentavam programas de triagem de caráter compulsório e entre eles, oito avaliavam programas compulsórios nacionais da Eslovênia, Áustria, França, Itália ou Tunísia.<sup>19, 28, 39, 41, 46, 49, 63, 64</sup>

O intervalo de coleta de amostras nas gestantes soronegativas foi mencionado por 44 estudos e quase metade deles relatou intervalo trimestral de coleta nas gestantes soronegativas (19 estudos; 43,2%). Intervalos mensais de vigilância das gestantes suscetíveis foram citados em sete trabalhos (15,9%), entre os quais se encontravam artigos dos programas de triagem compulsória nacional da França, Tunísia e Itália.<sup>19,28,39,58</sup> Esquemas de coleta bimensais foram citados por outros sete estudos (15,9%) e em dois trimestres da gestação em seis trabalhos (13,6%).

Dos oito artigos que relataram os locais de coleta de amostras sorológicas das gestantes, seis realizaram coletas em unidades de saúde descentralizadas (75%). O local de processamento das amostras foi citado por 23 estudos e foi realizado preferencialmente em laboratórios centrais (20 estudos, 87%).

O critério de classificação das gestantes de acordo com o perfil sorológico para toxoplasmose foi citado em apenas um estudo,<sup>43</sup> que utilizou os critérios de Lebech *et al.*<sup>12</sup>

Utilizaram-se diversos testes sorológicos de triagem inicial nos 47 programas estudados, sendo os de maior frequência os imunoenzimáticos para detecção de IgG (ELISA, ELFA, MEIA), citados em 19 estudos (40,4%).



**Figura 2** - Países de origem da publicação de 47 estudos realizados entre 1966 e 2014 sobre triagem da toxoplasmose em gestantes. Em laranja, programas compulsórios no período estudado. Em azul, programas não compulsórios.

Foram seguidos pelos testes imunoenzimáticos para IgM e pela imunofluorescência indireta (IFI) IgG, citados em 18 trabalhos cada (38,3%, cada). IFI IgM foi utilizada por 12 programas (25,5%), assim como os testes de aglutinação que incluem aglutinação direta, microaglutinação, aglutinação em látex ou hemaglutinação indireta. O teste do corante foi citado em nove trabalhos (19,1%). Em menor parte dos estudos, foram utilizados para triagem o teste de fixação de complemento (três estudos ou 6,4%), reações imunoenzimáticas para detecção de IgA e ISAGA IgM (dois estudos ou 4,3%, cada) e quimioluminescência (um artigo, 2,1%).

Entre os testes confirmatórios, o mais utilizado foi o de avididade de IgG, citado em 14 estudos (29,8%), todos publicados a partir da década de 1990 e presentes em 88,9% (oito entre nove estudos), daqueles publicados de 2010 em diante (Figura 2). A avididade de IgG foi seguida por IFI IgM como exame confirmatório em 13 estudos (27,7%), imunossaios enzimáticos para IgM em

12 trabalhos (25,5%) e ISAGA IgM em nove (19,1%). Os exames imunoenzimáticos para IgA e o teste do corante foram citados como confirmatórios em oito artigos (17,0%), cada. Os testes de aglutinação (direta, diferencial HS/AC e/ou indireta) apareceram em cinco estudos (10,6%). Três trabalhos citaram o *Western Blot* como diagnóstico de certeza na gestante (6,4%), todos com metodologias *in house* não comerciais. Ainda foram descritos o uso de ISAGA IgA e IgE, teste de fixação de complemento (dois estudos cada, 4,3%) e imunoenzimáticos IgG e IgE (um estudo cada, 2,1%).

Nenhum trabalho avaliou a sensibilidade ou especificidade dos testes empregados nos programas de rastreamento.

As informações sobre os métodos sorológicos de rastreamento e confirmação do diagnóstico de toxoplasmose em gestantes citados nos 47 estudos incluídos, assim como tamanho da amostra, tempo de acompanhamento das gestantes e intervalos de coleta nas soronegativas, são mostrados na Tabela 1.

**Tabela 1** - Dados sobre os 47 estudos de triagem pré-natal da toxoplasmose em gestantes realizados entre 1966 e 2014

Autor <sup>Ref.</sup> (Ano)	País	Tamanho da amostra	Tempo de seguimento das gestantes (meses)	Métodos sorológicos utilizados para rastreamento de toxoplasmose em gestantes	Métodos sorológicos confirmatórios do diagnóstico da toxoplasmose em gestantes	Intervalo de coleta de amostras nas gestantes soronegativas
Messerer <sup>25</sup> (2014)	Argélia	1.028	47	MEIA IgM e IgG (ABBOTT Diagnostic)	Avididade de IgG (IA, RADIM, Réf. KITGA. Toxoplasmose EIA. WELL)	Mensal
Capretti MG <sup>26</sup> (2014)	Itália	10.347	36	EIA IgM, IgG e IgA (Enzygnost Toxoplasmosis)	ELFA (Vidas toxo IgM, bioMérieux) Avididade de IgG (Vidas Toxo IgG Avidity, bioMérieux)	Outro
Carral L <sup>27</sup> (2013)	Argentina	12.035	143	Sabin Feldman IgG (in house; não comercial)	ISAGA IgM, IgA, IgE e Avididade de IgG (Vidas Toxo IgG Avidity, bioMérieux), IFI IgM	Trimestral
Abdallah RB <sup>28</sup> (2013)	Tunísia	2.070	47	ELISA IgM e IgG (Platelia Toxo, Biorad)	ISAGA IgM (bioMérieux). Avididade de IgG (Platelia Toxo Avidity, Biorad)	Mensal
Sakikawa M <sup>29</sup> (2012)	Japão	4.466	89	Aglutinação em látex (Toxotest-MT Eiken, Eiken Chemical Co.)	---	Em dois trimestres
Bittencourt LHF <sup>30</sup> (2012)	Brasil	422	15	ELISA IgM e IgG (DiaPro, Diagnostic Bioprobes) e ELISA de captura IgM e IgG (DiaPro, Diagnostic Bioprobes); MEIA IgM e IgG (ABBOTT Diagnostic)	Avididade de IgG (Vidas Toxo IgG Avidity, bioMérieux)	Trimestral
Deeb HKE <sup>31</sup> (2012)	Egito	323	12	ELFA IgM e IgG (Vitek ImmunoDiagnostic Assay System VIDAS Toxo, bioMérieux)	Avididade de IgG (Vidas Toxo IgG Avidity, bioMérieux)	-
Roc ML <sup>32</sup> (2010)	Espanha	47.635	203	ELISA de captura IgG (Axym Abbott até 2002; Advia Centaur Siemens de 2002-2008)	ISAGA IgM (bioMérieux) e ELISA de captura IgA (Platelia, Pasteur). Avididade de IgG (quimioluminescência, Diasorin).	Trimestral
Noya BA <sup>33</sup> (2010)	Venezuela	678	12	ELISA IgM e IgG (in house; não comercial)	Avididade de IgG (in house; não comercial)	Outro

Continua...

... continuação

**Tabela 1** - Dados sobre os 47 estudos de triagem pré-natal da toxoplasmose em gestantes realizados entre 1966 e 2014

Autor <sup>Ref.</sup> (Ano)	País	Tamanho da amostra	Tempo de seguimento das gestantes (meses)	Métodos sorológicos utilizados para rastreamento de toxoplasmose em gestantes	Métodos sorológicos confirmatórios do diagnóstico da toxoplasmose em gestantes	Intervalo de coleta de amostras nas gestantes soronegativas
Carral L <sup>34</sup> (2008)	Argentina	13.632	11	ELFA IgM e IgG (Vidas toxo, bioMérieux) Quimiluminescência IgM e IgG (DPC Immunolite), ELISA IgM e IgG (AxSYM, Abbott Diagnostics).	Sabin Feldman, ISAGA (in house, não comercial); IFI IgM (bioMérieux), ISAGA IgM, IgA e IgE (in house, não comercial), Avidex de IgG (Vidas Toxo IgG Avidity, bioMérieux)	Trimestral
Ribeiro AC <sup>35</sup> (2008)	Brasil	832	43	ELISA IgM e IgG (Diesse)	Avidex de IgG (WAMA Diagnóstica)	Trimestral
Peña MSR <sup>36</sup> (2006)	Cuba	181	6	IFI IgM e IgG (in house, não comercial)	PCR em sangue materno e líquido amniótico*	Trimestral
Szénási Z <sup>17</sup> (2005)	Hungria	31.759	167	CFT, ELISA IgM e IgG (Platelia toxo, Bio-Rad)	ELISA IgA (Platelia toxo, Bio-Rad)	Bimestral
Nóbrega OT <sup>37</sup> (2005)	Brasil	2.636	11	ELISA IgM e IgG (in house, não comercial)	ELISA IgM e IgG (in house, não comercial) – repetição dos testes iniciais	Bimestral
Antoniou M <sup>38</sup> (2004)	Grécia	5.532	71	ELISA IgM, IgG e IgA (Alphadia)	IFA IgM e IgG (Biosna); ISAGA IgM (bioMérieux)	Mensal
Spalding SM <sup>40</sup> (2003)	Brasil	2.126	17	IFI IgG (in house, não comercial), ELISA IgM (CAPTIA Toxo, Trinity Biotech).	MEIA IgA (IMx Toxo), Avidex de IgG (MEIA)	Trimestral
Ricci M <sup>39</sup> (2003)	Itália	8.061	59	ELISA IgG (Dia-Sorin), ELISA IgM (Organon Teknika); Aglutinação Direta (bioMérieux)	---	Mensal
Logar J <sup>41</sup> (2002)	Eslovênia	21.270	47	IFA (in house, não comercial)	ELISA IGM e IgA (Platelia, Bio-Rad); Avidex de IgG (S.p.A. Italiana Laboratori Bouty)	Trimestral
Qublan HS <sup>42</sup> (2002)	Jordânia	280	16	IFI IgG e ELISA IgM (In house, não comerciais)	---	Trimestral
Jenum PA <sup>43</sup> (1998)	Noruega	35.940	11	ELISA IGM e IgG (Platelia Toxo, Sanofi Diagnostics Pasteur)	Aglutinação direta para IgG (Toxo Screen DA, bioMérieux); ISAGA IgM (bioMérieux); Sabin Feldman	Trimestral
Rodríguez JC <sup>44</sup> (1996)	Espanha	3.580	48	Microaglutinação (bioMérieux); ISAGA IgM (bioMérieux); Sabin Feldman (in house, não comercial). EIA IgM de captura (Enzyngost Toxoplasmosis-Behring; Bioelisa Toxo- Biokit; Captia Toxo- Mercia Diagnostic; ETI-TOXOK – Sorin, Biomedica; CorEIA Toxo – Clone Systems).	EIA IgA (Enzyngost Toxoplasmosis; e técnica in house, não comercial) ELISA de captura IgA (ETI-TOXOK – Sorin, Biomedica; CLONATEC TOXO A Ab EIA – Clone Systems). Avidex de IgG (Menarini diagnostics); Western Blot in house, não comercial.	-
Lappalainen M <sup>21-24</sup> (1992-1995)	Finlândia	16.733	160	EIA IgG (Toxenz –G Northumbria Biologicals) e ELISA de captura IgM (Toxenz –M Northumbria Biologicals)	EIA IgM e IgG (Labsystems), Western Blot (in house), ISAGA IgM (bioMérieux), EIA IgA (Toxo A Ab EIA Clonatec), Aglutinação Diferencial, ELISA IgE, Avidex de IgG (in house, não comerciais)	Trimestral
Logar J <sup>18</sup> (1995)	Eslovênia	20.953	23	Sabin Feldman, IFI (in house, não comerciais)	EIA IgM e IgA (Sanofi Diagnostics Pasteur)	Trimestral
González-Morales T <sup>45</sup> (1995)	Cuba	5.537	47	ELISA (in house, não comercial)	---	Trimestral
Valcavi PP <sup>46</sup> (1995)	Itália	3.602	17	ELISA IgM e IgG (Eti-Toxo, Sorin)	---	Bimestral

Continua...

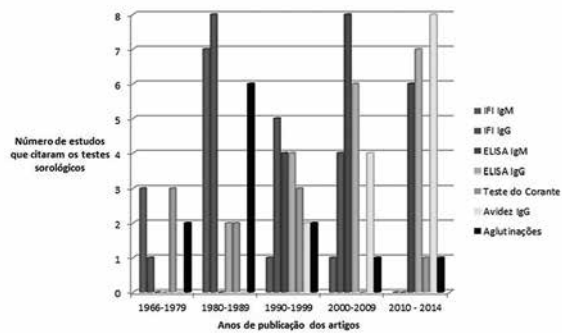
... continuação

**Tabela 1** - Dados sobre os 47 estudos de triagem pré-natal da toxoplasmose em gestantes realizados entre 1966 e 2014

Autor <sup>Ref.</sup> (Ano)	País	Tamanho da amostra	Tempo de seguimento das gestantes (meses)	Métodos sorológicos utilizados para rastreamento de toxoplasmose em gestantes	Métodos sorológicos confirmatórios do diagnóstico da toxoplasmose em gestantes	Intervalo de coleta de amostras nas gestantes soronegativas
Roos T <sup>47</sup> (1993)	Alemanha	2.104	18	ISAGA IgM (bioMérieux); Aglutinação direta IgG (Toxo-Screen-direct agglutination test, bioMérieux).	Sabin Feldman, IFI (Toxo-Spot IF, bioMérieux), CFT, ELISA IgM; Western Blot P30 IgM e IgA	Trimestral
Franklin DM <sup>48</sup> (1993)	Israel	213	16	IFI; Sabin Feldman	IgM (não especifica o método)	Em dois trimestres
Aspöck H <sup>49</sup> (1992)	Áustria	167.041	127	IFI, Sabin Feldman	IFI IgM, ISAGA IgM, ELISA IgM, CFT, ELISA IgA (não cita laboratório)	Trimestral
Santacruz MM <sup>50</sup> (1992)	Colômbia	1.000	47	IFI IgG (in house, não comercial)	---	Bimestral
Molé JR <sup>51</sup> (1992)	Cuba	2.058	11	IFI (in house, não comercial)	---	Trimestral
Chatterton JMW <sup>52</sup> (1989)	Escócia	16.000	47	Sabin Feldman, hemaglutinação, ELISA IgG, IFI IgM (in house, não comerciais)	Sabin Feldman, hemaglutinação, ELISA de captura IgM (Toxonostika, Organon Technika)	-
Foulon W <sup>20</sup> (1988)	Bélgica	6.549	95	IFI IgM e IgG, hemaglutinação, CFT (não cita laboratório)	Sabin Feldman (não cita laboratório)	Outro
Jeannel D <sup>19</sup> (1988)	França	3.416	24	IFI IgM e IgG (in house, não comercial)	Aglutinação Direta, ISAGA (não cita laboratório)	Mensal
Sever JL <sup>53</sup> (1988)	EUA	22.845	95	HAI (in house, não comercial)	IFI IgM (Electro- Nucleonics Laboratories e Microbiological Research); ELISA IgM (in house, não comercial)	Bimestral
Billiault X <sup>54</sup> (1987)	Gabão	268	.	Aglutinação Direta, IFI IgG e IgM	---	Trimestral
Boveda MIC <sup>55</sup> (1986)	Espanha	3.251	48	IFI IgG (não cita laboratório)	IFI IgM, ELISA (não cita laboratório)	Trimestral
Meirelles Filho J <sup>56</sup> (1985)	Brasil	131	6	IFI IgM e IgG (in house, não comercial)	IFI IgM e IgG (in house, não comercial)	Mensal
Sáenz RE <sup>57</sup> (1984)	Panamá	878	24	IFI, ELISA (não cita laboratório)	---	Em dois trimestres
Lappierre J <sup>58</sup> (1983)	França	15.132	71	IFI; Aglutinação Direta (não cita laboratório)	IFI IgM (não cita laboratório)	Mensal
Williams KA <sup>59</sup> (1981)	Escócia	10.677	35	CFT, Hemaglutinação (in house, não comercial)	Sabin e Feldman, IFI IgM (in house, não comercial)	Em dois trimestres
Stray-Pedersen B <sup>60</sup> (1980)	Noruega	8.043	.	Sabin Feldman, IFI IgG (Dakopatts A/S)	IFI IgM (Dakopatts A/S)	Em dois trimestres
Beach PG <sup>61</sup> (1979)	EUA	95.929	40	HAI (in house, não comercial)	HAI, IFI, IFI IgM (in house, não comercial)	Em dois trimestres
Viens P <sup>62</sup> (1977)	Canadá	4.136	.	IFI (in house, não comercial)	IFI IgM (in house, não comercial)	Outro
Roux C <sup>63</sup> (1976)	França	6.269	23	Sabin e Feldman, IFI IgM (in house, não comercial)	---	Outro
Roux C <sup>64</sup> (1975)	França	3.409	11	Sabin e Feldman, IFI IgM (in house, não comercial)	---	Bimestral
Morin P <sup>65</sup> (1974)	França	189	6	Aglutinação Direta (in house, não comercial)	Aglutinação Direta para IgM (in house, não comercial)	Bimestral
Terris J <sup>66</sup> (1966)	França	1.858	24	Sabin e Feldman	Sabin e Feldman	Trimestral



Considerando-se exames realizados por períodos de tempo divididos em décadas, os testes imunoenzimáticos são citados apenas a partir de 1980. Já os testes de imunofluorescência, quando utilizados para triagem inicial das gestantes, foram citados nos artigos publicados até o ano de 2009, não mais aparecendo nos artigos a partir de 2010 (Figura 3).



**Figura 3** - Métodos sorológicos mais utilizados para triagem da toxoplasmose nas gestantes em 47 estudos realizados entre 1966 e 2014, de acordo com a década de publicação.

Todos os estudos analisados utilizaram amostras de soro para a triagem pré-natal da toxoplasmose. Quatro artigos<sup>67-70</sup> selecionados com base no título e resumo fizeram o uso de amostras em papel-filtro, mas não preencheram os critérios de inclusão da primeira etapa de seleção da revisão sistemática. Todos eram brasileiros e transversais, para determinação da prevalência da toxoplasmose em gestantes. Três se referiam ao Programa de Proteção à Gestante, que utiliza testes imunoenzimáticos em amostras eluídas de papel-filtro em Mato Grosso do Sul<sup>67,68</sup> e em Goiás.<sup>69</sup> Boa-Sorte N *et al.*<sup>70</sup> determinaram a acurácia dos testes em papel-filtro quando comparados com o soro em amostra única de gestantes em Salvador.

Os 17 trabalhos identificados a partir do refinamento da seleção dos 47 artigos iniciais foram analisados separadamente em relação aos perfis sorológicos maternos de infecção pelo *T. gondii* e aos aspectos da transmissão vertical da doença. Nesses estudos, foram acompanhadas 443.077 gestantes, o que representa 71% da amostra total dos 47 artigos selecionados na revisão sistemática. Dos dezessete trabalhos, nove (53%) foram publicados antes do ano 2000.

A idade média das gestantes foi de 26,3 anos (DP 1,32, IC95% 24,2- 28,4) e a mediana para idade foi de 26,2 anos. A maioria desses estudos (13) apresentava um programa de rastreamento de abrangência muni-

cipal (76,5%). Três trabalhos eram nacionais (17,6%) e um estadual (5,9%).

O teste sorológico mais utilizado para triagem inicial nesses 17 estudos foi a IFI IgG, citada em mais da metade dos artigos (nove, 52,9%), seguida pelos imunoenaios enzimáticos para IgM, citados em oito estudos (47,1%) e os testes imunoenzimáticos para IgG em sete trabalhos (41,2%), cinco deles publicados após o ano 2000. Quatro programas de triagem utilizaram a IFI IgM (23,5%) e três, o teste do corante (17,6%).

O teste mais citado como confirmatório foi a IFI IgM em oito trabalhos (47,1%), seguida por avidéz de IgG, testes imunoenzimáticos para IgA e ISAGA IgM em seis estudos cada (35,3%).

A taxa de prevalência de toxoplasmose na gestação variou de 8,1%, em Oregon (EUA),<sup>61</sup> a 75,1%, no Brasil.<sup>35</sup> O percentual de infecções agudas entre as gestantes soronegativas oscilou entre 0,0% e 14,2%. No total, foram descritas 156 soroconversões agudas e 64 fetos infectados, dos quais 21 eram sintomáticos (32,8%). Destes estudos, 12 realizaram seguimento dos recém-nascidos de mães com suspeita de toxoplasmose aguda na gravidez, o que provavelmente permitiu a detecção de 39 recém-nascidos infectados assintomáticos (60,9%). A taxa de transmissão vertical independente da idade gestacional variou entre zero e 33,3%, esta na França.<sup>19</sup>

Na Tabela 2 estão compilados os dados sobre o subgrupo dos 17 estudos descritos neste estudo, com informações sobre testes diagnósticos utilizados, abrangência dos programas de triagem, prevalência da infecção por *T. gondii* nas gestantes, número de infecções agudas e a taxa de transmissão vertical da toxoplasmose.

## DISCUSSÃO

Os métodos sorológicos mais utilizados para triagem pré-natal da toxoplasmose na gestante foram os testes imunoenzimáticos para IgG e IgM. Estiveram presentes nos estudos publicados a partir da década de 1980, identificados pela revisão sistemática e foram utilizados de forma crescente, sendo a forma de triagem inicial mais citada a partir do ano 2000, como se vê na Figura 3. Os testes da família do ELISA se consagraram desde o seu surgimento, devido às características de precisão, reprodutibilidade e automação, permitindo a realização de exames de alta sensibilidade e especificidade em larga escala e de forma padronizada.

**Tabela 2** - Dados sobre o subgrupo de 17 estudos selecionados na revisão sistemática com programas de triagem de abrangência nacional, estadual ou municipal, que utilizaram teste confirmatório para o diagnóstico da toxoplasmose na gestação e descreveram os resultados de exames de todas as gestantes participantes

Autor <sup>Ref.</sup> (Ano)	País	Abrangência do programa de triagem	Número de gestantes imunes à toxoplasmose e prevalência (%)	Número de gestantes com infecção aguda por toxoplasmose na gestação (% em relação às soronegativas)	Número de soroconversões agudas nas gestantes	Taxa TV
Bittencourt LHFB <sup>30</sup> (2012)	Brasil	Municipal	253 (60,0)	0 (0,0)	0	0,0
Carral L <sup>34</sup> (2008)	Argentina	Municipal	6.680 (49,0)	121 (1,7)	-	4,1
Ribeiro AC <sup>35</sup> (2008)	Brasil	Municipal	624 (75,1)	2 (1,0)	1	0,0
Peña MSR <sup>36</sup> (2006)	Cuba	Municipal	80 (44,2)	1 (1,0)	1	-
Szénási Z <sup>17</sup> (2005)	Hungria	Municipal	18.420 (58,0)	225 (1,7)	20	0,0
Antoniou M <sup>38</sup> (2004)	Grécia	Municipal	1.628 (29,4)	185 (4,7)	6	0,0
Spalding SM <sup>40</sup> (2003)	Brasil	Municipal	1.583 (74,5)	77 (14,2)	0	3,9
Logar J <sup>41</sup> (2002)	Eslovênia	Municipal	7.151 (33,6)	132 (0,9)	-	8,3
Jenum PA <sup>43</sup> (1998)	Noruega	Nacional	3.907 (10,9)	47 (0,2)	17	23,4
Logar J <sup>18</sup> (1995)	Eslovênia	Nacional	18.420 (45,0)	225 (1,7)	-	-
Lappalainen M <sup>21-24</sup> (1992-1995)	Finlândia	Municipal	9.430 (20,3)	69 (0,6)	13	9,5
Aspöck H <sup>49</sup> (1992)	Áustria	Nacional	70.692 (42,3)	1.136 (1,2)	-	-
Jeannel D <sup>19</sup> (1988)	França	Municipal	1.200 (35,1)	33 (1,5)	26	33,3
Lappierre J <sup>58</sup> (1983)	França	Municipal	8333 (55,0)	81 (1,2)	39	17,3
Stray-Pedersen B <sup>60</sup> (1980)	Noruega	Municipal	1038 (12,9)	54 (0,8)	9	7,4
Beach PG <sup>61</sup> (1979)	EUA	Estadual	7791 (8,1)	-	22	-
Viens P <sup>62</sup> (1977)	Canadá	Municipal	1688 (40,8)	52 (2,1)	2	7,7

Os testes de imunofluorescência para IgM e IgG foram os segundos mais citados e predominaram nos estudos publicados antes da década de 1990 (Figura 3), assim como os testes de aglutinação, terceiros mais citados entre os 47 estudos de triagem das gestantes para toxoplasmose. Ambos, IFI e aglutinações, foram importantes substitutos do teste do corante, por serem de fácil execução e apresentarem baixo custo e reduzido risco biológico.

O teste do corante, quarto mais mencionado para diagnóstico pré-natal de toxoplasmose, é considerado até os dias atuais como teste de referência. Provavelmente por esse motivo, nunca deixou de ser utilizado, tendo sido citado desde os estudos mais antigos até os mais atuais.

O teste de avididade de IgG foi empregado pelos estudos publicados a partir de 1990 e apareceu como o teste confirmatório mais utilizado entre todos os programas de triagem da revisão sistemática, principalmente a partir de 2010 (oito entre nove estudos, 88,9%) (Figura 3). Esse teste revolucionou a triagem das gestantes para toxoplasmose, por auxiliar na determinação de quadros de infecção recente ou tardia com IgM residual.

Portanto, foi possível notar uma evolução histórica nas técnicas citadas para diagnóstico da toxoplasmose em gestantes ao longo das cinco décadas que a revisão sistemática abrangeu (desde 1966 até 2014, Figura 3), refletindo o aperfeiçoamento tecnológico que ocorreu nos laboratórios para acompanhar os desafios diagnósticos da toxoplasmose em gestantes na prática clínica.

O PCR em líquido amniótico, apesar de não ser teste sorológico, foi considerado confirmatório em um trabalho do grupo dos 17 artigos com abrangência populacional e resultados completos de todas as gestantes. São conhecidas as limitações desse método como teste de referência por depender da idade gestacional da sua realização para confirmação da infecção por *T. gondii* na gestante e falta de padronização dos *primers*, mas o mesmo é bastante sensível e, se positivo, confirma o diagnóstico de infecção materna e fetal.

Acompanhando uma tendência mundial à propedêutica diagnóstica, pode-se perceber tendência à descentralização da atenção à saúde da gestante em relação à toxoplasmose com coletas de amostras biológicas em centros de atenção pré-natal perifé-

cos, mantendo a análise concentrada nos laboratórios de referência.

A maioria dos trabalhos encontrados é proveniente de países do Velho Mundo (Figura 2), onde as infecções se dão por cepas menos virulentas do toxoplasma e causam doença com menos gravidade.<sup>71</sup> No Brasil e em outros países latino-americanos, encontram-se cepas mais patogênicas do parasito,<sup>72-74</sup> além de situação socioeconômica menos favorecida e alta prevalência da doença. Justifica-se, nas Américas, a busca por programas de triagem adaptados à sua extensão territorial com grandes regiões em desenvolvimento, onde os testes diagnósticos frequentemente não são realizados. O uso de amostras de sangue seco em papel-filtro torna a triagem acessível ao universo da população, pois a coleta não necessita ser realizada por pessoal de laboratório especializado, dispensa o deslocamento da gestante, pode ser conservada à temperatura ambiente e transportada pelo correio, resultando em exames com baixo custo.

Não houve, nesta revisão sistemática, publicações comparando testes utilizados para triagem da toxoplasmose em amostras de papel-filtro e soro. Todos os programas utilizaram amostras em soro e os artigos com programas que utilizam amostras de sangue em papel-filtro não preencheram os critérios de inclusão adotados nesta revisão, já que realizaram a comparação pontual entre os dois tipos de amostras e não acompanharam as gestantes de forma longitudinal. Cañedo-Solares<sup>75</sup> fez essa comparação em ambiente controlado de laboratório e observou ótima concordância entre os testes (IgG e IgM) realizados nas duas amostras. Boa-Sorte *et al.*<sup>70</sup> compararam amostras em sangue seco e soro para triagem de diversas doenças de transmissão congênita em uma população de 692 gestantes na prática clínica, de forma transversal. Encontraram acurácia de 99,7% (IC95% 98,9-99,9) para diagnóstico da toxoplasmose com o papel-filtro (em comparação ao soro), em amostra única de cada gestante, sem seguimento longitudinal.

Há necessidade de trabalhos que avaliem testes e diferentes amostras em coortes de gestantes para o sucesso dos programas de triagem brasileiros.

O assunto proposto para a revisão sistemática foi ousado e abrangente. Foi necessário criar uma estratégia de busca que restringisse o número de trabalhos sobre o tema para objetivar a pesquisa. Se, por um lado, esses critérios podem levar a um viés de amostragem por diminuir o universo pesquisado, eles também permitem a exequibilidade da pesquisa, proporcionando a manipulação dos dados desses artigos finitos.

Apenas um artigo citou o uso da classificação de Lebech *et al.*<sup>12</sup> para definir os perfis imunológicos das gestantes. É desejável a padronização dos perfis sorológicos da toxoplasmose durante a gestação para que estudos de triagem sejam comparáveis de forma fidedigna. Apesar disso, foi possível dividir as gestantes em grupos (infecção passada, infecção aguda e suscetível), de acordo com informações encontradas no corpo dos artigos.

Os trabalhos selecionados apresentam populações e tamanhos de amostras diversos, assim como diferentes épocas de publicação e pluralidade dos testes diagnósticos, o que pode dificultar a comparação entre eles. Porém, a heterogeneidade permitiu uma constatação evolutiva das técnicas sorológicas de triagem para toxoplasmose, utilizadas ao longo dos anos de pesquisas clínicas, com um olhar abrangente entre os diferentes países, com diversas condições econômicas e sociais, o que enriqueceu o estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Couto JCF, Avelino MM, Ferreira QTM. Toxoplasmose: Toxoplasmose e gestação. In: Couto LCF, Andrade GM, Tonelli E. Infecções Perinatais. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 445-71.
2. Fulton JD. Micro-agglutination test for toxoplasma antibodies. *Immunology*. 1965; 9(5):491-5.
3. Garcia LS, Fritsche TR, Grady KK, Healy GR, McAuley J, Rocha A, *et al.* Clinical Use and Interpretation of Serologic Tests for *Toxoplasma gondii*. Approved Guideline Wayne. Pennsylvania: NCCLS; 2004. p. 1-23.
4. Murat JB, Hidalgo HF, Brenier-Pinchart MP, Pelloux H. Human toxoplasmosis: which biological diagnostic tests are best suited to which clinical situations? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013; 11(9):943-56.
5. Camargo ME. Toxoplasmose. In: Ferreira AW, Ávila SLM. Diagnóstico laboratorial: avaliação de métodos de diagnóstico das principais doenças infecciosas e parasitárias e auto-ímmunes. Correlação clínico laboratorial. 2ª ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2001. p. 278-88.
6. Couto JCF, Neves SP. Investigação laboratorial do paciente com infecção pelo *Toxoplasma gondii*. In: Erichsen MS, Viana LG, Faria RM, Santos SME. Medicina laboratorial para o clínico. Belo Horizonte: Coopmed/UFMG; 2009. p. 639-50.
7. Leroy V, Raeber P-A, Petersen E, Salmi L-R, Kaminski M, Villena I, *et al.* National public health policies and routine programs to prevent congenital Toxoplasmosis. Panel 3: prevention and screening issues. Bordeaux: The Eurotox Group; 2005.
8. Minas Gerais. Secretaria de Estado de Saúde do Governo do Estado de Minas Gerais. Resolução SES nº 3.331, de 20 de junho de 2012. Dispõe sobre a realização de diagnóstico laboratorial da Toxoplasmose Aguda Gestacional e Congênita em gestantes

- e recém nascidos no Estado de Minas Gerais. Belo Horizonte: SES-MG; 2012.
9. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009; 6(7):e1000100.
  10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009; 6(7):e1000097.
  11. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* Chichester, England: Collaboration C Editor; 2008.
  12. Lebech M, Joynton 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; 15(10):799-805.
  13. Szénási Z, Ozsvár Z, Nagy E, Jeszenszky M, Szabó J, Gellén J, *et al.* Prevention of congenital toxoplasmosis in Szeged, Hungary. *Int J Epidemiol.* 1997; 26(2):428-35.
  14. Logar J, Novak-Antolic Z, Zore A, Cerar V, Likar M. Incidence of congenital toxoplasmosis in the Republic of Slovenia. *Scand J Infect Dis.* 1992; 24(1):105-8.
  15. Jeannel D, Niel G, Costagliola D, Danis M, Traore BM, Gentilini M. Epidemiology of toxoplasmosis among pregnant women in the Paris area. *Int J Epidemiol.* 1988; 17(3):595-602.
  16. Foulon W, Naessens A, Volckaert M, Lauwers S, Amy JJ. Congenital toxoplasmosis: a prospective survey in Brussels. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984; 91(5):419-23.
  17. Szénási Z, Horváth K, Sárkány E, Melles M. Toxoplasmosis surveillance during pregnancy and quality assurance of methods in Hungary. *Wien Klin Wochenschr.* 2005; 117(Suppl 4):29-34.
  18. Logar J, Novak-Antolic Z, Zore A. Serological screening for toxoplasmosis in pregnancy in Slovenia. *Scand J Infect Dis.* 1995; 27(2):163-4.
  19. Jeannel D, Niel G, Danis M, Gentilini M. Sérodiagnostic de la toxoplasmose évolutive en cours de grossesse et de la toxoplasmose congénitale. *Rev Fr Gynecol Obstet.* 1988; 83(3):133-6.
  20. Foulon W, Naessens A, Lauwers S, De Meuter F, Amy JJ. Impact of primary prevention on the incidence of toxoplasmosis during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1988; 72(3 Pt 1):363-6.
  21. Lappalainen M, Koskela P, Koskiniemi M, Ammälä P, Hiilesmaa V, Teramo K, *et al.* Toxoplasmosis acquired during pregnancy: improved serodiagnosis based on avidity of IgG. *J Infect Dis.* 1993; 167(3):691-7.
  22. Lappalainen M, Koskela P, Hedman K, Teramo K, Ammala P, Hiilesmaa V, *et al.* Incidence of primary toxoplasma infections during pregnancy in southern Finland: a prospective cohort study. *Scand J Infect Dis.* 1992; 24(1):97-104.
  23. Lappalainen M, Koskela P, Hedman K, Teramo K, Ammala P, Hiilesmaa V, *et al.* Screening of toxoplasmosis during pregnancy. *Isr J Med Sci.* 1994; 30(5-6):362-3.
  24. Lappalainen M, Koskiniemi M, Hiilesmaa V, Ammala P, Teramo K, Koskela P, *et al.* Outcome of children after maternal primary *Toxoplasma* infection during pregnancy with emphasis on avidity of specific IgG. The Study Group. *Pediatr Infect Dis J.* 1995; 14(5):354-61.
  25. Messerer L, Bouzbid S, Gourbdji E, Mansouri R, Bachi F. Seroprevalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes dans la wilaya d'Annaba, Algérie. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2014; 62(2):160-5.
  26. Capretti MG, De Angelis M, Tridapalli E, Orlandi A, Marangoni A, Moroni A, *et al.* Toxoplasmosis in pregnancy in an area with low seroprevalence: is prenatal screening still worthwhile? *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33(1):5-10.
  27. Carral L, Kaufer F, Olejnik P, Freuler C, Durlach R. Prevención de la toxoplasmosis congénita en un hospital de Buenos Aires. *Medicina (B Aires).* 2013; 73(3):238-42.
  28. Ben Abdallah R, Siala E, Bouafsoun A, Maatoug R, Souissi O, Aoun K, *et al.* Dépistage de la toxoplasmose materno-foetale: étude des cas suivis à l'Institut Pasteur de Tunis (2007-2010). *Bull Soc Pathol Exot.* 2013; 106(2):108-12.
  29. Sakikawa M, Noda S, Hanaoka M, Nakayama H, Hojo S, Kakinoki S, *et al.* Anti-*Toxoplasma* antibody prevalence, primary infection rate, and risk factors in a study of toxoplasmosis in 4,466 pregnant women in Japan. *Clin Vaccine Immunol.* 2012; 19(3):365-7.
  30. Bittencourt LH, Lopes-Mori FM, Mitsuka-Bregano R, Valentim-Zabott M, Freire RL, Pinto SB, *et al.* Soroepidemiologia da toxoplasmose em gestantes a partir da implantação do Programa de Vigilância da Toxoplasmose Adquirida e Congênita em municípios da região oeste do Paraná. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012; 34(2):63-8.
  31. El Deeb HK, Salah-Eldin H, Khodeer S, Allah AA. Prevalence of *Toxoplasma gondii* infection in antenatal population in Menoufia governorate, Egypt. *Acta Trop.* 2012; 124(3):185-91.
  32. Roc ML, Palacián MP, Lomba E, Monforte ML, Rebaje V, Revillo Pinilla MJ. Diagnóstico serológico de los casos de toxoplasmosis congénita. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010; 28(8):517-9.
  33. Noya BA, Romero J, Sánchez E, Lugo J, Salinas R, Ortiz L, *et al.* Depistaje de toxoplasmosis y enfermedad de Chagas en la Consulta Prenatal del Hospital Universitario de Caracas. *Revista Obstet Ginecol Venezuela.* 2010; 70(2):75-81.
  34. Carral L, Kaufer F, Durlach R, Freuler C, Olejnik P, Nadal M, *et al.* Estudio multicéntrico para la prevención de la toxoplasmosis prenatal en Buenos Aires. *Medicina (B Aires).* 2008; 68(6):417-22.
  35. Ribeiro AC, Mutis MS, Fernandes O. Association of the presence of residual anti-*Toxoplasma gondii* IgM in pregnant women and their respective family groups in Miracema, Northwest Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2008; 103(6):591-4.
  36. Peña MSR, Rodríguez García D, Ginorio Gavito D, Martínez Sánchez R, Casanova Areas P, Fraga Nodarse J, *et al.* Primoinfección por *Toxoplasma gondii* durante el embarazo / First infection with *Toxoplasma gondii* during pregnancy. *Rev Panam Infectol.* 2006; 8(3):43-6.
  37. Nobrega OT, Karnikowski MG. An estimation of the frequency of gestational toxoplasmosis in the Brazilian Federal District. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005; 38(4):358-60.

38. Antoniou M, Tzouvali H, Sifakis S, Galanakis E, Georgopoulou E, Liakou V, *et al.* Incidence of toxoplasmosis in 5532 pregnant women in Crete, Greece: management of 185 cases at risk. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004; 117(2):138-43.
39. Ricci M, Pentimalli H, Thaller R, Rava L, Di Ciommo V. Screening and prevention of congenital toxoplasmosis: an effectiveness study in a population with a high infection rate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003; 14(6):398-403.
40. Spalding SM, Amendoeira MR, Ribeiro LC, Silveira C, Garcia AP, 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 Bras Med Trop.* 2003; 36(4):483-91.
41. Logar J, Petrovec M, Novak-Antolic Z, Premru-Srsen T, Cizman M, Arnez M, *et al.* Prevention of congenital toxoplasmosis in Slovenia by serological screening of pregnant women. *Scand J Infect Dis.* 2002; 34(3):201-4.
42. Qublan HS, Jumaian N, Abu-Salem A, Hamadelil FY, Mashagbeh M, Abdel-Ghani F. Toxoplasmosis and habitual abortion. *J Obstet Gynaecol.* 2002; 22(3):296-8.
43. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Kapperud G, Whitelaw A, Eskild A, *et al.* Incidence of *Toxoplasma gondii* infection in 35,940 Pregnant Women in Norway and Pregnancy Outcome for Infected Women. *J Clin Microbiol.* 1998; 36(10):2900-6.
44. Rodríguez JC, Alcántara MJ, Royo G. Toxoplasmosis en el embarazo: nuevas técnicas diagnósticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1996; 14(3):145-9.
45. González-Morales T, Bacallo-Gallestey J, García-Santana CA, Molina-García JR. Prevalencia de anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii* en una población de mujeres embarazadas en Cuba. *Gac Med Mex.* 1995; 131(5-6):499-503.
46. Valcavi P, Natali A, Soliani L, Montali S, Dettori G, Cheezi C. Prevalence of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in the population of the area of Parma (Italy). *Eur J Epidemiol.* 1995; 11(3):333-7.
47. Roos T, Martius J, Gross U, Schrod L. Systematic serologic screening for toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1993; 81(2):243-50.
48. Franklin DM, Dror Z, Nishri Z. The prevalence and incidence of *Toxoplasma* antibodies in pregnant women. *Isr J Med Sci.* 1993; 29(5):285-6.
49. Aspöck H, Pollak A. Prevention of prenatal toxoplasmosis by serological screening of pregnant women in Austria. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1992; 84:32-7.
50. Santacruz MM, Heredia R, Arjona AC. Efecto de medidas preventivas contra la toxoplasmosis en embarazadas. *Biomédica.* 1992; 12(2):61-7.
51. Molé JR, Suárez D, Alonso F, Piquera G. Lo que hacemos para prevenir la toxoplasmosis congenita en Manzanillo. *Rev Cubana Med Gen Integral.* 1992; 8(4):330-2.
52. Chatterton JM, Skinner LJ, Joss AW, Ho-Yen DO. Diagnosis of congenital toxoplasmosis in Scotland. *J Infect.* 1989; 18(3):249-55.
53. Sever JL, Ellenberg JH, Ley AC, Madden DL, Fuccillo DA, Tzan NR, *et al.* Toxoplasmosis: maternal and pediatric findings in 23,000 pregnancies. *Pediatrics.* 1988; 82(2):181-92.
54. Billiault X, Collet M, Dupont A, Lefevre S. Toxoplasmose chez la femme enceinte dans la Province du Haut Ogooué (Gabon). *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* 1987; 80(1):74-83.
55. Boveda MIC, Bartolomé OL, Molin PO, Beato MLP, Contreras EF, Garrido JA. Un estudio sobre toxoplasmosis en mujeres gestantes. Experiencia de cuatro años. *Rev Clin Espan.* 1986; 179(8):397-400.
56. Meirelles Filho J. Toxoplasmose e gravidez. Inquérito sorológico em gestantes e seus recém-nascidos na Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro. *J Bras Ginec.* 1985; 95(9):393-401.
57. Sáenz RE, Narváez E, Quiróz E. Seroprevalencia de la toxoplasmosis durante el primer trimestre del embarazo. Informe preliminar de estudio prospectivo de toxoplasmosis adquirida durante el embarazo. *Rev Med Panam.* 1984; 9(1):1-7.
58. Lapiere J, Tourte-Schaefer C, Heyer F, Nessmann C, Timbart MF, Beaujouan L. Toxoplasmose congénitale. Réflexions à propos de la surveillance sérologique de quinze mille femmes enceintes. *Sem Hop.* 1983; 59(40):2741-5.
59. Williams KA, Scott JM, Macfarlane DE, Williamson JM, Elias-Jones TF, Williams H. Congenital toxoplasmosis: a prospective survey in the West of Scotland. *J Infect.* 1981; 3(3):219-29.
60. Stray-Pedersen B. A prospective study of acquired toxoplasmosis among 8,043 pregnant women in the Oslo area. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; 136(3):399-406.
61. Beach PG. Prevalence of antibodies to *Toxoplasma gondii* in pregnant women in Oregon. *J Infect Dis.* 1979; 140(5):780-3.
62. Viens P, Auger P, Villeneuve R, Stefanescu-Soare I. Serological survey for congenital toxoplasmosis among 4,136 pregnant women. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1977; 71(2):136-9.
63. Roux C, Desmont G, Mulliez N, Gaulier M, Tufferaud G, Marmor D, *et al.* Toxoplasmose et grossesse. Bilan de deux ans de prophylaxie de la toxoplasmose congénitale à la maternité de l'hôpital Saint-Antoine (1973-1974). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1976; 5(2):249-64.
64. Roux C, Desmonts G, Gaulier M, Mulliez N, Hery D. Prophylaxie de la toxoplasmose congénitale. Bilan à la maternité de l'hôpital Saint-Antoine (1972). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1975; 4(4):557-69.
65. Morin P, Larivière M, Koenig-Loiseau MA, Beauvais B. Bilan de 6 mois de dépistage et de prévention de la toxoplasmose congénitale à la maternité de l'hôpital Lariboisière. *Sem Hop.* 1974; 50(20):1359-63.
66. Terris J, Musset R. Enquête sur la toxoplasmose chez 1.858 femmes enceintes. *Gynecol Obstet (Paris).* 1969; 68(1):25-34.
67. Figueiró-Filho EA, Lopes AHA, Seneforte FRA, Souza Júnior VG, Botelho CA, Figueiredo MS, *et al.* Toxoplasmose aguda: estudo da frequência, taxa de transmissão vertical e relação entre os testes diagnósticos materno-fetais em gestantes em estado da Região Centro-Oeste do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005; 27(8):442-9.
68. Figueiró-Filho EA, Seneforte FRA, Lopes AHA, Morais OO, Souza Júnior VG, Maia TL, *et al.* Frequência das infecções pelo HIV-1, rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes simples, hepatite B, hepatite C, doença de Chagas e HTLV I/II em gestantes, do Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007; 40(2):181-7.

69. Sartori AL, Minamisava R, Avelino MM, Martins CA. Triagem pré-natal para toxoplasmose e fatores associados à soropositividade de gestantes em Goiânia, Goiás. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011; 33(2):93-8.
  70. Boa-Sorte N, Purificacao A, Amorim T, Assuncao L, Reis A, Galvao-Castro B. Dried blood spot testing for the antenatal screening of HTLV, HIV, syphilis, toxoplasmosis and hepatitis B and C: prevalence, accuracy and operational aspects. *Braz J Infect Dis.* 2014; 18(6):618-24.
  71. Sauer A, de la Torre A, Gomez-Marin J, Bourcier T, Garweg J, Speeg-Schatz C, *et al.* Prevention of retinochoroiditis in congenital toxoplasmosis: Europe versus South America. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30(7):601-3.
  72. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, Bahia-Oliveira LM, Tan HK, Wallon M, *et al.* Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008; 2(8):e277.
  73. Dubey JP, Lago EG, Gennari SM, Su C, Jones JL. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. *Parasitology.* 2012 Sep; 139(11):1375-424.
  74. Vasconcelos-Santos DV, Azevedo DOM, Campos WR, Oréfice F, Andrade GMQ, Carellos EVM, *et al.* UFMG Congenital Toxoplasmosis Brazilian Group. Congenital Toxoplasmosis in Southeastern Brazil: Results of Early Ophthalmologic Examination of a Large Cohort of Neonates. *Ophthalmol.* 2009; 116(11):2199-205.
  75. Cañedo-Solares I, Ortiz-Alegría LB, Figueroa-Damián R, Bustos-Bahena ML, González-Henkel H, Calderón-Segura E, *et al.* Toxoplasmosis in pregnancy: determination of IgM, IgG and avidity in filter paper-embedded blood. *J Perinatol.* 2009; 29(10):668-72.
-