



Universidade de Brasília  
Faculdade de Medicina  
Secretaria de Pós-Graduação

---

Campus Universitário, Asa Norte – CEP 70910-9000 – Brasília, DF - Tel.: (061) 3307-2520/ 3273-4069

**Autora da dissertação:** Liú Campello Porto

**Título da Dissertação:** Fatores de risco e marcadores precoces no diagnóstico da toxoplasmose congênita.

**Curso** de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da UnB.

**Data da defesa:** 14 de dezembro de 2010

**Nome do orientador:** Prof Elisabeth Carmen Duarte

**Palavras chaves em português:** Toxoplasmose congênita. Toxoplasmose gestacional. Fatores de risco. Tratamento. Classificação de Lebech.. Sinais clínicos. Exames laboratoriais. Acompanhamento. Prevenção.

**Palavras chave em inglês:** Congenital toxoplasmosis, Toxoplasmosis in the pregnant woman. Risk factors. Treatment. Classification of Lebech. Clinical signs. Laboratory tests. Follow up. Prevention.

**Resumo em português:**

**Introdução:** No Brasil, cerca de 90% das crianças com toxoplasmose congênita (TC) nascem assintomáticas, porém 85% dessas crianças poderão desenvolver sinais e sintomas da doença tardiamente, incluindo graves sequelas. O diagnóstico precoce (intrauterino ou neonatal) é importante para instituição oportuna do tratamento e diminuição do risco de morbidades e sequelas. Atualmente, o diagnóstico da TC baseia-se principalmente em resultados de exames laboratoriais e acompanhamento clínico da criança. No entanto, alguns desses exames que poderiam ser decisivos para o diagnóstico da TC, tais como PCR, não estão disponíveis na prática clínica e os testes sorológicos disponíveis comercialmente nem sempre apresentam altas sensibilidade e especificidade. Além disso, falhas frequentes no rastreamento sorológico da gestante durante o pré-natal omitem informação relevante para o diagnóstico da TC na criança. Adicionalmente, a confirmação diagnóstica a partir de acompanhamento clínico e laboratorial



pode ser, inaceitavelmente, tardio. Em consequência a fatos que acompanham o diagnóstico da TC, há demora frequente na instituição do tratamento específico ou o tratamento desnecessário de criança não infectada iniciado antes da confirmação diagnóstica. Dessa forma, torna-se importante que sejam identificados fatores associados ao risco transmissão vertical do *T.gondii* (incluindo características maternas, época provável da infecção na gestação, tratamento recebido durante o pré-natal, e perfil sorológico materno assim como identificar sinais clínicos precoces na criança (antes dos 3 meses de vida) que estejam associados com a confirmação diagnóstica da TC e que porventura possam auxiliar na tomada de decisão e manejo clínico da criança, precocemente. É bem descrito na literatura que a época da infecção materna em relação à gestação é importante fator de risco para a transmissão vertical do *T.gondii*. Porém, outros fatores de risco, incluindo o perfil sorológico materno, não são bem estudados, assim como são controversos, ainda, os achados referentes ao papel do tratamento pré-natal na prevenção da TC ou na redução de morbidade e sequelas. Além disso, não se encontram bem estabelecidos parâmetros que permitam prever a evolução da infecção pelo *T.gondii* em crianças sintomáticas ou assintomáticas. Porém, existe um número importante de estudos demonstrando os efeitos incapacitantes da infecção, tanto nas formas sub-clínicas, quanto nas formas aparentes ao nascimento, Dessa forma os resultados do presente estudo, relativos à identificação de fatores maternos associados a TC e aos marcadores precoces (sinais clínicos e resultados laboratoriais presentes antes dos 3 meses de vida) úteis para o diagnóstico da TC, poderão auxiliar no manejo mais adequado do paciente (incluindo a investigação, diagnóstico e tratamento mais precoce da TC), tanto pelo pediatra geral quanto pelo especialista, assim como auxiliar na definição na definição de diretrizes para as políticas e programas em saúde pública, evitando os graves danos físicos, emocionais e financeiros causados pela doença.

**Objetivos:** Objetivo geral: Identificar fatores de risco e marcadores precoces no diagnóstico da Toxoplasmose Congênita que contribuam para a suspeita clínica precoce e para a instituição de medidas terapêuticas oportunas.

Objetivos Específicos: 1. Descrever o perfil das crianças que demandaram o ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Regional da Asa Sul (HRAS) no período de maio de 1994 a outubro de 2009, filhas de mães classificadas como casos confirmados ou suspeitos (prováveis, possíveis ou improváveis) de toxoplasmose gestacional ou [população alvo] que será realizado na etapa descritiva da dissertação; 2. Identificar fatores de risco relativos ao perfil sorológico materno e história de tratamento para transmissão da toxoplasmose ao feto na população alvo; 3. Identificar marcadores clínicos e laboratoriais precoces (0-3 meses de vida) da presença de infecção por toxoplasmose na população alvo. **Métodos:** O desenho é de um estudo observacional, analítico, tipo coorte clínica histórico-concorrente, com o uso de dados secundários. Todas as crianças elegíveis identificadas no maior serviço de referência de



Infectologia Pediátrica do Distrito Federal (Ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Regional da Asa Sul) , entre 1994 e 2009, foram acompanhadas até 1 ano de vida, a fim de identificar fatores de risco associados à probabilidade de confirmação do diagnóstico de toxoplasmose congênita (TC) e marcadores precoces (0-3 meses de vida) da infecção. O estudo compreende uma primeira etapa descritiva, sobre os dados demográficos, clínicos e laboratoriais maternos e da criança. A segunda etapa, analítica, avaliou associações para a identificação de fatores de risco para a ocorrência da TC, incluindo o perfil sorológico materno e a instituição do tratamento pré-natal, bem como o papel preditor dos marcadores precoces da doença na criança (clínicos e laboratoriais) para a presença do desfecho (toxoplasmose congênita). A etapa analítica foi apresentada sob a forma de dois artigos, resumidos a seguir:

**Artigo 1: Associação entre o risco de toxoplasmose congênita e a classificação da toxoplasmose gestacional e o tratamento pré-natal, entre crianças atendidas em um serviço de referência de Infectologia Pediátrica do Distrito Federal, 1994-2009**

**Introdução:** O manejo clínico das crianças com toxoplasmose congênita (TC) depende, basicamente, do diagnóstico da infecção aguda na gestante, considerando-se que 80 a 90% dos casos de são assintomáticos ao nascimento. Na prática clínica, o diagnóstico pré-natal, é limitado a testes sorológicos de interpretação muitas vezes complexa, acarretando em dificuldade no manejo clínico da TC. **Objetivo:** Analisar a associação entre classificação de toxoplasmose na gestação e a ocorrência de toxoplasmose congênita, considerando-se a interferência do tratamento pré-natal. **Métodos:** Em estudo de coorte, foram acompanhadas 524 crianças por um período de 15 anos. Foi, então, estudada a associação entre classificação de toxoplasmose aguda na gestante (segundo a Classificação de Lebech, modificada pelos autores) , e a incidência de TC em 524 crianças , considerando-se a interferência do tratamento pré-natal. **Resultados:** A maior parte das gestantes (61,3% ) não pôde ser classificada quanto à definição de caso devido à ausência ou incompletude de registros dos prontuários. Entre as gestantes consideradas casos confirmados de toxoplasmose aguda (n=19), o risco TC foi 6 vezes maior do que nos grupos de gestantes com suspeita da doença (prováveis e possíveis). Nenhum caso de TC foi identificado entre o grupo de mães classificadas como casos improváveis de toxoplasmose aguda. As crianças que não receberam tratamento (46,18% n=242/524) tiveram um risco quase 3 vezes maior de serem casos de TC que as crianças tratadas no pré-natal (OR: 2,77; IC 95%: 1,54 a 4,97;  $p=0,001$ ). Porém, o tipo de tratamento pré-natal parece não ter relevância no risco de TC (OR: 0,19; IC95%: 0,02 a 1,51;  $p=0,115$ ). O tratamento completo foi fator protetor para TC (OR: 0,35; IC 95%: 0,19 a 0,65;  $p=0,001$ ). **Conclusão:** A



classificação de Lebech (modificada pelos autores) apresentou baixa capacidade para discriminar grupos de alto risco de TC, exceto no grupo de gestantes com infecção aguda confirmada. A impossibilidade de classificar 61,3% das gestantes e a parcela relevante de crianças que não receberam tratamento pré-natal, refletem a necessidade de melhoria da qualidade do pré-natal, com atendimento por profissionais capacitados ao manejo clínico adequado da toxoplasmose congênita e garantia de realização de exames laboratoriais e tratamento precoces.

**Palavras chave:** Toxoplasmose congênita, toxoplasmose gestacional, tratamento, classificação de Lebech.

## **Artigo 2: Sinais clínicos e alterações precoces em exames complementares preditores do diagnóstico de toxoplasmose congênita entre crianças atendidas em um serviço de referência de infectologia pediátrica do Distrito Federal, 1994-2009**

**Introdução:** A prevenção das complicações da toxoplasmose congênita (TC) esta associada ao diagnóstico e intervenção terapêutica oportunos. Além disso, um diagnóstico de TC descartado precocemente também evita o acompanhamento desnecessário de crianças saudáveis. A identificação de sinais clínicos e alterações nos exames complementares nos primeiros meses de vida associados a TC pode contribuir para maior efetividade na decisão clínica e terapêutica. **Objetivos:** Analisar a associação existente entre sinais clínicos e alterações de exames complementares precoces e a confirmação do diagnóstico de TC. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional, analítico, tipo coorte clínica histórico-concorrente, com o uso de dados secundários. Crianças elegíveis - cujas mães eram casos confirmados ou suspeitos de toxoplasmose aguda gestacional – foram acompanhadas até 1 ano de vida, a fim de identificar fatores de risco associados à probabilidade de confirmação do diagnóstico de toxoplasmose congênita (TC) e marcadores precoces (0-3 meses de vida) da infecção. Regressão logística multivariada (stepwise-backwards) foi usada para identificar os sinais clínicos e laboratoriais precoces que melhor prediziam a confirmação diagnóstica da toxoplasmose congênita. **Resultados:** A incidência de TC no grupo de crianças acompanhadas foi de 11,3% (IC95%: 7,6 a 15,0; n=59/524). Dentre os sinais clínicos analisados, a maior probabilidade de confirmação diagnóstica de TC ocorreu entre as crianças que apresentaram icterícia 100% (IC95%: 39,8 a 100), petéquias 100% (IC95%: 54,1 a 100) e convulsão 100% (IC95%: 15,8 a 100), calcificação intracraniana 89,5% (IC95%: 75,7 a 100), microcrania 84,6% (IC95%: 65 a 100), para o grupo com estrabismo 78,6% (IC95%:57,1 a 100), macrocrania 75% (IC95%:34,9 a 96,8) e dilatação ventricular em 73,3% (IC95%:51,0 a 95,7) das crianças. As crianças que



apresentavam sinais clínicos gerais como hepatomegalia e esplenomegalia tiveram probabilidade de 70,0% (IC95%:49,9 a 90,1) e de 61,9% (IC95%:41,1 a 82,7), respectivamente, de confirmação da infecção. No grupo de crianças com lesões oculares de retinocoroidite foi possível confirmar a infecção em 50,0% delas (IC95%:37,8 a 62,3). Menor ainda foi a probabilidade de confirmação de TC (< 25%) entre as crianças que apresentaram PIG, prematuridade e baixo peso.

A probabilidade de confirmação de TC foi maior entre as crianças com hiperproteiorraquia (83,3%, IC95%: 53,5 a 99,8%), anemia (57,1%, IC95%:38,8 a 75,5%) e hiperplasticidade (33,3% IC95%: 0,1 a 71,1%). Maior proporção de casos de TC foi encontrada entre as crianças que apresentavam, ao nascer, níveis séricos altos de anticorpos IgM (100,0%, IC95%:71,5 a 100), Para as crianças com níveis séricos altos de IgG, ao nascer, a positividade de TC observada (15,1%, IC95%: 9,6 a 20,5) foi semelhante a das crianças com níveis séricos baixos (12,0%, IC95%: 3,4 a 16,6) ou negativos para essa sorologia (8,3%, IC95%:1,5 a 19,4). **Conclusão:** O conhecimento de sinais clínicos precoces e a associação de cada um deles com a presença de TC pode auxiliar para o diagnóstico precoce e pode contribuir para evitar o tratamento tardio, ampliando as chances de prevenção das graves sequelas.

**Palavras chave:** Toxoplasmose congênita. Sinais clínicos. Exames laboratoriais. Testes sorológicos. Diagnóstico. Tratamento. Prevenção.

**.Resumo em inglês:**

### **Artigo 1**

Enviado para International Journal of Infectious Diseases (IJID)

### **Association between the risk of congenital toxoplasmosis and the classification of toxoplasmosis in pregnant women and prenatal treatment in Brazil, 1994-2009**

Liú Campello Porto (1), Elisabeth Carmen Duarte (2)

(1) Hospital Regional da Asa Sul (SES-DF) and the Escola Superior de Ciências da Saúde (FEPECS-DF). In process of Master course at the Universidade de Brasília (UnB). (2) Post-graduation in Medical Science at the Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (UnB), Faculdade de Medicina, Social Medicine Department.



Universidade de Brasília  
Faculdade de Medicina  
Secretaria de Pós-Graduação

---

Campus Universitário, Asa Norte – CEP 70910-9000 – Brasília, DF - Tel.: (061) 3307-2520/ 3273-4069

**Corresponding author:**

Liú Campello Porto

**e-mail:** [liucampp@gmail.com](mailto:liucampp@gmail.com)

**Back ground:** The early identification of clinical signs e and laboratory tests results associated to CT may contribute to diagnosis and prevention of congenital toxoplasmosis (CT) sequels. Besides, if the diagnosis of CT is not confirmed in the early in the infant life, unnecessary follow up of health children can be avoided. **Aim:** To analyze the association between the classification of toxoplasmosis in the pregnant woman (TP) according to Classification of Lebech and the incidence of congenital toxoplasmosis (CT), considering prenatal treatment **Methods:** A clinical cohort study of 524 children followed-up for 1 year of age was conducted to assess the study association. Adjusted Odds Ratios (OR) were estimated by logistic regression. **Results:** 61.3% of the pregnant women were not classified due to the incompleteness of hospital reports. Among the pregnant women classified as confirmed cases of TP (n=19), the CT risk was 6 times greater than in the probable/possible group. No case of CT was identified in the group of pregnant women classified unlikely to TP. The children with no prenatal treatment (46.18% n=242/524) presented a risk almost 3 times greater of CT than the treated children (OR=2.77; 95%CI: 1.54 to 4.97; p=0.001). Complete prenatal treatment was identified as a protecting factor for CT (OR=0.35; 95%CI: 0.19 to 0.65; p=0.001). **Conclusion:** Lack or incomplete prenatal treatment was identified as important risk factor for CT in this study. The relevant proportions of non-classified mothers and children with no prenatal treatment reflect the need for improving prenatal care in Brazil.

**Key words:** Risk factors, congenital toxoplasmosis, toxoplasmosis in the pregnant woman, toxoplasmosis treatment, Classification of Lebech



Universidade de Brasília  
Faculdade de Medicina  
Secretaria de Pós-Graduação

---

Campus Universitário, Asa Norte – CEP 70910-9000 – Brasília, DF - Tel.: (061) 3307-2520/ 3273-4069

**Artigo 2:**

**Early Clinical and Laboratory Signs Predictive of Congenital Toxoplasmosis  
Diagnosis at a Referral Service in the Federal District of Brazil.**

Liú Campello Porto (1), Elaine Cristina Rey Moura (2), Elisabete Carmen Duarte (3)

(1) Hospital Regional da Asa Sul (SES-DF) and the Escola Superior de Ciências da Saúde (FEPECS-DF). In process of Master course at the Universidade de Brasília (UnB), Post-graduation in Medical Science at the Faculdade de Medicina.)

(2) Hospital Regional da Asa Sul (SES-DF).

(e-mail: elainemoura@gmail.com)

(3) Post-graduation in Medical Science at the Faculdade de Medicina. Universidade de Brasília (UnB), Faculdade de Medicina, Social Medicine Department.

(e-mail: eduarte@unb.br)

**Corresponding author:**

Liú Campello Porto

e-mail: [liucampp@gmail.com](mailto:liucampp@gmail.com)



## Abstract

**Back ground:** The prevention of complications resulting from congenital Toxoplasmosis (CT) is associated with the timely diagnosis and therapeutic interventions. A precocious negative diagnosis of the disease avoids the unnecessary monitoring of healthy children. Identifying the clinical signs as well as interpreting the laboratory test results associated with CT in the first months of life may contribute to greater effectiveness in making the correct therapeutic and clinical choices. **Aims:** The analysis of the interrelation between the precocious diagnostic of clinical signs in conjunction with laboratory exams and the confirmatory diagnosis of CT. **Methods:** A total of 390 children suspected of having CT were monitored at the Pediatric Infectology Ambulatory Unit of the Maternal-Infant Hospital in Brasília - DF, Brazil (AIP-HMIB) between May of 1998 and May of 2008. A confirmatory diagnosis of CT was exhibited by 39 children in the first year of life (case studies) whereas a discarded diagnosis occurred in 351 children (control group). The precocious clinical signs plus laboratory test results \_ up to three months of life \_ of the two above groups (case studies and control) were studied based on the medical records. The analysis of the associations of interest was made using the odds ratio (OR) and the respective confidence intervals of 95% (CI 95%). **Results:** The clinical signs exhibiting strong association with CT ( $p < 0.05$ ) were as follows: Chorioretinitis (OR = 214.96), microcrania (OR = 75.69), strabismus (OR = 31.36), calcification (OR = 52.58), hepatomegaly (OR = 20.52), ventricular dilation (OR = 17.92), splenomegaly (OR = 10.63), pallor (OR = 9.12), and anemia (OR = 7.36). Also associated with CT ( $p < 0.05$ ) albeit to a lesser degree, were prematurity (OR= 3.32) and small for gestational age (SGA) (OR = 2,89). Delays in neuropsychomotor development, macrocrania, jaundice, petechial and seizures were present solely among the case studies. **Conclusions:** The identified associations between precocious clinical signs and laboratory test results, and confirmatory diagnosis of CT in the first year of life may help with the precocious clinical and therapeutic choices in the population study.

**Key words:** Congenital toxoplasmosis. Clinical signs. Hematologic tests. Serologic tests. Risk factors. Prevention.