Glória Celeste Vasconcelos Rosário Fernandes

Estimativa da incidência da toxoplasmose congênita na
Região Metropolitana de São Paulo a partir da modelagem
matemática da soroprevalência do *Toxoplasma gondii* na
comunidade de Caieiras, São Paulo, Brasil

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo, para a obtenção do Título de Doutor em
Ciências

Área de concentração: Patologia

Orientador: Prof.Dr. Raymundo Soares de Azevedo Neto

SÃO PAULO
2008

A vida me invade todos os dias
Me toca, me despe, me insiste
Me dopa, me fere, me existe

A vida em minha vida não falha
Os olhos não cegam a nada
O ouvido jamais ensurdece
A boca não cala nem cessa

Meu coração no peito se encerra
Meu ar a vida não leva
Dos meus pensamentos a vida se
encarrega

“Marco Aurélio Marangoni”

Dedicatória

A minha família,

Antonio, meu esposo, companheiro de tantos anos e lutas, meu reconhecimento e gratidão pelo incentivo e apoio incondicional dedicados ao meu crescimento profissional, em especial durante a realização deste trabalho.

Fernando, meu filho muito amado e amigo. Razão maior da minha vida e de muitas alegrias. Fonte de inspiração para querer me tornar uma pessoa melhor a cada dia. Estarei sempre ao seu lado.

Meu pai, Sebastião, exemplo de integridade, determinação e persistência.

Minha mãe, Celeste, exemplo de força e fé. O amor personificado, a flor que sempre enfeitou e perfumou o meu caminho. Estará para sempre ao meu lado.

Meus irmãos, Lineu, Luiz (in memorian), Ari e Evaldo, meus meninos, minha alegria pela amizade e por fazerem parte da minha vida. Muito obrigada pelos sobrinhos que me deram.

Ao meu orientador,

Prof. Dr. Raymundo Soares de Azevedo Neto, mestre e amigo, ser humano especial. Obrigada pelas preciosas sugestões críticas e, sobretudo por investir na concretização de todo o processo com tanta delicadeza, sabedoria e profissionalismo, mostrando-me com suas atitudes o verdadeiro significado de um professor.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Marcos Amaku, Professor do Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP, pela paciência e ensinamentos fundamentais nas inúmeras terças-feiras que compartilhamos durante a realização desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Chao Lung Wen, Chefe da Disciplina de Telemedicina da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), com quem iniciei esta jornada, pelas lições e valiosas opiniões durante a minha qualificação.

A Sra. Liduvina da Silva Neta de Barros, Secretária do Programa de Pós-graduação em Ciências do Departamento de Patologia da FMUSP, pela atenção e ajuda prestada.

A Sra. Tânia Lippelt, Coordenadora da Cooperação Inter-Institucional da Disciplina de Telemedicina da FMUSP, pelo afeto e apoio.

As Sras. Valéria Vilhena, Marinalva de Souza Aragão e Márcia Arruda, da Biblioteca da FMUSP, pelo acolhimento e disponibilidade.

Ao Prof. Dr. Corintio Mariani Neto, Diretor Técnico de Departamento do Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros (HMLMB), pela amizade e contribuição com sábios conselhos em um momento determinante deste período.

A Prof. Dra. Márcia Maria Auxiliadora de Aquino, Diretora da Divisão Médica do HMLMB, pela amizade e apoio incondicional, tornando possível a consolidação deste passo.

Ao Prof. Dr. Sergio Daré Júnior, Médico Assistente da Diretoria de Divisão Médica do HMLMB, pela amizade e grande incentivo para a efetivação deste doutorado, apresentando-me pessoalmente à FMUSP.

A Dra. Égle Thomaz Leôncio, Médica do Serviço de Neonatologia do HMLMB, minha irmã de alma, pela amizade sincera de tão longo tempo e apoio incondicional nos momentos mais difíceis.

À Maria Mônica Rotiroti, Diretora do Serviço de Recursos Humanos do HMLMB, pela amizade e estímulo para a realização da Pós-graduação.

Ao Prof. Dr. José Lúcio Martins Machado, Diretor do Curso de Medicina da Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), pelo suporte e confiança no curso deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Marco Aurélio Marangoni, Coordenador da 5ª Etapa do Curso de Medicina da UNICID, pela amizade verdadeira, credibilidade e forte incentivo para a conclusão desta etapa.

Ao Prof. Sérgio Gemignani, Coordenador da 6ª Etapa do Curso de Medicina da UNICID, pelo apoio no final desta fase.

À Luciene, minha colaboradora de muitos anos, pela amizade, lealdade e por se fazer sempre presente e pronta para me assistir, tornando a minha vida mais fácil.

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses, e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Histórico.....	2
1.2. O parasita.....	4
1.2.1. Morfologia.....	5
1.2.2. As cepas do <i>T. gondii</i>	6
1.2.3. A invasão e o ciclo do parasita.....	7
1.3. A Toxoplasmose congênita.....	11
1.4. Epidemiologia.....	14
1.5. Modelagem matemática em epidemiologia.....	19
2. OBJETIVOS.....	24
3. MÉTODOS.....	26
3.1. Tipo do estudo.....	27
3.2. População do estudo.....	27
3.2.1. A população de Caieiras.....	29
3.2.2. A população da Região Metropolitana de São Paulo.....	32
3.3. Amostragem.....	37

3.4.	Coleta e conservação das amostras.....	38
3.5.	Dados sorológicos.....	39
3.6.	Tratamento dos dados sorológicos.....	41
3.6.1.	Curva de soroprevalência.....	42
3.6.2.	Força de infecção.....	42
3.6.3.	Idade média da primeira infecção.....	43
3.6.4.	Dcaimento de anticorpos de origem materna.....	44
3.6.5.	Estimativa de toxoplasmose congênita.....	45
3.7.	Programas de computador utilizados.....	46
3.8.	Aspectos éticos.....	47
4.	RESULTADOS.....	48
4.1.	Perfil sorológico.....	49
4.2.	Curva de soroprevalência.....	50
4.3.	Força de infecção.....	52
4.4.	Dcaimento de anticorpos de origem materna.....	53
4.5.	Estimativa de toxoplasmose congênita.....	56
4.5.1.	Gestantes da RMSP.....	56
4.5.2.	Número potencial de novos casos de infecção por toxoplasmose congênita entre gestantes.....	59
4.5.3.	Número estimado de toxoplasmose congênita.....	62
5.	DISCUSSÃO.....	65
6.	CONCLUSÕES.....	82
7.	ANEXOS.....	85
8.	REFERÊNCIAS.....	98

Lista de Abreviaturas

AIL	– Aglutinação indireta por látex
CDC	– Centers for Disease Control and Prevention
CSF	– Teste do Corante de Sabin-Feldman
ELISA	– Enzyme-linkedimmunosorbent assay
FMUSP	– Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HA	– Hemaglutinação
HMLMB	– Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros
IBGE	– Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFI	– Imunofluorescência indireta
IgA	– Imunoglobulina A antitoxoplasma
IgG	– Imunoglobulina G antitoxoplasma
IgM	– Imunoglobulina M antitoxoplasma
MEIA	– Ensaio imunoenzimático por micropartículas
PCR	– Reação em cadeia da polimerase
RMSP	– Região Metropolitana de São Paulo
SEADE	– Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados
SPMR	– São Paulo Metropolitan Region
SUS	– Sistema Único de Saúde
UNICID	– Universidade Cidade de São Paulo

Lista de Figuras

Figura 1 -	Ciclo do <i>T. gondii</i> com sua morfologia, hospedeiros e as possíveis formas de contaminação da Toxoplasmose - Modificada.....	10
Figura 2 -	Distribuição do número de habitantes segundo as faixas etárias, Caieiras, 1990.....	30
Figura 3 -	Região Metropolitana de São Paulo com os 39 municípios.....	34
Figura 4 -	Distribuição da população segundo faixas etárias, RMSP, 1984 e 2006.....	36
Figura 5 -	Distribuição da população segundo faixas etárias, RMSP, 1984 e 2006.....	37
Figura 6 -	Curva da soroprevalência para toxoplasmose segundo faixa etária, Caieiras, 1990.....	51
Figura 7 -	Força de infecção, $\lambda(a)$, do <i>Toxoplasma gondii</i> , Caieiras, 1990.....	52
Figura 8 -	Proporção de soropositivos $M(a)$, e o decaimento ds anticorpos de origem materna em crianças de 0 a 15 meses, Caieiras, 1990.....	55
Figura 9 -	Número de nascimentos por faixa etária materna e ano y , $D(y)$, RMSP, 1984 a 2006.....	58
Figura 10 -	Número estimado de novos casos de toxoplasmose congênita, segundo a faixa etária materna, $C(a_m \mapsto a_n)$, com o fator de correção f RMSP, 1984 a 2006.....	64

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Número de habitantes por faixa etária, Caieiras, 1990.....	31
Tabela 2 -	Soroprevalência para toxoplasmose segundo faixa etária em 250 indivíduos de 1 a 40 anos, Caieiras, 1990.....	49
Tabela 3 -	Parâmetros de ajuste obtidos da curva de soroprevalência para toxoplasmose pelo método de máxima verossimilhança (k_1 e k_2), Caieiras, 1990.....	51
Tabela 4 -	Proporção de soropositivos $M(a)$, para toxoplasmose segundo faixa etária em 199 crianças de 0 a 15 meses, Caieiras, 1990.....	54
Tabela 5 -	Parâmetros de ajuste obtidos da curva de soroprevalência para toxoplasmose pelo método dos mínimos quadrados (M_0 , M_1 e k), Caieiras, 1990.....	55
Tabela 6 -	Número de parturientes segundo faixa etária materna e ano de nascimento, $D(y)$, y , RMSP, 1984 a 2006.....	57
Tabela 7 -	Proporção de indivíduos imunes em cada intervalo de idade média, Ψ , Caieiras, 1990.....	59
Tabela 8 -	Proporção de indivíduos imunes em cada intervalo de idade, $\Psi(a_m \mapsto a_n)$, Caieiras, 1990.....	60
Tabela 9 -	Número estimado de conversão materna segundo a faixa etária $T(a_m \mapsto a_n)$, RMSP, 1984 a 2006.....	61
Tabela 10 -	Número estimado de casos toxoplasmose congênita segundo faixa etária materna, $C(a_m \mapsto a_n)$, com o fator de correção f , RMSP, 1984 a 2006.....	63

Tabela 1A - Resultados brutos do estudo de soroprevalência da toxoplasmose, segundo idade em meses e anos, Caieiras, 1990.....	86
Tabela 2A - Resultados brutos do estudo de soroprevalência da toxoplasmose nos binômios mãe e recém-nascidos no pós-parto imediato, Caieiras, 1990.....	96
Quadro 1 - Distribuição dos municípios da RMSP segundo as suas respectivas sub-regiões.....	33

Resumo

Fernandes GCVR. *Estimativa da incidência da toxoplasmose congênita na Região Metropolitana de São Paulo a partir da modelagem matemática da soroprevalência do Toxoplasma gondii na comunidade de Caieiras, São Paulo, Brasil* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 118pg.

INTRODUÇÃO: A toxoplasmose é uma infecção que ocorre em todo o mundo, mas tem a sua maior incidência em áreas tropicais. Trata-se de uma infecção comum na América Central e do Sul, especialmente em locais de clima moderado, mas também está associada a condições socioeconômicas e de má higiene. Apresenta um impacto significativo na Saúde pública, principalmente em decorrência do risco de transmissão vertical da doença para o feto. A infecção congênita ainda ocorre apesar da disponibilidade de exames para o diagnóstico e da terapêutica na gestante. Resulta, na maioria dos casos, da aquisição da infecção primária na gestação. **OBJETIVOS:** O objetivo deste estudo foi estimar a incidência anual da toxoplasmose congênita nos nascimentos ocorridos na Região Metropolitana de São Paulo, no período de 1984 a 2006, usando dados de soroprevalência de uma amostra representativa desta população, através da modelação matemática. **MÉTODOS:** Uma análise sorológica retrospectiva anti-toxoplasma da cidade de Caieiras, Região Metropolitana de São Paulo, em 1990, foi realizada para analisar a função de soroprevalência dependente da idade. Foram utilizadas 250 amostras de soros para análise de soroprevalência em idades de 1 a 40 anos e 199 soros amostras para a soroprevalência em crianças de 0 a 15 meses, e decaimento dos anticorpos de origem materna. Além disso, avaliou-se a força de infecção e a média de idade de aquisição da primeira infecção. O aumento na proporção de indivíduos imunes a cada intervalo de idade foi usado para calcular a proporção de novas infecções. Para a avaliação dos riscos de aquisição da toxoplasmose, foi tomado o número total de nascimentos ocorridos em um determinado ano como o número de gestantes por ano. **RESULTADOS:** A soropositividade para as mulheres em idade fértil foi 64,9% e 67,7% para os recém-nascidos. A idade média de aquisição da toxoplasmose nesta comunidade foi 10,74 anos e a estimativa da meia-vida dos anticorpos de origem materna nestas crianças foi 2,32 meses. A estimativa anual da incidência de toxoplasmose congênita variou de 9,5 a 10,6 por 1000 nascimentos, no período de estudo. **CONCLUSÕES:** A soroprevalência da toxoplasmose permitiu estimar a incidência de toxoplasmose congênita na Região Metropolitana de São Paulo, usando modelagem matemática que pode fornecer estimativas coerentes sobre a magnitude do problema.

Descritores: 1.Toxoplasmose congênita, 2.Modelos teóricos, 3.Incidência, 4.Estudos soropidemiológicos, 5.Zonas metropolitanas, 6.Epidemiologia.

Summary

Fernandes GCVR. *Incidence estimation of congenital toxoplasmosis in the São Paulo Metropolitan Region from mathematical modelling of the seroprevalence of Toxoplasma gondii in the community of Caieiras, São Paulo, Brazil* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 118pg.

INTRODUCTION: Toxoplasmosis is an infection that occurs worldwide, but has its incidence higher in tropical areas. It is a common infection in Central and South America, especially in places of moderate climate, but too associated with poor socioeconomic conditions and hygiene. It has a significant impact from the public health perspective, mainly due to the risk of disease transmission through pregnancy. Congenital infection still occurs, despite the availability of diagnostic examinations and widespread therapy in pregnant women. It is the result, in most cases, of primary infection of a pregnant woman. **OBJECTIVES:** Our purpose is to estimate annual incidence of toxoplasmosis in births occurred in Sao Paulo Metropolitan Region from 1984 to 2006, using seroprevalence data of a representative population sample, through mathematical modelling. **METHODS:** Retrospective anti-toxoplasma serology analysis from Caieiras City, Sao Paulo Metropolitan Region, in 1990, was conducted in order to fit age-dependent continuous seroprevalence function. It was used 250 sera samples to analyze seroprevalence in ages from 1 to 40 years and 199 sera samples to discuss the seroprevalence in children from 0 to 15 months and the decay of maternal antibodies. As well it was studied strength of infection and the average age of acquisition of the first infection. The increase in proportion of immune individuals at each age interval was used to calculate the proportion of new infections. To estimate risk to acquire toxoplasmosis, it was taken the total number of deliveries in a given year as the number of pregnant women per year. **RESULTS:** The seropositivity for women of childbearing age was 64.9% and for newborns 67.7%. The average age of acquisition of toxoplasmosis in this community was 10.74 years and estimate for the half-life of maternal antibodies in children was 2.32 months. The estimated annual incidence of congenital toxoplasmosis varied from 9.5 to 10.6 per 1000 births in the period of study. **CONCLUSIONS:** Toxoplasmosis seroprevalence model allowed a good estimation of the incidence of congenital disease in Sao Paulo Metropolitan Region.

Descriptors: 1.Congenital toxoplasmosis, 2.Theoretical models, 3.Incidence, 4.Seroepidemiologic studies, 5. Metropolitan zones, 6.Epidemiology.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1. Histórico

A íntima associação entre duas espécies, quando uma - o parasita, se favorece a custa da outra, - o hospedeiro, é referenciada em toda a história da humanidade (Eggleston et al., 2008).

No transcurso da nossa existência na Terra, os seres humanos têm adquirido um extraordinário número de parasitas; muitos desses são raros e acidentais, mas ainda abrigamos cerca de 90 espécies relativamente comuns, das quais uma pequena percentagem pode causar algumas das doenças mais importantes do mundo (Cox, 2002).

Os primeiros registros escritos das infecções parasitárias vêm de um período da medicina egípcia entre 3000 a 400 AC. Adicionalmente, um documento chinês de 1700 AC discute a malária, e descrições médicas de outras civilizações incluindo a Índia e Roma também são observadas. Assim como Hipócrates descreveu as “três febres” associadas à malária, outros médicos gregos também fizeram seus apontamentos. Mais recentemente, médicos árabes, escreveram obras respeitáveis que contêm uma grande informação sobre doenças visivelmente causadas por parasitas (Cox, 2002; Eggleston et al., 2008).

No final do século 17, Antony van Leeuwenhoek, utilizou um dispositivo com um conjunto de lentes especiais e visualizou os primeiros

organismos microscópicos chamados protozoários. O estudo desses parasitas só começou de fato dois séculos depois, na sequência da descoberta da bactéria e a promulgação da teoria do germe por Pasteur e seus colegas no final do século 19 (Boreham, 1990; Cox, 2002; Eggleston et al., 2008).

A toxoplasmose é uma das infecções parasitárias mais comuns e generalizadas, entretanto raramente causa doença. Em certos indivíduos, no entanto, pode consistir em uma séria causa de mortalidade e morbidade, como por exemplo, fetos e recém-nascidos infectados por transmissão transplacentária e indivíduos imunossuprimidos (Montoya et al., 2005).

O parasita que causa a infecção, o *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), foi descoberto por Alfonso Splendore em 1908, em um coelho de laboratório, em São Paulo e pelos pesquisadores franceses Nicolle e Manceaux, ao mesmo tempo, em células mononucleares do baço e fígado de um roedor norte africano, o gundi, *Ctenodactylus gundi*, usado nesta época na pesquisa de um parasita, no Instituto Pasteur de Tunis (Frenkel, Bermudez, 2005; Remington et al., 2006).

O primeiro caso reconhecido em seres humanos foi descrito em 1923 por Josef Janku na Tchecoslováquia. Ele descobriu coloboma na região macular, cistos com parasitas na retina, microftalmia e hidrocefalia em uma criança com 11 meses de idade, manifestando a forma congênita da doença. No Brasil, em 1927, Torres referiu o parasita como causa de meningoencefalite congênita, miocardite e miosite (Frenkel, Bermudez, 2005; Remington et al., 2006).

Apenas em 1937 a toxoplasmose causou impacto como entidade nosológica, com a descrição de um caso fatal de encefalite por Wolf e Cowen. Acreditava-se que em todos os casos exemplificados, o agente era o *Encephalozoon*, outro protozoário muito semelhante ao *T. gondii*. Mais tarde, Wolf e colaboradores reconheceram e reclassificaram os casos divulgados anteriormente como toxoplasmose congênita. Em seguida, esses autores realizaram diversos estudos e definiram o toxoplasma como causa de doença transmitida durante a gestação (Frenkel, Bermudez, 2005; Remington et al., 2006).

Em 1948, Sabin e Feldman desenvolveram o teste sorológico específico; o Teste do Corante de Sabin-Feldman ou *dye test*, possibilitando numerosas pesquisas a respeito dos aspectos epidemiológicos e clínicos da toxoplasmose (Tenter et al., 2000; Remington et al., 2006).

1.2. O parasita

O *T. gondii* pertence ao filo Apicomplexa, subclasse Coccídea, um antigo grupo de protozoários que consiste de um número estimado de 5000 espécies. O filo Apicomplexa contém organismos que partilham especializações apicais relacionadas com a sua entrada nas células hospedeiras. Todas as linhagens existentes do Apicomplexa são parasitas intracelulares obrigatórios (Sibley, 2003).

Desde a primeira descrição do parasita por Nicolle e Manceaux, conhecimentos fundamentais desta enfermidade têm aumentado

acentuadamente, mesmo assim, a fisiopatologia desse parasita intracelular está longe de ser plenamente compreendida. Entretanto, já é notório que o resultado da doença não depende apenas da virulência intrínseca da cepa infectante, mas também da resposta imune do hospedeiro e da susceptibilidade à infecção (Maubon et al., 2008).

1.2.1. Morfologia

O *T. gondii* pode apresentar três variações morfológicas, na dependência do *habitat* e estágio evolutivo, descritas a seguir:

1. Taquizoítas – apresentam-se em forma de meia lua ou arco e ovais, medindo 2 a 4 µm de largura e 4 a 8 µm de comprimento. Requerem um *habitat* intracelular para sobreviver e multiplicar, o que acontece no interior do vacúolo citoplasmático das células do hospedeiro, podendo infectar a maioria das células fagocitárias e não fagocitárias, incluindo as células placentárias. São organismos de rápida multiplicação, também chamados de formas proliferativas ou trofozoítas. A célula hospedeira rompe-se em certo período e libera parasitas que atingirão diversos órgãos, transportados por macrófagos, linfócitos e granulócitos. A sua presença em líquidos e tecidos humanos é um marcador de infecção aguda ou de reativação de uma infecção latente (Montoya et al., 2005; Montoya, Rosso, 2005).

2. Bradizoítas (contidos em cistos teciduais) – os bradizoítas medem cerca de 2 a 7 µm e são resultantes da resposta imune do hospedeiro ao taquizoíta (Barragan, Sibley, 2003). São formados dentro das células do

hospedeiro, podendo variar de tamanho. Deste modo, existem cistos que contêm poucos bradizoitas e outros que medem até 200 µm, abarcando milhares deles em seu interior.

3. Oocistos – são formados no intestino delgado da família do gato (felinos), medem 10 X 12 µm de diâmetro e são excretados pelas suas fezes em um período de 7 a 20 dias. Os gatos podem excretar cerca de 10 milhões de oocistos por dia. No solo, os oocistos se tornam infectantes por esporulação, de um até 21 dias, dependendo da temperatura, umidade e disponibilidade de oxigênio. Oocistos esporulados contêm dois esporocistos, que por sua vez contêm quatro esporozoitas. Os oocistos podem permanecer viáveis no solo úmido até 18 meses (Tenter et al., 2000; Remington et al., 2006).

O sistema nervoso central, os olhos, sistema esquelético, músculo liso e cardíaco, sugerem ser os sítios mais comuns da infecção latente. Como permanecem nos tecidos por toda a vida, o aparecimento de cistos em cortes histológicos não significa infecção adquirida recentemente, ou que tenha relevância (Montoya, Rosso, 2005).

1.2.2. As cepas do *T. gondii*

O *T. gondii* consiste de três linhagens clonais denominadas I, II e III; e raramente, recombinações entre elas, encontradas, sobretudo na América do Sul, mas também na África e Ásia (Lehmann et al., 2006). Possuem características distintas; a do Tipo I é raramente isolada, mais virulenta e apresenta alta taxa de crescimento e maior alcance da migração de longa

distância. A do Tipo II, mais comum e menos patogênica, está mais relacionada à infecção crônica, com a persistência de cistos teciduais. São mais comumente isoladas na Europa e na América do Norte (Montoya, Liensenfeld, 2004).

Cepas não protótipos são decorrentes de genótipos recombinantes, são cepas atípicas, e as variações da virulência e outras propriedades biológicas refletem as diferenças entre os genes herdados (Maubon et al., 2008).

1.2.3. A invasão e o ciclo do parasita

O *T. gondii* tem dois ciclos: um ciclo sexual enteroepitelial no intestino delgado dos membros da família do gato, hospedeiros definitivos, e um ciclo assexuado extra intestinal, em hospedeiros intermediários, os animais infectados, inclusive o homem (Montoya, Rosso, 2005).

A fim de estabelecer a infecção, o *T. gondii* penetra ativamente, sob a forma taquizoita, replicando inicialmente dentro de qualquer célula nucleada de humanos e de uma grande variedade de animais, um processo rápido, que acontece em segundos e, que não conta com o maquinário da célula hospedeira para captação (Barragan, Sibley, 2003).

Existe uma estreita associação entre a penetração e a secreção pelo parasita, de três organelas distintas: rhoptries, micronemes, e grânulos densos. A secreção é seqüencial, e as proteínas secretadas têm um papel fundamental na aderência, mobilidade e formação do vacúolo parasitóforo,

um novo compartimento celular, estabelecido durante invasão, o qual o parasita necessita para o seu abrigo e desenvolvimento (Striepen et al., 2007).

Para facilitar a entrada na célula hospedeira utiliza uma família de proteínas de superfície – SRS antigenicamente distintas que mediam o ataque e a invasão. Duas dessas proteínas, a SAG1 e SAG2A são altamente imunogênicas (Jung et al., 2004).

O toxoplasma não tem cílios ou flagelos, desta forma, partilha com os outros parasitas da classe Apicomplexa, a mobilidade por deslizamento, utilizada pelo parasita para a invasão das células e migração nos tecidos (Carruthers, Boothroyd, 2007).

Depois da ingestão de cistos teciduais ou oocistos, o suco gástrico quebra a parede interna do parasita, com liberação das formas infectantes; bradizoítas (de cistos) e esporozoítas (de oocistos), que invadem rapidamente as células enteroepiteliais do lúmen intestinal, onde se transformam em taquizoítas (Montoya, Rosso, 2005).

Completando, os taquizoítas, seguindo a infecção oral, atravessam o epitélio intestinal, disseminam-se rápida e profundamente nos tecidos transpondo as barreiras biológicas, como a placenta e a barreira hematoencefálica para alcançar sítios imunologicamente privilegiados, e, nestes locais o parasita causa as formas mais severas da doença como; infecções congênicas em fetos e recém-nascidos, complicações neurológicas graves em indivíduos imunodeprimidos e doença ocular em indivíduos saudáveis (Barragan, Sibley, 2003; Lopes et al., 2007).

Após o parasita atingir o sangue e todos os tecidos, inclusive a placenta, conforme descrito acima pode acontecer a passagem para o feto. As condições ideais para a transmissão placentária incluem: a parasitemia anteceder o desenvolvimento adequado da imunidade celular e humoral, o fluxo sanguíneo placentário bem desenvolvido, característicos do período mais avançado da gestação (Montoya, Rosso, 2005).

Aproximadamente 10 dias após a infecção, taquizoítas diferenciam-se em bradizoítas e lentamente se replicam em estruturas císticas onde eles podem se “esconder” do sistema imune do hospedeiro e de muitas drogas terapêuticas. Este poder é responsável não apenas na conversão para a fase crônica da infecção, mas também para a reativação da doença em pacientes imunodeprimidos. Várias condições ambientais (pH, temperatura e fatores imunológicos) ativam esta conversão *in vitro*. Mesmo assim, o mecanismo para este evento específico não é claro (Maubon et al., 2008).

A figura abaixo ilustra a ciclo do *T. gondii* evidenciando os hospedeiros e as possíveis formas de transmissão.

Figura 1 - Ciclo do *T. gondii* com sua morfologia, hospedeiros e as possíveis formas de contaminação da Toxoplasmose - Modificada.

FONTE: Red Book Online Visual Library, 2006. Image 139_11. Available at: <http://aapredbook.aappublications.org/visual/>

1.3. A Toxoplasmose congênita

A toxoplasmose congênita persiste como uma condição evitável, porém nefasta que acomete fetos, recém-nascidos e crianças, com um fardo emocional e econômico, enfrentado pelos pais e a sociedade. Embora a maioria dos recém-nascidos pareça saudável ao nascimento, seqüelas significantes podem se tornar claras mais tardiamente, em meses ou até anos (Montoya, Remington, 2008).

Múltiplos fatores estão associados com a ocorrência da toxoplasmose congênita, incluindo a taxa de transmissão, idade materna, clima, local da residência, comportamento cultural, hábitos alimentares e de higiene básica. Assim, essa combinação leva a diferenças marcantes mesmo entre países desenvolvidos (Rorman et al., 2006; Elsheikha, 2008). O risco de infecção fetal depende principalmente do tempo de infecção materna, da competência imunológica da mãe durante a parasitemia e da carga (quantidade) e espécie (virulência) do parasita (Rorman et al., 2006; Lopes et al., 2007).

Estudos recentes revelaram que 52% das mulheres que deram à luz a crianças infectadas congenitamente, não se lembravam de ter contraído qualquer infecção durante a gravidez ou foram capazes de identificar nenhum fator de risco (Montoya, Remington, 2008).

A doença é causada pela transmissão vertical do *T. gondii* para o feto, quando uma gestante é agudamente infectada. Entretanto, mulheres imunodeficientes, cronicamente infectadas, também podem transmitir a doença para seu conceito, porém o risco é menor. A infecção latente pode

ser reativada nestes casos (uma mulher infectada pelo HIV ou em uso de corticóides), com transmissão do parasita para o feto. Raros casos de toxoplasmose congênita foram reportados quando a soroconversão aconteceu em mulheres imunocompetentes (Kodjikian et al., 2004).

A toxoplasmose congênita pode se manifestar sob quatro formas clínicas; doença neonatal, doença com sintomas nos primeiros meses de vida, seqüelas verificadas na infância ou até na segunda ou terceira décadas de vida e infecção subclínica (Diniz et al, 1984).

As manifestações clínicas são inespecíficas e semelhantes a outras afecções, portanto a infecção pelo *T. gondii* deve ser considerada em uma ampla variedade de apresentações. Além disso, pode mimetizar doenças causadas por organismos como o vírus da rubéola, herpes vírus, citomegalovírus e o *Treponema pallidum* (Jones et al., 2003).

A gravidade das lesões vai depender do período gestacional no qual o feto foi infectado e do tratamento materno. A tríade clássica dos sinais sugestivos de toxoplasmose congênita inclui coriorretinite, hidrocefalia e calcificações intracranianas. Entretanto, um grande número de outras manifestações clínicas e laboratoriais pode ocorrer; tais como convulsões, surdez, déficit de aprendizagem, retardo mental, déficit visual, estrabismo cegueira, microcefalia, microftalmia, espasticidade e paralisias, restrição do crescimento, anemia, febre, hepatomegalia, esplenomegalia, icterícia, linfadenomegalia, *rash* maculopapular, trombocitopenia e alterações líquóricas (Jones et al., 2003; Montoya, Liesenfeld, 2004; Diniz, 2006).

Para o diagnóstico da toxoplasmose congênita, o conhecimento dos antecedentes epidemiológicos e obstétricos é fundamental, já que a maioria dos recém-nascidos é assintomática. É importante a triagem sorológica sistemática da gestante, de preferência durante o primeiro trimestre, para que se conheça seu *status* sorológico e ao se detectar a soroconversão possam ser adotadas medidas preventivas ou terapêuticas na prevenção da infecção no feto (Montoya, Liesenfeld, 2004; Diniz, 2006; Montoya, Remington, 2008). Entretanto, em muitos países esta triagem não é adotada e é controversa, devido a resultados falso-positivos dos exames, baixa prevalência da infecção e eficácia duvidosa do tratamento (Kravetz, Federman, 2005).

Em mulheres assintomáticas, o único sinal da infecção primária durante a gestação é a soroconversão, detectada pela presença de IgM ou IgG através de testes como: reação de imunofluorescência indireta, reação de hemaglutinação indireta, aglutinação com látex, Elisa e outros similares (Kravetz, Federman, 2005).

Os testes sorológicos exclusivos não fazem uma distinção clara entre uma infecção primária e crônica. A tendência de IgM específica em persistir por muito tempo, mesmo em nível mais alto tem sido verificada em vários estudos. Desta forma, outros testes são necessários para a confirmação diagnóstica da infecção entre gestantes. (Lappalainen, Hedman, 2004).

Para o diagnóstico sorológico, os anticorpos das classes IgG, IgM, IgA IgE e o teste da avididade da IgG, além do teste de aglutinação (AC/HS) têm

sido empregados com sucesso para distinguir entre o estágio agudo e crônico da doença (Montoya, Remington, 2008).

Técnicas diagnósticas moleculares, tais como a reação em cadeia da polimerase (PCR) deve ser considerada como *gold standard* no diagnóstico da infecção no útero, entretanto a sensibilidade deste teste depende da idade gestacional (Petersen, 2007).

No recém-nascido, as imunoglobulinas das classes IgM e IgA formam a base do diagnóstico sorológico da infecção congênita, apesar da redução nos níveis de IgM, após tratamento materno durante a gestação. Entretanto, esse diagnóstico torna-se difícil se esses anticorpos não são detectados. A demonstração de anticorpos Imunoglobulina G antitoxoplasma (IgG) em títulos diferentes no soro materno e do recém-nascido, pode confirmar o diagnóstico de toxoplasmose congênita, principalmente se esses títulos continuam em ascensão durante o seguimento pós-natal (Petersen, 2007).

1.4. Epidemiologia

A toxoplasmose é uma infecção de distribuição global, consistindo em uma das mais corriqueiras entre os seres humanos, capaz de produzir uma doença vitalícia na maioria dos vertebrados de sangue quente (Jung et al., 2004).

A prevalência do *T. gondii* varia extremamente entre todas as populações do mundo, advindo taxas menores que 10% a maiores que 90%. Tal fato se deve às práticas na produção de alimentos, o tratamento de

água, o clima, a topografia, a higiene, a exposição ao solo contaminado com fezes de gato e as práticas culinárias (Jones et al., 2007).

Todavia traz poucas conseqüências para indivíduos sadios, evoluindo de forma assintomática na maioria das vezes, com linfadenomegalia em cerca de 20% dos casos, podendo ser acompanhada de outros sintomas como febre, mialgia, sudorese noturna, dor de garganta e ocasionalmente hepatoesplenomegalia (Lebech et al., 1996; Lappalainen, Hedman, 2004).

A incidência da infecção pelo *T. gondii* não varia significativamente entre os sexos (Montoya et al., 2005; Elsheikha, 2008).

O maior problema desta infecção diz respeito às gestantes e aos indivíduos imunocomprometidos; pelo vírus da imunodeficiência humana e aqueles que fazem uso de drogas quimioterápicas ou imunossupressoras usadas respectivamente em câncer ou em transplantados.

A infecção primária na gestante representa um agravo importante, porque em cerca de 40% dos casos, o parasita é transmitido para o feto, ocasionando desde aborto, óbito fetal ou sério comprometimento do concepto, se a infecção primária ocorrer no início da gestação (Lebech et al., 1996; Lappalainen, Hedman, 2004). A taxa de transmissão varia com a idade gestacional, sendo citada como: 6% até 13 semanas, 26% com 26 semanas e 72% com 36 semanas (Dunn et al., 1999).

Na Europa continental e nas América Central e do Sul as estimativas das taxas da infecção alcançam 50 a 80% (Dubey, 2004). Na Europa continental, entretanto, alguns países vêm mostrando uma queda na soroprevalência em gestantes ou mulheres em idade fértil, em relação a

estudos anteriores. Na França, houve um decréscimo de 84% na década de 60, para 54% em 1996 (Carme, Tirard-Fleury, 1996), ao norte da Grécia, em 20 anos, a prevalência caiu de 35,6% para 20% (Diza et al., 2005) e em Estocolmo, Suécia, de 50,0% para 14,0% (Evengård et al., 2001). A Polônia mantém uma prevalência de 41,3% (Nowakowska et al., 2006), seguida da Bélgica e Turquia com 51% e 52,1% das gestantes apresentando anticorpos da classe IgG contra o *T. gondii* respectivamente (Naessens, 2003; Ocak et al., 2007).

Nos Estados Unidos, com a finalidade de comparar os dois estudos, o NHANES 1999-2004 com o NHANES III - 1988-1994, a análise foi restringida apenas às pessoas com 12 a 49 anos, nascidas no país. O resultado mostra que houve uma queda na soroprevalência para o *T. gondii* de 14,1% para 9,0% entre os dois períodos. Esse fato pode ser devido a uma redução dos cistos de *T. gondii* na carne e à intensificação na educação da população pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e outras agências federais desde a década de 1990, acerca de como evitar a infecção pelo *T. gondii* (Jones et al., 2007).

No Brasil, a toxoplasmose não é uma doença de notificação compulsória em nenhuma de suas formas, sem uma avaliação sistematizada de casos isolados, sendo notificada apenas na ocorrência de surtos.

A toxoplasmose na gestação é avaliada de maneira irregular nas diferentes cidades brasileiras, e vários estudos tentam quantificar a carga da doença congênita em nosso meio.

Um exemplo comprovando a apreensão a respeito dessa infecção na gestação se traduz no texto de Margonato et al. em 2007 e transcrito abaixo:

...“Em Londrina, Estado do Paraná, a triagem sorológica em gestantes é realizada pela Central de Diagnósticos Laboratoriais (CENTROLAB), da Secretaria de Saúde do município, desde 1999, de forma não sistematizada. Na época do estudo não havia protocolo específico para controle desse agravo nas Unidades Básicas de Saúde.”

O Brasil é um país muito grande, com diferentes níveis de atenção à saúde, características populacionais e hábitos distintos, diferenças sócio econômicas consideráveis, o que pode explicar uma grande variação nos resultados encontrados nos diferentes estados (Dubey, 2004). Desta forma, a baixa escolaridade, hábitos de higiene, o uso do leite não pausterizado, a água de consumo inadequada, carne crua ou mal cozida, a ingestão de hortaliças mal lavadas e o convívio com gatos determinam a maior ou menor exposição precoce ao *T. gondii*.

Reiterando tudo o que foi documentado, Bahia-Oliveira et al. (2003) mostram que ao norte do estado do Rio de Janeiro, a soropositividade variou de 23% a 84%, explicada pelos autores como resultado de vários fatores já mencionados; grande diferença entre as classes sociais, em destaque, a ingestão de água não filtrada e por fim a localização urbana ou rural da residência.

Além dos fatores de risco descritos na aquisição individual da toxoplasmose, nos últimos anos, têm sido identificados vários surtos desta infecção em diversas cidades brasileiras.

Em 2001, um surto de toxoplasmose acometeu 76 pessoas no Paraná. As variáveis estatisticamente associadas com o adoecimento foram a utilização de água de reservatório e a presença de caixa d'água nas residências (Ministério da Saúde, Paraná, 2002). Em São Luís, Estado do Maranhão, outro surto também relacionado à contaminação da água ingerida, acometeu 38 pessoas, incluindo duas gestantes (Ministério da Saúde, Maranhão, 2006).

Em 2005, no Município de Santa Vitória do Palmar, Estado do Rio Grande do Sul, um surto de toxoplasmose acometeu dez pessoas da mesma família, com um alto índice de doentes sintomáticos. O consumo de “copa” comercial esteve associado ao adoecimento (Ministério da Saúde, Rio Grande do Sul, 2005).

Em Anápolis, Estado de Goiás foram confirmados laboratorialmente 61 casos, com duas gestantes incluídas. Os doentes se infectaram em uma festa, cujo fator de risco encontrado foi a ingestão de quibe cru. (Ministério da Saúde, Goiás, 2006). Neste mesmo período, nos municípios de São Paulo e Guarujá foi identificado mais um surto relacionado à ingestão de carne contaminada (Ministério da Saúde, São Paulo, 2007).

No mundo, 3 a 8 por 1.000 nascidos vivos são infectados no útero. Como já descritos anteriormente, múltiplos fatores estão associados com a ocorrência da toxoplasmose congênita, incluindo a taxa de transmissão, o

clima, o comportamento cultural, hábitos alimentares e de higiene básica. Assim, essa combinação leva às diferenças marcantes mesmo entre países desenvolvidos (Rorman et al., 2006).

Na Guatemala, a incidência de toxoplasmose congênita citada no estudo de Sibinaldi e Ramirez (1992) foi de 10,9 por 1.000 nascidos vivos. Como os resultados encontrados estão no limite inferior do intervalo de confiança de 95% (10,9 a 27 por 1.000 nascidos vivos), os autores justificam que provavelmente a taxa está subestimada, pois, além disso, a Guatemala está situada na América Central, região conhecida por apresentar alta incidência da infecção.

Algumas pesquisas revelam que a estimativa de toxoplasmose congênita no Brasil encontra-se entre 0,3 a 1,96 por 1.000 nascidos vivos. Não obstante as altas prevalências encontradas em gestantes no país, infelizmente não existem dados disponíveis de soroprevalência de toxoplasmose congênita para a identificação da sua real incidência. (Carvalho et al., 2005).

1.5. Modelagem Matemática em Epidemiologia

Os primeiros desenvolvimentos em Epidemiologia Matemática parecem ter sido desempenhados por Daniel Bernoulli em 1760. Entretanto, somente a partir da segunda metade do século seguinte, ocorreu o desenvolvimento de teorias matemáticas para fenômenos em larga escala,

com o conhecimento sobre os agentes causais das doenças infecciosas através de Pasteur e Koch, além da descoberta dos vírus no século XX.

Com isso, se deu uma oposição às descrições empíricas, sendo possível aplicar modelos matemáticos mais gerais e mais próximos da realidade à epidemiologia (Coutinho, 2004; Barros, 2007).

Em 1906, W. H. Harmer postulou que o desenvolvimento de uma epidemia depende da taxa de contato entre indivíduos suscetíveis e infectados. Este postulado, hoje conhecido como o *princípio de ação das massas*, tornou-se o conceito mais importante da epidemiologia matemática.

O ponto de partida para o entendimento deste conceito é a idéia de que a disseminação da epidemia em uma população é proporcional ao produto da densidade de indivíduos suscetíveis pela densidade de indivíduos infectados (Coutinho, 2004).

Nesta mesma época, Sir Ronaldo Ross estudando sobre a malária, formulou a hipótese de existir um limiar de densidade de mosquitos, abaixo do qual, a doença seria abolida naturalmente (Barros, 2007).

No início do século XX, modelos matemáticos foram inseridos na epidemiologia das doenças infecciosas com a esperança de que esses procedimentos formais aplicados à física e à química pudessem ser úteis para decifrar as complexas relações causais nas epidemias. Essa esperança é claramente indicada por Kermack & McKendrick (1927), no início de um dos seus trabalhos sobre a teoria matemática das epidemias, quando eles expressam...

...“Um dos aspectos mais salientes no estudo de epidemias é a dificuldade de encontrar um fator causal que pareça ser suficiente para levar em conta a magnitude das freqüentes epidemias de doenças que assombram quase todas as populações” (Codeço, 2006).

Esses mesmos autores propuseram a Teoria do Limiar, que delibera existir uma densidade crítica de indivíduos suscetíveis, abaixo da qual, uma epidemia não se instalaria (Barros, 2007). Esse princípio, em conjunto com o princípio de ação das massas, constitui a base da epidemiologia matemática moderna.

Baseado nesta analogia, Muench publicou um livro em 1959, onde propôs a utilização de modelos catalíticos para estimar a taxa de conversão (ou seja, a infecção ou taxa de incidência) de suscetível a infectados, com base na montagem destes modelos. Parte desta publicação diz respeito à estimativa de taxa de infecção específica por idade, a partir de dados sorológicos utilizando modelos catalíticos com uma taxa de incidência em função do tempo. Estes modelos são do tipo determinístico e descrevem a interação da população de suscetíveis com as “forças” de infecção. Muench também sugeriu um procedimento de ajuste destes modelos aos dados empíricos (Struchiner, 2006; Codeço, 2006).

Os modelos matemáticos que têm como fundamentação metodológica o raciocínio dedutivo pertencem a uma classe específica de modelos chamada de determinísticos. Este tipo de modelo é adequado às situações em que conhecemos com exatidão o processo a ser modelado, ou àquelas

em que estamos lidando com populações suficientemente grandes (Massad, 2004).

Os modelos matemáticos em medicina têm que considerar a história natural da doença a ser modelada, uma vez que tentam reproduzir os processos patológicos através de equações matemáticas. Desta forma podemos definir que um modelo matemático é um resumo simplificado, uma relação matemática construída de uma parte da realidade e criado para um propósito particular (Massad, 2004).

Na atualidade, têm sido publicados vários estudos usando modelos para determinar as taxas anuais de incidência da toxoplasmose em gestantes e toxoplasmose congênita, baseados em soroprevalências reais.

Papoz et al. (1986) utilizaram amostras de soro de gestantes entre 15 até 45 anos, incluindo as imigrantes, oriundas de 14 regiões da França, para estimar a taxa de soroconversão durante a gestação. Usando o modelo, foi possível obter o número anual de infecções primárias na gestação.

Ades (1992) revendo estudos publicados no Reino Unido, a respeito da infecção primária pelo *T. gondii* e citomegalovírus durante a gestação; descreve a diferença entre incidência anual e incidência por 1.000 gestações, comentando que em muitos estudos esses conceitos estavam aplicados de forma inadequada, resultando em taxas superestimadas.

A partir de dados de soroprevalência levantados em três anos; 1969, 1979 e 1987, com mulheres grávidas cuja idade variou de 15 a 45 anos, em um estudo realizado em Estocolmo, Suécia, Nokes et al. (1993) aplicaram

um modelo catalítico e usando a força de infecção estimaram o número de novas infecções entre as gestantes.

Gomez-Marin et al. (1997) na região de Quindio, Colômbia do mesmo modo usaram os dados de soroprevalência para o *T. gondii* de 937 gestantes para estimar a incidência da infecção primária nessas mulheres, assim como a incidência anual de toxoplasmose congênita.

Diante das pesquisas mencionadas e publicadas anteriormente observa-se o que os dados obtidos da soroprevalência podem ser utilizados para o cálculo da força de infecção, idade média de aquisição da primeira infecção, incidência da infecção primária durante a gravidez e incidência anual da toxoplasmose congênita, que são os objetivos do presente estudo.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

- 1- Determinar a prevalência de anticorpos contra o *Toxoplasma gondii* na população de 1 a 40 anos, em uma comunidade da Região Metropolitana de São Paulo, estratificada por idade.
- 2- Determinar a força de infecção por idade a partir dos dados de soroprevalência encontrados.
- 3- Determinar a idade média de aquisição da primeira infecção pelo *Toxoplasma gondii*.
- 4- Determinar a prevalência de anticorpos contra o *Toxoplasma gondii* e a curva de decaimento de anticorpos de origem materna em crianças até os 15 meses de vida, em uma comunidade da Região Metropolitana de São Paulo.
- 5- Estimar a incidência anual de toxoplasmose congênita na Região Metropolitana de São Paulo, a partir da soroprevalência, usando modelagem matemática, no período de 1984 a 2006.

MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1. Tipo do estudo

Trata-se de um estudo de corte transversal.

3.2. População do estudo

Para a determinação da prevalência de anticorpos contra o *Toxoplasma gondii*, foram utilizados os dados e os soros de indivíduos de 0 a 40 anos de idade, amostrados em projeto realizado em 1990, na cidade de Caieiras, São Paulo, Brasil (Azevedo Neto, 1992). No presente estudo, a população estudada foi analisada de 1 a 40 anos e de 0 a 15 meses. Na primeira abordagem, a população foi estratificada em 10 faixas de idade, a saber: 1 ano; 2 anos; 3 anos; 4 anos; 5 a 9 anos; 10 a 14 anos; 15 a 19 anos, 20 a 24 anos; 25 a 29 anos e 30 a 39 anos.

Na abordagem seguinte, para a determinação da prevalência de 0 a 15 meses de idade e da curva de decaimento dos anticorpos de origem materna, a população foi estratificada em 17 faixas de idade, a saber: recém-nascidos com menos de 1 hora de vida; 0,5 meses; 1 mês; 2 meses; 3 meses e, sucessivamente, até os 15 meses de idade.

Para estimar o risco de adquirir toxoplasmose durante a gravidez, foi levantado o número total de nascimentos, (nascidos vivos e óbitos fetais),

em cada ano e adotado como o número de gestantes por ano, no período compreendido entre 1984 a 2006, da Região Metropolitana de São Paulo (RMSP).

Com a finalidade de obter o número de nascidos vivos e óbitos fetais da RMSP, foi realizada uma visita ao Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Após a pesquisa, foram localizadas as tabelas de nascidos vivos (IBGE. Tabelas de nascidos vivos, Estatísticas do Registro Civil, 1984 a 2005) e óbitos fetais (IBGE. Tabelas de óbitos fetais, Estatísticas do Registro Civil, 1984 a 2005), ocorridos e registrados no ano, por grupos de idade da mãe na ocasião do parto, segundo o lugar de residência da mãe, para cada ano. As tabelas mencionadas possuem uma numeração variada, e estão contidas nos volumes 11; 12; 13; 14; 15; 16; 17; 18; 19; 20; 21; 22; 23; 24; 25; 26; 27; 28; 29; 30; 31 e 32, de Estatísticas do Registro Civil, correspondentes aos anos de 1984 a 2005, respectivamente.

O número de nascidos vivos (IBGE. Tabela 2679, 2006) e óbitos fetais (IBGE. Tabela 2990, 2006) da RMSP em 2006 foram obtidos de tabelas disponibilizadas on-line pelo IBGE.

A população de gestantes foi então estratificada nas seguintes faixas etárias: < 15 anos; 15-19 anos; 20-24 anos; 25-29 anos; 30-34 anos e 35-39 anos, em concordância com os dados das tabelas de Estatística do Registro Civil do IBGE.

O número de nascidos vivos e óbitos fetais foram compilados em planilhas, elaboradas para esse fim, e depois transcritos para outra planilha do programa Microsoft Office Excel 2003, para cálculos posteriores.

3.2.1. A população de Caieiras

Caieiras é um dos 39 municípios que integram a Região Metropolitana de São Paulo, ocupando 104 Km² ao norte desta. Apresenta como limites os municípios de Franco da Rocha (norte), Cajamar (oeste), Mairiporã (leste) e São Paulo (sul).

Em 1990, Caieiras apresentava uma atividade industrial e comercial própria, computando neste período 99 estabelecimentos comerciais, 94 industriais e 73 estabelecimentos de serviços. Contava com uma rede particular e pública de serviços de educação e saúde. A população totalizava 37.304 mil habitantes, dos quais, 35.792 residiam na área urbana, conferindo um Grau de Urbanização de 95,95% (Fundação Seade, Informação dos Municípios Paulistas, 2007).

A população feminina era bem equiparada à masculina, com cerca de 18.500 habitantes cada uma, com razão de sexos de 100,94 e a proporção de mulheres com idade entre 10 a 40 anos era de 27,7%. Neste período, a comunidade computava 34,36% dos habitantes com menos de 15 anos, 5,5% com 60 anos ou mais e apenas 1,9% com 70 anos ou mais (Fundação Seade, Informação dos Municípios Paulistas, 2007).

Apresentava uma Taxa de Natalidade de 23,80/100.000 habitantes e Taxa de Fecundidade Geral de 87,63/100.000 habitantes, considerando as mulheres entre 15 a 49 anos. A taxa geométrica de crescimento anual da população entre 1980 e 1991 foi de 4,08% (Fundação Seade IPRS, 2002).

Esses indicadores assinalam uma comunidade jovem em desenvolvimento, apresentando densidade elevada de trabalhadores residentes do proletariado secundário, sobretudo da indústria moderna, e uma presença expressiva de trabalhadores de serviços auxiliares.

As peculiaridades expostas fazem de Caieiras uma comunidade representativa da população da Região Metropolitana de São Paulo, e agrupa características adequadas para o estudo da toxoplasmose na gestação e sua possível transmissão vertical.

Abaixo, podemos verificar que a Figura 2 ilustra a Tabela 1, mostrada na seqüência, evidenciando a distribuição da população de acordo com as faixas etárias apresentadas, confirmando as características populacionais mencionadas acima.

Figura 2 - Distribuição do número de habitantes segundo as faixas etárias, Caieiras, 1990

FONTE: Informações dos Municípios Paulistas – Fundação Seade

Tabela 1 - Número de habitantes por faixa etária, Caieiras, 1990

Idade	Número de pessoas
0 a 4 anos	4.087
5 a 9 anos	4.434
10 a 14 anos	4.295
15 a 19 anos	3.674
20 a 24 anos	3.485
25 a 29 anos	3.428
30 a 34 anos	3.116
35 a 39 anos	2.787
40 a 44 anos	2.246
45 a 49 anos	1.597
50 a 54 anos	1.181
55 a 59 anos	923
60 a 64 anos	778
65 a 69 anos	561
70 a 74 anos	347
≥ 75 anos	365
TOTAL	37.304

FONTE: Informações dos Municípios Paulistas - Fundação Seade

3.2.2. A população da Região Metropolitana de São Paulo

A Região Metropolitana de São Paulo é composta pelo município de São Paulo, capital do estado, e mais 38 municípios localizados ao seu redor, ocupando 8.051km² do território paulista (Fundação Seade IPRS, 2002). Sua primeira definição legal data de 1967, ano em que foi oficialmente estabelecida a divisão do estado em Regiões Administrativas (Observatório das Metrôpoles, 2008).

Em São Paulo, a Constituição Estadual de 1989 definiu as bases para a nova organização regional do Estado. Neste novo padrão, a Região Metropolitana foi especificada como o agrupamento de municípios limítrofes com destacada expressão nacional, cujo grau de interação exige planejamento conjunto e ação integrada para a execução de políticas públicas de interesse comum (Observatório das Metrôpoles, 2008).

A RMSP é o maior conglomerado urbano brasileiro e sul americano, figurando também entre as maiores metrôpoles do mundo, em se tratando de população. Situada no leste do Estado, a região ocupa 3,24% do território paulista, englobando aproximadamente 48% da população do estado de São Paulo e cerca de 10% da população do país (Fundação Seade IPRS, 2002).

Tendo em vista a grande dimensão econômica, populacional e geográfica da RMSP, decidiu-se pela sua regionalização, com o propósito de analisar o desempenho diferenciado das sub-regiões e setores e de suas possíveis tendências (Campolina Diniz e Campolina, 2007).

No quadro abaixo observamos a composição da RMSP, com os 39 municípios distribuídos nas sub-regiões. (Fundação Seade RMSP, 2003 e Barbon, 2003).

Quadro 1 - Distribuição dos municípios da RMSP segundo as suas respectivas sub-regiões

Região Metropolitana de São Paulo
Relação das sub-regiões e seus respectivos municípios
Sub-região Centro - São Paulo
Sub-região Leste - Biritiba-Mirim, Ferraz de Vasconcelos, Guararema, Itaquaquecetuba, Mogi das Cruzes, Poá, Salesópolis, Suzano
Sub-região Nordeste - Arujá, Guarulhos, Santa Isabel
Sub-região Norte - Cajamar, Caieiras, Franco da Rocha, Francisco Morato, Mairiporã
Sub-região Oeste - Barueri, Carapicuíba, Cotia, Itapevi, Jandira, Osasco, Pirapora do Bom Jesus, Santana de Parnaíba, Vargem Grande Paulista
Sub-região Sudeste - Santo André, São Bernardo do Campo, São Caetano do Sul, Diadema, Mauá, Ribeirão Pires, Rio Grande da Serra
Sub-região Sudoeste - Embu das Artes, Embu-Guaçu, Itapecerica da Serra, Juquitiba, São Lourenço da Serra, Taboão da Serra

FONTE: Fundação Seade, EMTU, NEPO

anterior, reduzindo para 1,33% entre 2000 e 2007 (Fundação Seade Perfil Municipal, 2007).

Tal fato deveu-se ao desaquecimento da economia no período, à redução na taxa de fecundidade, às políticas estaduais de descentralização do desenvolvimento industrial e à busca por redução de custos por parte das empresas (Fundação Seade IPRS, 2006).

Com esses movimentos, observou-se que a capital respondeu por uma queda expressiva no ritmo de crescimento populacional. Entretanto, na maioria dos municípios da RMSP, ressaltaram-se elevadas taxas de crescimento populacional, especialmente nos menores. Os municípios situados ao norte apresentaram taxas bem superiores à média da região metropolitana. Caieiras, por exemplo, registrou um crescimento significativo de 4,82% ao ano, entre 2000 a 2007 (Fundação Seade Perfil Municipal, 2007).

A população da RMSP variou de 13.123.761 habitantes em 1984 à 19.355.815 em 2006. Em relação à estrutura etária, a RMSP registra um processo de amadurecimento populacional, observada ao longo desses anos. Em 1984, a pirâmide populacional apresentava base mais larga e topo mais estreito, características das populações mais jovens, indicando participação maior do segmento de menores de 15 anos, e menor participação de idosos. Em 2006, o maior contingente populacional encontrava-se na faixa etária compreendida entre 30 e 49 anos (Fundação Seade Perfil Municipal, 2007).

A população de Caieiras, no transcorrer dos mesmos anos, apresentou um comportamento populacional semelhante ao observado na RMSP, porém com uma população mais jovem, distribuída igualmente entre as faixas de 15 a 29 e 30 a 49 anos (Fundação Seade Perfil Municipal, 2007).

As duas figuras a seguir demonstram a variação populacional do município de Caieiras, e da RMSP como um todo.

Figura 4 - Distribuição da população segundo faixas etárias, Caieiras, 1984 a 2006

FONTE: Informações dos Municípios Paulistas – Fundação Seade

Figura 5 - Distribuição da população segundo faixas etárias, RMSP, 1984 a 2006

FONTE: Informações dos Municípios Paulistas – Fundação Seade

3.3. Amostragem

A metodologia de análise a ser descrita foi empregada em um estudo realizado previamente no qual a composição da amostra totalizou 476 indivíduos (Azevedo Neto et al., 1994).

O processo de análise utilizado no referido estudo, foi o de conglomerados, onde a unidade amostral é o domicílio, as pessoas que nele habitam são os elementos, e a variável a ser determinada foi a presença ou ausência de anticorpos.

O uso desta abordagem justificou-se porque a identificação da unidade amostral é exata e de fácil obtenção por mapeamento dos

quarteirões, setores e/ou distritos da cidade. Como esta identificação não se modifica durante o trabalho de campo, tornam viáveis outras visitas para seguimento ou coleta de novas informações. Os limites dos quarteirões, bairros e domicílios são reconhecidos facilmente. Os domicílios, como unidade de amostragem, provêm uma pronta identificação das pessoas, e contam com uma relativa estabilidade na composição de seus moradores.

Em primeiro lugar, calculou-se o número de indivíduos necessários por faixa etária para representar a cidade. Como Caieiras continha 62 regiões administrativas, com cerca de 150 habitações cada, 32 foram selecionadas para sorteio. Essas regiões foram enumeradas, totalizando 4072 residências. Finalmente, as casas foram nomeadas para visita, com o objetivo de encontrar os elementos/indivíduos necessários em cada idade, de 0 a 40 anos.

3.4. Coleta e conservação das amostras

Amostras de sangue foram colhidas dos binômios mãe e recém-nascido, ainda no ambiente hospitalar. Nestes recém-nascidos, o sangue foi obtido do cordão umbilical.

Nas visitas domiciliares, nos adultos, as amostras de sangue eram obtidas por punção venosa em membro superior, utilizando-se preferencialmente sistema de coleta *Vacutainer*® (Becton-Dickson). Nas crianças até dois anos de idade, as amostras eram colhidas com escalpe (*butterfly*).

Em seguida à coleta, as amostras de sangue eram acondicionadas em geladeira de isopor com bolsa de gelo reciclável, por três horas no máximo. Posteriormente essas amostras foram centrifugadas a 3500 rotações por minuto durante 15 minutos, e em seguida repartidas em até quatro alíquotas de 1 ml. As alíquotas de soro foram estocadas em frascos de poliestireno, e congeladas a -20°C por um tempo máximo de cinco anos (Azevedo Neto, 1992).

Na presente pesquisa, para a realização do estudo de soroprevalência da toxoplasmose foram utilizados 250 soros da soroteca original que ainda encontravam-se disponíveis, nas faixas etárias de 1 a 40 anos de idade. Para avaliar a soroprevalência e o decaimento dos anticorpos de origem materna em crianças de 0 até 15 meses de idade foram utilizados os 199 soros remanescentes da soroteca constituída em 1990.

3.5. Dados Sorológicos

A fim de determinar a presença de anticorpos em cada indivíduo contra o *Toxoplasma gondii*, utilizou-se a determinação do anticorpo específico para este parasita, uma imunoglobulina da classe G – IgG, pelo método de aglutinação indireta com o látex, produzido comercialmente (TOXOREAGENTE, Eiken Co. Ltd, Tokyo, Japan). Este método é de fácil manejo e mostra alta sensibilidade na reação. Tem também elevada estabilidade e reprodutibilidade, com poucas diferenças entre lotes.

Princípio do teste

Os anticorpos específicos IgG contra o *T. gondii* presentes nas amostras de soro, ligam-se às partículas de látex, cobertas com os antígenos do toxoplasma, ocorrendo a aglutinação.

No momento da análise sorológica, uma das alíquotas de cada amostra foi descongelada, e submetida à homogeneização por 10 segundos em agitador de tubos (*vórtex*) FANEM®. Não foi necessária a inativação do soro.

Foi realizada uma triagem de todas as amostras, determinando se a amostra era positiva ou negativa.

Antes de iniciar o procedimento da análise foi feita a diluição do soro adicionando-se 350 µl da solução tampão de HCl 0,2 Molar com 2-amino-2metil-1-propanolol-HCl a 50 µl do soro de cada indivíduo em um tubo de ensaio, obtendo-se uma diluição de 1:8.

Procedimento da análise

Foram dispensados diretamente 25 µl da solução tampão em todos os nos poços de uma placa de microtitulação de fundo em “U”. Em seguida, foram adicionados, com uma micropipeta, 25 µl da diluição 1:8 do soro a ser testado, em todos os poços. Depois de misturado, obteve-se uma diluição de 1:16.

Em um determinado poço foi realizado o controle para validar o *kit*. Neste poço controle foram dispensados 25 µl da solução tampão e 25 µl do soro controle positivo previamente reconstituído com 50 µl da solução tampão. O soro controle reconstituído equivale à diluição de 1:8, e, o título de anticorpos positivos equivale à diluição de 1:256.

Na seqüência, adicionou-se 25 µl de suspensão de látex, em todos os poços, inclusive no poço controle, usando uma pipeta. Foi necessário agitar a suspensão de látex antes do uso. Os próximos passos foram agitar delicadamente a placa e colocá-la em uma superfície horizontal, cobrindo-a para evitar a evaporação e deixando-a em descanso por no mínimo 12 horas, para então proceder a verificação do padrão das reações de aglutinação, fazendo desta forma, a leitura dos resultados do teste.

Interpretação do teste

Soros que apresentaram aglutinação do látex foram considerados positivos para a presença de IgG anti-toxoplasma, o que correspondeu a um título de anticorpos maior ou igual a 1:32.

3.6. Tratamento dos Dados Sorológicos

Um banco de dados foi criado com os dados sorológicos de cada indivíduo para análise e modelagem matemática. Em seguida, a proporção

de soropositivos foi calculada para cada faixa etária, com respectivo intervalo de confiança de 95%.

Os cálculos foram feitos no EpiInfo 6, CDC – Atlanta, considerando-se a estimativa feita com base na distribuição binomial exata.

3.6.1. Curva de soroprevalência

A função da proporção de indivíduos soropositivos $S^+(a)$ pode então ser estimada através do método da máxima verossimilhança, usando a equação abaixo:

$$S^+(a) = 1 - \exp\left\{\frac{k_1}{k_2^2}[(k_2 a + 1)e^{-k_2 a} - 1]\right\} \quad (1)$$

onde k_1 e k_2 são parâmetros a serem ajustados (Almeida et al., 2002).

Os ajustes das curvas de soroprevalência foram feitos em programas desenvolvidos em linguagem C.

3.6.2. Força de infecção

A força de infecção dependente da idade, $\lambda(a)$, é definida como a taxa *per capita* em que indivíduos suscetíveis adquirem infecção, por unidade de tempo, estimada, colhida através de registros de casos notificados ou por

meio de dados de soroprevalência, obtidos em levantamentos sorológicos (Amaku, 2001; Amaku et al., 2001).

No presente estudo $\lambda(a)$ foi obtida de $S^+(a)$, a partir de um modelo catalítico (Amaku et al., 2003).

$$\lambda(a) = \frac{dS^+(a)}{da} [1 - S^+(a)]^{-1} \quad (2)$$

Ao supor que a força de infecção atinge um pico numa idade que corresponde a um número máximo de infecções, com um declínio subsequente em idade mais elevada, pode-se assumir o modelo (Amaku et al., 2003):

$$\lambda(a) = k_1 a e^{-k_2 a} \quad (3)$$

onde k_1 e k_2 são parâmetros a serem ajustados.

3.6.3. Idade média da primeira infecção

A partir dessa função de $S^+(a)$ pode-se calcular a idade média de aquisição da primeira infecção, pela expressão a seguir, na qual o valor de L é a idade, e foi considerado 39 anos, porque esta foi a idade máxima na qual foram obtidos dados sorológicos (Almeida et al., 2002; Amaku et al., 2001).

$$A = \frac{\int_0^L a\lambda(a)[1 - S^+(a)]da}{\int_0^L \lambda(a)[1 - S^+(a)]da} \quad (4)$$

3.6.4. Decaimento de anticorpos de origem materna

Para ajustar os dados de decaimento de anticorpos de origem materna, foi utilizada a função exponencial (Zanetta et al., 2002).

$$M(a) = M_0 + M_1 e^{-k a} \quad (5)$$

onde $M(a)$ é a proporção de crianças soropositivas com idade a , M_1 é a amplitude da curva, k é a taxa de decaimento, e M_0 é um parâmetro de ajuste. A meia-vida do decaimento de anticorpos maternos pode ser estimada por $T_{1/2}$ (Zanetta et al., 2002).

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} \quad (6)$$

Os dados de soroconversão foram ajustados usando a equação (1) da soroprevalência.

3.6.5. Estimativa de toxoplasmose congênita

O número total de nascimentos, (nascidos vivos e óbitos fetais), em cada ano, obtidos de dados do IBGE e, tomado como o número de gestantes por ano, foi denominado $D(y)$.

O aumento na proporção de indivíduos imunes em cada intervalo de idade $a_m - a_n$, $S^+(a_m \mapsto a_n)$, foi usado para calcular a proporção de novas infecções entre gestantes (novas infecções por faixa etária) $\Psi(a_m \mapsto a_n)$, por:

$$\Psi(a_m \mapsto a_n) = S^+(a_n) - S^+(a_m) \quad (7)$$

onde a_m e a_n são os limites de idade para cada faixa etária das gestantes.

Para estimar o número potencial de novos casos de infecção por toxoplasma entre gestantes, $T(a_m \mapsto a_n)$, o número de gestantes em cada faixa etária por ano, $G(a_m \mapsto a_n)$, foi então multiplicado pelo aumento na proporção de indivíduos imunes em cada intervalo de idade, $\Psi(a_m \mapsto a_n)$, dada pela equação:

$$T(a_m \mapsto a_n) = G(a_m \mapsto a_n) \Psi(a_m \mapsto a_n) \quad (8)$$

Assumindo que a probabilidade média de transmissão da toxoplasmose da mãe para o feto é de 29%, entre 25 a 33, com Intervalo de Confiança de 95% (Dunn et al., 1999), para qualquer período gestacional,

este valor foi utilizado como fator de correção f . Em seguida, podemos definir um número correto de novas infecções pelo toxoplasma em gestantes, em cada faixa etária, $C(a_m \mapsto a_n)$ como:

$$C(a_m \mapsto a_n) = fT(a_m \mapsto a_n) \quad (9)$$

Por último, foi calculada a porcentagem de novos casos de toxoplasmose congênita entre as gestantes, por ano $E(y)$, dividindo a soma de todos os $C(a_m \mapsto a_n)$ para cada ano y pelo número total de nascimentos no mesmo ano y , $D(y)$.

$$E(y) = \frac{\sum C(a_m \mapsto a_n)}{D(y)} \quad (10)$$

3.7. Programas de computador utilizados

Para a elaboração dos gráficos, tabelas, quadros, edição do texto e para a análise dos dados e modelagem matemática foram empregados os seguintes programas:

- Sistema operacional Windows XP - Microsoft®
- Sistema operacional Windows Vista - Microsoft®
- Windows Internet Explorer
- Microsoft® Word 2000 e 2003
- Microsoft® Excel 2000 e 2003

- Acrobat Reader 7.0
- Epi Info 6, do Center for Disease Control – USA
- OriginPro 7.5
- Programas desenvolvidos em linguagem C.

3.8. Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 30/01/2008, como Protocolo de Pesquisa nº 1090/07.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1. Perfil sorológico

A análise de 250 amostras da soroteca original (Azevedo Neto, 1992), que ainda permaneciam disponíveis, possibilitou a determinação da soroprevalência para o *T. gondii* nas faixas etárias de 1 a 40 anos de idade, com Intervalo de Confiança de 95%.

A Tabela 2 apresenta esses resultados, distribuídos por faixa etária.

Tabela 2 - Soroprevalência para toxoplasmose segundo faixa etária em 250 indivíduos de 1 a 40 anos, Caieiras, 1990

Faixa etária (anos)	Tamanho da amostra	Nº Soropositivos	Soroprevalência (S+)	Proporção de Soronegativos (%)	Intervalo de Confiança (95%)
1	42	0	0,000	100,0	0,00-0,08
2	41	2	0,049	95,1	0,01-0,17
3	33	2	0,061	93,9	0,01-0,20
4	24	5	0,208	79,2	0,07-0,42
5-9	36	10	0,278	72,2	0,14-0,45
10-14	4	2	0,500	50,0	0,07-0,93
15-19	13	10	0,769	23,1	0,46-0,95
20-24	24	16	0,667	33,3	0,45-0,84
25-29	13	8	0,615	38,5	0,32-0,86
30-39	20	12	0,600	40,0	0,36-0,81
TOTAL	250	67	—	—	—

Um total de 67 (26,8%) amostras foi positivo. A proporção de indivíduos soropositivos aumentou significativamente com a idade, alcançando 76,9% na faixa etária compreendida entre 15 a 19 anos, mantendo-se estável por volta de 60% em faixas etárias mais velhas. Durante a idade fértil, 50% das adolescentes entre 10 a 14 anos mostraram-se suscetíveis ao *T. gondii*, revelando a porcentagem mais alta encontrada neste período.

4.2. Curva de Soroprevalência

A partir do perfil sorológico da população estudada, foi possível ser estimada a curva de soroprevalência, através do método da máxima verossimilhança.

A Figura 6 exibe a curva de soroprevalência, observando-se o seu aumento com a idade, e a estabilização a redor de 30 anos.

Figura 6 - Curva da soroprevalência para toxoplasmose segundo faixa etária, Caieiras, 1990

Os parâmetros de ajuste, obtidos para a curva de soroprevalência estão indicados na Tabela 3.

Tabela 3 - Parâmetros de ajuste obtidos da curva de soroprevalência para toxoplasmose pelo método de máxima verossimilhança (k_1 e k_2), Caieiras, 1990

k_1	$0,0237 \pm 0,0031 \text{ ano}^{-2}$
k_2	$0,140 \pm 0,024 \text{ ano}^{-1}$

4.3. Força de infecção

A força de infecção dependente da idade, obtida a partir da equação (3) para a comunidade em estudo está representada na Figura 7.

Figura 7 - Força de infecção, $\lambda(a)$, do *Toxoplasma gondii*, Caieiras, 1990

Os parâmetros de ajuste são os mesmos obtidos da curva de soroprevalência e representados na Tabela 3.

A idade média de aquisição de toxoplasmose nesta comunidade, calculada por meio da equação (4) foi de $10,74 \pm 0,71$ anos.

4. 4. Decaimento de anticorpos de origem materna

A análise de 199 amostras da soroteca original (Azevedo Neto, 1992), que ainda estavam disponíveis, possibilitou a determinação dos anticorpos de origem materna contra o *T. gondii* em crianças desde o nascimento até os 15 meses de idade, pelo método dos mínimos quadrados.

A Tabela 4 apresenta a proporção de crianças soropositivas com a idade, $M(a)$.

Tabela 4 - Proporção de soropositivos $M(a)$, para toxoplasmose segundo faixa etária em 199 crianças de 0 a 15 meses, Caieiras, 1990

Faixa etária (meses)	Tamanho da amostra	Nº soropositivos	Nº soronegativos	Proporção de soropositivos $M(a)$
0	39	26	13	0,67
0,5	6	4	2	0,67
1	7	3	4	0,43
2	10	4	6	0,4
3	9	3	6	0,33
4	9	1	8	0,11
5	8	0	8	0,00
6	12	1	11	0,08
7	21	1	20	0,05
8	18	0	18	0,00
9	13	0	13	0,00
10	18	1	17	0,06
11	14	0	14	0,00
12	3	0	3	0,00
13	2	0	2	0,00
14	3	0	3	0,00
15	7	0	7	0,00
TOTAL	199	44	155	—

A Figura 8 ilustra a Tabela 4, apontando a proporção de crianças soropositivas $M(a)$, e o decaimento dos anticorpos de origem materna, até os 15 meses de idade.

Figura 8 - Proporção de soropositivos $M(a)$, e o decaimento dos anticorpos de origem materna em crianças de 0 a 15 meses, Caieiras, 1990

Os valores ajustados para os parâmetros estão apontados na Tabela 5.

Tabela 5 - Parâmetros de ajuste obtidos da curva de soroprevalência para toxoplasmose pelo método dos mínimos quadrados (M_0 , M_1 e k), Caieiras, 1990

M_0	$(0,025 \pm 0,027)$
M_1	$(0,746 \pm 0,044)$
k	$(0,299 \pm 0,046) \text{ mês}^{-1}$

A estimativa para a meia-vida dos anticorpos de origem materna foi de $T_{1/2} = 2,32 \pm 0,36$ meses.

4. 5. Estimativa de toxoplasmose congênita

4.5.1. Gestantes da RMSP

A Tabela 6 traz o número total de nascimentos por grupos de idade da mãe na ocasião do parto, segundo o lugar de residência da mãe, para cada ano, tomado como o número de gestantes por ano, $D(y)$.

Observou-se um considerável aumento no número de nascimentos entre as adolescentes, em relação a 1984, ano inicial do estudo. As meninas menores de 15 anos, que compreendem o grupo mais suscetível ao *T. gondii*, alcançaram um número de gestações três vezes maior em 1997; entre 15 a 19 anos, notou-se um aumento de 60% no número de nascimentos em 1999.

A Tabela 6 nos permitiu avaliar que o maior número de gestações ainda ocorreu nos grupos compreendidos entre 20 a 24 e 25 a 29 anos, apesar do declínio observado ao longo desses anos. Entre 30 a 34 anos, foi notada uma oscilação, porém com tendência a estabilização no decorrer dos 23 anos estudados; e, após os 35 anos apesar de ser percebida uma flutuação discreta, observou-se um aumento mais expressivo.

Tabela 6 - Número de parturientes segundo faixa etária materna e ano de nascimento, $D(y)$, RMSP, 1984 a 2006

Período do estudo	Faixas etárias em anos					
	< 15	15 - 19	20 - 24	25 - 29	30 - 34	35 - 39
1984	544	37.874	105.781	104.364	61.024	24.911
1985	502	37.877	104.690	106.343	61.686	25.493
1986	534	39.635	104.732	104.358	61.516	26.194
1987	747	42.560	106.785	101.857	59.542	25.022
1988	873	45.174	108.907	100.661	59.714	24.397
1989	899	45.202	104.779	99.133	58.269	24.179
1990	914	43.777	97.206	93.134	54.786	22.780
1991	950	43.250	94.030	90.856	53.421	21.684
1992	941	42.952	90.059	86.341	52.189	21.186
1993	1.059	46.682	96.213	91.468	55.764	23.178
1994	1.197	48.945	96.754	91.569	57.584	23.605
1995	1.372	51.243	95.172	88.790	57.379	23.754
1996	1.491	54.096	95.763	87.465	58.385	24.378
1997	1.625	57.204	96.956	87.491	59.843	25.521
1998	1.595	59.352	100.661	88.340	60.354	26.017
1999	1.498	60.703	103.457	92.345	62.464	28.559
2000	1.549	56.452	96.493	85.804	59.791	27996
2001	1.416	53.260	89.181	81.247	57.297	28001
2002	1.422	49.864	87.433	78.489	57.109	28543
2003	1.417	49.670	89.930	82.698	59.268	30026
2004	1.412	49.441	89.224	84.471	62.239	31527
2005	1.356	48.740	86.273	83.076	62.163	31623
2006	1.381	45.938	81.303	80.631	61.572	32031

FONTE: IBGE - Estatísticas do Registro Civil, volumes 11 a 32 e IBGE - Estatísticas do Registro Civil, online, Tabelas 2679 e 2990

A Figura 9 também apresenta o número de nascimentos por faixa etária materna, por ano y , $D(y)$, fornecendo melhor visualização do comportamento das gestantes em cada grupo de idade.

Figura 9 - Número de nascimentos por faixa etária materna e ano y , $D(y)$, RMSP, 1984 a 2006

4.5.2. Número potencial de novos casos de infecção por toxoplasma entre gestantes

A Tabela 7 apresenta o aumento na proporção de indivíduos imunes em cada intervalo de idade média, $\Psi(a_m \mapsto a_n)$.

Tabela 7 - Proporção de indivíduos imunes em cada intervalo de idade média, Ψ , Caieiras, 1990

Idade média (anos)	Ψ
1,5	0,023
2,5	0,057
3,5	0,100
4,5	0,147
7,5	0,289
12,5	0,468
17,5	0,572
22,5	0,630
27,5	0,662
35	0,685

Uma vez obtido o Ψ da curva de soroprevalência, que corresponde à proporção estimada de novos casos de toxoplasmose, e a distribuição da idade nas gestantes, foi possível calcular o número anual de infecções primárias por toxoplasma durante a gestação.

Na Tabela 8 observamos a diferença entre a proporção de indivíduos imunes em cada intervalo de idade.

Tabela 8 - Proporção de indivíduos imunes em cada intervalo de idade, $\Psi(a_m \mapsto a_n)$, Caieiras, 1990

Idade (anos)	Soroprevalência ajustada $S^+(a)$	$\Psi(a_m \mapsto a_n)$
10	0,390	—
15	0,528	0,138
20	0,605	0,078
25	0,648	0,043
30	0,672	0,024
35	0,685	0,013
40	0,693	0,007

A partir da equação (8) e, usando os resultados descritos acima, foi possível calcular o número estimado de conversão materna por faixa etária, $T(a_m \mapsto a_n)$, da RMSP, no período abrangido entre 1984 a 2006, demonstrado na Tabela 9.

Tabela 9 - Número estimado de conversão materna segundo a faixa etária $T(a_m \mapsto a_n)$, RMSP, 1984 a 2006

Período do estudo	Faixas etárias em anos					
	< 15	15 - 19	20 - 24	25 - 29	30 - 34	35 - 39
1984	75	2.941	4.539	2.483	807	183
1985	69	2.941	4.492	2.530	816	187
1986	74	3.077	4.494	2.482	814	192
1987	103	3.305	4.582	2.423	787	184
1988	121	3.508	4.673	2.395	790	179
1989	124	3.510	4.496	2.358	771	178
1990	126	3.399	4.171	2.215	725	167
1991	131	3.358	4.035	2.161	707	159
1992	130	3.335	3.864	2.054	690	156
1993	146	3.625	4.128	2.176	738	170
1994	165	3.800	4.152	2.178	762	173
1995	190	3.979	4.084	2.112	759	174
1996	206	4.200	4.109	2.081	772	179
1997	225	4442	4160	2081	791	187
1998	220	4.608	4.319	2.101	798	191
1999	207	4.713	4.439	2.197	826	210
2000	214	4.383	4.140	2.041	791	206
2001	196	4.135	3.827	1.933	758	206
2002	196	3.872	3.752	1.867	755	210
2003	196	3.857	3.859	1.967	784	221
2004	195	3.839	3.828	2.009	823	232
2005	187	3.784	3.702	1.976	822	232
2006	191	3.567	3.489	1.918	814	235

4.5.3. Número estimado de toxoplasmose congênita

A partir da equação (9) pode ser calculado o número estimado de toxoplasmose congênita entre as gestantes, segundo a faixa etária materna,

$C(a_m \mapsto a_n)$, como mostra a Tabela 10.

Tabela 10 - Número estimado de casos de toxoplasmose congênita segundo faixa etária materna, $C(a_m \mapsto a_n)$, com o fator de correção f , RMSP, 1984 a 2006

Período do estudo	Faixas etárias em anos					
	< 15	15 - 19	20 - 24	25 - 29	30 - 34	35 - 39
1984	22	853	1.316	720	234	53
1985	20	853	1.303	734	237	54
1986	21	892	1.303	720	236	56
1987	30	958	1.329	703	228	53
1988	35	1.017	1.355	694	229	52
1989	36	1.018	1.304	684	223	52
1990	37	986	1.210	642	210	49
1991	38	974	1.170	627	205	46
1992	38	967	1.121	596	200	45
1993	42	1.051	1.197	631	214	49
1994	48	1.102	1.204	632	221	50
1995	55	1.154	1.184	613	220	51
1996	60	1.218	1.192	603	224	52
1997	65	1.288	1.206	604	230	54
1998	64	1.336	1.253	609	231	55
1999	60	1.367	1.287	637	240	61
2000	62	1.271	1.201	592	229	60
2001	57	1.199	1.110	560	220	60
2002	57	1.123	1.088	541	219	61
2003	57	1.118	1.119	570	227	64
2004	57	1.113	1.110	583	239	67
2005	54	1.097	1.074	573	238	67
2006	55	1.034	1.012	556	236	68

A Figura 10 expõe de forma mais clara, o número total estimado de novos casos de toxoplasmose congênita, já com o fator de correção f distribuídos por ano, nos 23 anos estudados, como já apresentados na Tabela 10.

Figura 10 - Número total estimado de novos casos de toxoplasmose congênita, segundo a faixa etária materna, $C(a_m \mapsto a_n)$, com o fator de correção f , RMSP, 1984 a 2006

Por último, a partir da equação (10), foi possível calcular a incidência anual estimada de toxoplasmose congênita na RMSP, obtendo um resultado que variou de 9,5 a 10,6 casos por 1.000 nascimentos no período do estudo.

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

O presente estudo utilizou a soroprevalência da população de Caieiras para estimar a incidência anual de Toxoplasmose congênita na RMSP. É muito importante conhecer o perfil sorológico das gestantes de uma população, para possibilitar uma estimativa do risco da infecção congênita, e para que medidas profiláticas e terapêuticas sejam tomadas visando diminuir esse risco e suas possíveis conseqüências desastrosas para o feto (Castilho-Peloso et al., 2005).

Como foram utilizadas as amostras da soroteca original (Azevedo Neto, 1992), os fatores de risco, assim como toda a dinâmica da infecção não puderam ser resgatados. Da mesma forma, não se pôde analisar a taxa de gestantes suscetíveis, nem a taxa de soroconversão materna.

As amostras sorológicas da comunidade de Caieiras possibilitaram a determinação do perfil sorológico para o *T. gondii* nesta população, representando o perfil sorológico da RMSP para a mesma infecção.

Apesar da soroprevalência na população estudada entre 1 a 40 anos, ter resultado em 26,8%, foi apontada uma soroprevalência de 64,9% quando analisamos apenas as faixas etárias correspondentes às idades férteis.

Em relação à idade, notou-se que 50% das jovens já eram soropositivas no início da fase reprodutiva, entre 10 a 14 anos. A soroprevalência aumentou regularmente até a faixa compreendida entre 15 a

19 anos, quando inclusive alcançou seu maior valor, com 76,7% dessas adolescentes apresentando anticorpos específicos contra o *T. gondii*.

Avelino et al. (2003) reportam que as adolescentes constituíram o grupo de maior risco para a aquisição da infecção, entre todas as gestantes. Esses subsídios são coincidentes com o nosso estudo.

É interessante destacar uma queda da proporção de soropositivos a partir dos 20 anos, com estabilização por volta dos 30 anos, claramente observados nos pontos da curva de soroprevalência.

Muitos fatores distintos podem interferir na resposta imune do hospedeiro ao *T. gondii*; como a virulência da cepa, a forma infectante do parasita e a quantidade do inóculo. É igualmente reconhecido que a sensibilidade dos testes sorológicos e o tipo dos anticorpos testados são fatores que podem restringir a detecção desta resposta (Jenum, Stray-Pedersen, 1998).

A queda da proporção de soropositivos verificada neste estudo poderia ser explicada tanto pela incapacidade do teste sorológico utilizado em detectar uma baixa concentração das imunoglobulinas G, devido ao seu decaimento ao longo do tempo, nas pessoas que adquiriram a infecção mais precocemente, quanto pelo advento de novas infecções.

Em indivíduos imunocompetentes, a fase crônica da infecção é estabelecida pela persistência de cistos; contendo bradizoítas, presentes em muitos tecidos. Os bradizoítas parecem não expressar resposta imune pela ausência de manifestação dos seus antígenos. Entretanto, muitos testes sorológicos são capazes de detectar anticorpos, mesmo após anos da

infecção aguda. Acredita-se que esses parasitas sejam liberados periodicamente dos cistos, após ruptura, um processo contido pelo sistema imune, mas com uma nova indução de resposta imunológica no hospedeiro, (Gross et al., 2004; Montoya et al., 2005).

No entanto, Diza et al. (2005) ao seguirem o perfil sorológico para o *T. gondii* de uma população durante 20 anos, de 1984 a 2004, tomados em três períodos, encontraram um aumento gradual e regular nos três anos, em todas as faixas etárias avaliadas, até os 70 anos de idade, resultados concordantes com dados de literatura (Montoya et al., 2005; Elsheikha, 2008).

Nosso estudo mostrou que a proporção de indivíduos susceptíveis é muito alta, mesmo após os 30 anos, o que pode originar um risco maior de infecção primária nestas mulheres em idade fértil.

No estado de São Paulo, pesquisas realizadas em cinco cidades analisaram anticorpos séricos da classe IgG contra o *T. gondii* - Imunoglobulina G antitoxoplasma (IgG) em gestantes ou puérperas, e, assinalam resultados similares aos encontrados nesta pesquisa.

Na cidade de São Paulo, Vaz et al. em 1990, encontraram uma soroprevalência de 67,4%, utilizando a Imunofluorescência indireta (IFI) e a Hemaglutinação (HA). Podemos verificar que a estimativa da soroprevalência foi praticamente igual em 1990 para a faixa etária de interesse, nas cidades de Caieiras e São Paulo, ambas pertencentes à RMSP.

Em 2004 foram realizados dois estudos, um em Campinas (Stella, 2004) e outro em Botucatu (Olbrich-Neto, Meira, 2004). O primeiro utilizou o Ensaio imunoenzimático por micropartículas (MEIA) e obteve uma soroprevalência de 60,4%, enquanto a análise de Botucatu apresentou 60,0%, porém sem descrição do teste sorológico empregado.

A pesquisa realizada em Taubaté assinala uma soroprevalência de 51,5%, também sem descrição do teste sorológico aplicado (Kawasaki et al., 2006).

O estudo de São José do Rio Preto apresentou uma soroprevalência global de 57,3%, empregando HA associado ao teste de avidéz. Foi o único que estratificou a soroprevalência por idade, mostrando um aumento regular em todas as faixas etárias: 48,9% (10-19a); 60,3% (20-29a) e 62,3% (30-39a) o que não foi concordante com a nossa pesquisa (Galisteu et al., 2007).

Notamos que os testes sorológicos quando descritos foram realizados com metodologias diferentes (Vaz et al., 1990; Stella, 2004; Galisteu et al., 2007) do presente estudo que usou o teste de aglutinação indireta com o látex (AIL).

Uma investigação foi realizada no CDC, a fim de determinar a sensibilidade e especificidade de vários *kits* de testes para anticorpos contra o *T. gondii*, comparando com um *kit* para IFI do CDC. O *kit* Toxotest-MT, que realiza o teste por AIL, utilizado na nossa pesquisa, assim como um *kit* usado para HA, apresentaram 100% de concordância com o teste de IFI do CDC.

Outras vantagens apresentadas por esses *kits* de testes foram o menor tempo para realização e menor necessidade de capacitação técnica; além de não requerer equipamentos especializados. No entanto, para a realização do teste de AIL é necessária a incubação durante toda a noite, impossibilitando a disponibilidade do resultado no mesmo dia (Wilson, et al., 1987).

Outro estudo usou 878 amostras de soro humano e comparou os testes do Corante de Sabin-Feldman ou *dye test*, (CSF); o AIL, usando o mesmo *kit* Toxotest-MT, e outro *kit* para HA. Os resultados mostraram concordância em 96,6% entre o AIL e o teste do CSF, apontando que o Toxotest-MT parece ser melhor substituto para o CSF do que o teste de HA, quando empregado em *screening*, devida à sua alta sensibilidade, baixo custo e simplicidade no uso. Quanto à especificidade, o Toxotest-MT, parece ser intermediário entre o *dye test* e a HA (Balfour et al., 1982).

É importante advertir que testes sorológicos diferentes aferem muitas vezes anticorpos distintos, que possuem padrões exclusivos de subida e de descida com o tempo, após a infecção, influenciando desta forma na soroprevalência de uma população analisada. Resultados falso-positivos e falso-negativos ou ambos constituem um problema com certos *kits* comerciais e com alguns laboratórios (Montoya et al., 2005).

O teste de IFI parece mensurar os mesmos anticorpos, com títulos similares aos do teste do Corante de Sabin-Feldman, padrão ouro no diagnóstico de toxoplasmose. No entanto podem ocorrer resultados falso-

positivos quando o soro contém anticorpos anti-nucleares e falso-negativos quando a concentração de IgG é baixa (Montoya et al., 2005).

Stella (2004) avalia a presença IgG pela técnica comercial MEIA (método imunoenzimático por micropartículas). Em outros estudos (Cimon et al., 1998; Reis et al., 2006), o MEIA proporcionou alta sensibilidade, detectando valores muito baixos de IgG, além de permitir uma rápida liberação dos resultados.

O teste de avidéz, muito utilizado atualmente, baseia-se na observação que durante a infecção aguda pelo *T. gondii*, a IgG se liga fracamente aos antígenos (baixa avidéz), enquanto na fase crônica da infecção, essa ligação é mais forte (alta avidéz). A dificuldade é a possível persistência da baixa avidéz por anos após a infecção primária, e a variação no tempo de conversão para alta avidéz, inclusive entre gestantes. Além disso, é necessário que a infecção tenha sobrevivido no mínimo de três a cinco meses para que o teste apresente alta avidéz. Portanto, esse teste só deve ser empregado como um método confirmatório adicional (Press et al., 2005), como foi realizado em associação com o teste de HA em São José do Rio Preto (Galisteu et al., 2007).

O que parece evidente em todas as pesquisas citadas é a falta de uma sistematização para a avaliação da infecção pelo toxoplasma, e da imunidade das gestantes, na RMSP ou em todo o estado.

As inúmeras publicações atuais, especialmente nos últimos anos em diversos pontos do país, demonstram a inquietação dos pesquisadores

brasileiros com a toxoplasmose em gestantes ou puérperas, trazendo à luz o problema, para conhecimento de todos os profissionais de saúde envolvidos.

A maioria das análises referidas a seguir, foi realizada com mulheres atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A soroprevalência das gestantes foi determinada pela detecção de imunoglobulina G específica contra o toxoplasma, e variou de 57,8% a 91,6% como podemos observar nos resultados citados abaixo.

As regiões Norte e Nordeste marcam prevalências elevadas. Em Fortaleza, estado do Ceará, Rey e Ramalho (1999) encontraram 71,5%, seguidos de 72,7% por Oliveira (2002) no estado do Pará, 64,9% por Nascimento et al. (2002) no estado da Bahia e 74,7% por Porto et al. (2008) em Recife, estado de Pernambuco.

Na região Centro-oeste, os estudos apontam os resultados mais elevados; 70,7% em Cuiabá, estado de Mato Grosso por Leão et al. (2004) e 91,6% no estado de Mato Grosso do Sul por Figueiró-Filho et al. (2005).

A região Sul, também manifesta o perfil epidemiológico. Em Londrina, estado do Paraná, Mandai et al. descobriram 74,4% em 2007. Em Porto Alegre, estado do Rio Grande do Sul, Varella et al. (2003) e Reis et al. (2006) encontraram 59,8 e 61,1% respectivamente. Em outra pesquisa, com 29 municípios do mesmo estado, Spalding et al. (2005) divulgam uma soroprevalência entre gestantes de 74,5%.

Finalmente, a prevalência para toxoplasmose foi de 57,8% entre as gestantes de Belo Horizonte, estado de Minas Gerais (Carellos et al., 2008).

A taxa de gestantes imunes descoberta nesta análise permaneceu entre as menores do país, quando comparada à maioria dos estudos mencionados, que alcançaram taxas superiores a 70%. O estado de Mato Grosso do Sul obteve 91,6%, a maior taxa do país. Isso se explica devido à maior exposição aos fatores de risco para a aquisição da toxoplasmose, o que não foi analisado neste estudo.

A proporção de recém-nascidos com anticorpos contra o *T. gondii* neste trabalho, alcançou 67% até os 15 dias de vida. Este conhecimento encontra-se em consenso, com os achados sorológicos nas faixas etárias correspondentes à idade reprodutiva, e que traduziu 64,9%.

A elevada taxa de soroprevalência nos recém-nascidos ratificou que a maioria das mulheres já havia sido infectada pelo toxoplasma, antes ou durante a idade fértil, com a passagem de Imunoglobulinas G para o concepto por via transplacentária.

O decaimento dos anticorpos iniciou no primeiro mês de vida, e se deu de forma contínua até os quatro meses, com pequenas flutuações, e até ausência de anticorpos de origem materna aos 5, 8 e nove meses. A partir dos 11 meses não foram mais detectadas IgG contra o *T. gondii* nessas crianças.

A literatura confirma que em recém-nascidos não infectados, os títulos de anticorpos IgG, de transferência passiva decrescem, progressivamente, até a negativação em prazos compreendidos entre poucos meses a um ano (Zarpellon et al., 2006).

A estimativa para a meia-vida dos anticorpos de origem materna no estudo foi de $2,32 \pm 0,36$ meses, coincidindo com os dados relatados de um estudo realizado no estado do Paraná, onde os autores mencionam a ocorrência de anticorpos IgG contra o *T. gondii* em 55,6% dos recém-nascidos analisados. A apreciação da taxa de soroprevalência nessas crianças, de acordo com a idade, permitiu observar que esta se mantinha elevada até os 30 dias, e em 82,7% das crianças com até dois meses foram obtidos resultados positivos para IgG (Zarpellon et al., 2006).

Jamra et al. (1979) analisaram 80 gestantes em São Paulo, e testaram as mães e seus recém-nascidos para toxoplasmose, resultando em 50 e 38,7% de positivos respectivamente. A maioria dos pares indicou os mesmos títulos de anticorpos. Os recém-nascidos positivos ao nascimento apresentaram anticorpos de origem materna até terceiro mês no máximo, com a seguinte distribuição: 67,8%, 29 e 3,2% nos primeiro, segundo e terceiro mês respectivamente. Uma segunda coleta de sangue realizada aos 6, 7 8 e 12 meses, confirmou que essas crianças não possuíam mais anticorpos maternos. Estas informações são pertinentes com o nosso estudo na porcentagem de decaimento inicial dos anticorpos maternos.

As infecções congênitas são adquiridas pelo feto por via transplacentária. Além dos inúmeros fatores que influenciam na aquisição da infecção pela gestante; tais como o estado imunitário materno durante a parasitemia, as características do agente e a defesa placentária (Mussi-Pinhata e Yamamoto, 1999), é importante destacar que a taxa de transmissão vertical também está na dependência do tempo de infecção

materna, do tratamento da gestante e da idade gestacional. (Silva Segundo et al., 2004).

A infecção primária na gestante representa um problema sério, porque em cerca de 40% dos casos, o parasita é transmitido para o feto, podendo resultar em doença severa. No estudo atual esta taxa de transmissão foi considerada de 29%, com base nos estudos de Dunn et al. (1999).

Um dos parâmetros relevantes na área epidemiológica é a idade média de aquisição de uma infecção, relacionada ao risco de aquisição desta infecção. Uma estimativa desse risco é feita através da força de infecção.

Nesta pesquisa o número total estimado de novos casos de toxoplasmose congênita, foi proporcionalmente maior nos filhos das adolescentes. Considerando que a idade média de aquisição de toxoplasmose na comunidade de Caieiras foi de $10,74 \pm 0,71$ anos, podemos inferir que os indivíduos suscetíveis provavelmente tornaram-se mais expostos ao parasita no início da idade reprodutiva, favorecendo desta forma a aquisição da infecção primária na gestante ainda adolescente e, por conseguinte a transmissão vertical.

Neste estudo foi empregada modelagem matemática, a partir dos dados de soroprevalência, para estimar o número potencial de novos casos de toxoplasmose entre as gestantes da RMSP, e, por conseguinte o número anual estimado de toxoplasmose congênita por faixa de idade materna, em todos os anos analisados (Amaku et al., 2001).

Um grande número de modelos matemáticos tem sido proposto para estimar incidência a partir de soroprevalências, geralmente disponíveis, para vários grupos etários. Todos são baseados no processo infeccioso agindo no decréscimo do número de indivíduos suscetíveis. Entretanto, essa estimativa só pode ser segura quando são modelados idade e tempo, para doenças cuja transmissão depende de higiene, preparo de alimentos ou contato com indivíduos infectados (Ades, Nokes, 1993).

Os resultados encontrados indicaram que a incidência anual estimada de toxoplasmose congênita na RMSP variou de 9,5 a 10,6 casos por 1.000 nascimentos no período estudado, estimativa alta quando comparada a outros estudos, nacionais ou estrangeiros. Por outro lado, Silva Segundo et al. (2004) em Uberlândia, estado de Minas Gerais compararam recém-nascidos procedentes de dois hospitais, um público e outro privado. O resultado assinala uma estimativa de 8 casos de toxoplasmose congênita por 1.000 nascidos vivos, com nenhum caso no hospital privado. Os dados do hospital público, mais consistentes com a realidade do país, estão em conformidade com os nossos resultados.

Em Recife, Nóbrega et al. (1999) descrevem uma frequência de 12,5% de toxoplasmose congênita em recém-nascidos, cujas mães tiveram infecção aguda durante a gestação, que constitui uma taxa expressivamente mais alta da que foi referida neste estudo. Os autores explicam esses resultados devido à identificação de vários fatores de risco para a aquisição da infecção materna. O contato direto com animais domésticos e aves além de hábitos alimentares inadequados como o consumo da carne e ovos crus

ou mal cozidos, foram relatados por 65,6% e 75% das gestantes respectivamente. E por fim, as condições climáticas em uma zona tropical úmida fazem do solo um meio particularmente favorável à esporulação e à conservação dos oocistos.

Pesquisas realizadas em Porto Alegre, estado do Rio Grande do Sul, apontam uma incidência de toxoplasmose congênita de 0,3, e 0,6 por 1000 nascidos vivos, respectivamente. Esses resultados são similares com outros encontrados em muitos trabalhos, porém não coincidentes com a nossa pesquisa.

Entretanto, todos os autores admitem uma subestimação nos resultados, devido a inúmeros fatores. A diferença de tempo entre a realização do *screening* e o teste confirmatório acima do recomendado, os anticorpos anti-toxoplasma da classe IgM, permanecem detectáveis pouco tempo após o nascimento e só estão positivos em 50 a 75% dos recém-nascidos (Lago et al., 2007).

Neto et al. (2000) explicam a provável subestimação da incidência devido aos fatores que interferem com os níveis de IgM no *screening* pós-natal. Os anticorpos de origem materna presentes no recém-nascido competem com essas IgM, proporcionalmente em menor quantidade, o tratamento materno e, além disso, o *cut-off* usado em adultos, não é adequado para uso em recém-nascidos.

Em contraste, Erechim, cidade situada bem ao sul do Brasil, tem a maior incidência de toxoplasmose congênita do mesmo estado, explicada pelas atividades agropecuárias voltadas para a criação de porcos,

resultando em uma exposição intensa e crônica das gestantes ao parasita; em adição ao fato de que a cepa do tipo I, a mais virulenta, é a prevalente na cidade. Em consequência a cidade e arredores apresentam 21 casos por 1.000 nascidos vivos, uma incidência cerca de duas vezes maior do que a encontrada no presente estudo (Mozzato, Procianoy, 2003).

Modelos matemáticos já foram aplicados para avaliar a incidência de toxoplasmose entre gestantes a partir de dados de prevalência. Na França, um estudo publicado anteriormente noticia 10 novas infecções por 1.000 gestações, e 6,4 casos de toxoplasmose congênita por 1.000 nascimentos, (Papoz et al., 1986) o que admite estes resultados próximos aos encontrados no recente trabalho.

Ades (1992) reviu vários estudos no Reino Unido, a respeito da estimativa de infecção primária pelo *T. gondii* e citomegalovírus durante a gestação. Para a toxoplasmose, as estimativas de incidência anual, abrangeram uma extensa diferença, com diversidade significativa entre os dois extremos. Estimativas do número de gestações as quais a infecção primária ocorreu, variaram de 1,1 a 14,4, entretanto a maioria dos resultados ficou entre 2,5 a 5,5 por 1.000 gestações.

Outro estudo aplicou modelagem matemática aos dados de soroprevalência tomadas em três pontos do tempo em Estocolmo, Suécia. Os autores concluem que houve uma queda na transmissão do toxoplasma através do tempo. A estimativa de novos casos de toxoplasmose descoberta entre as gestantes em 1987, ano em que houve o melhor ajuste do modelo, foi de 0 a 2,7 por 1.000 gestações (Nokes et al., 1993).

As informações citadas dos dois últimos estudos, não estão em conformidade com a presente análise, o que pode ser explicado pela baixa prevalência do toxoplasma nos referidos países.

Na Colômbia, Gomez-Marin et al. (1997) também utilizaram dois modelos matemáticos para estimar a incidência de toxoplasmose entre gestantes. Os resultados indicam 7,1 a 10,6 novos casos de toxoplasmose por 1.000 gestantes, estimativas mais baixas às obtidas em nosso estudo.

A diferença entre este trabalho e os citados diz respeito aos métodos utilizados. Papoz et al. em 1986 aplicaram um modelo matemático, considerando uma prevalência de 60%, para mulheres com idade entre 15 a 44 anos, entretanto os autores não estratificaram a soroconversão por faixa etária, considerando que o risco de aquisição da infecção é igual em todas as idades, desde o nascimento até a morte. Essa sugestão não está em conformidade com o método empregado em nossa pesquisa.

Ades em 1992 aplicou modelagem nos dados obtidos de estudos publicados anteriormente, e sua fórmula propõe calcular o número de mulheres com risco, considerando o mesmo período de tempo da persistência de IgM, assumindo que este anticorpo não é produzido como resposta à reinfecção ou à reativação de uma infecção prévia. Então, os suscetíveis são de risco para cada teste IgG positivo.

Nokes et al. (1993) também partiram de dados de soroprevalência estratificada por idade, como no presente estudo, porém de forma longitudinal, verificada em três anos. No estudo da Colômbia, os autores usaram a proposta de Ades para estimar a taxa de incidência baseados nos

resultados dos testes de IgM e para estimar a incidência anual da infecção, estratifica por idade, os autores usaram o modelo sugerido por Papoz (Gomez-Marin et al., 1997).

Além do que foi citado, nosso estudo estimou a incidência da toxoplasmose congênita na RMSP, usando um modelo catalítico sobre os dados de soroprevalência da comunidade de Caieiras, considerada representativa desta Região, medida em apenas um momento, o que forneceu um quadro global da epidemiologia desta população. Além disso, o modelo utilizado pode estimar a taxa de incidência toxoplasmose congênita de outras populações.

O presente estudo demonstrou que a toxoplasmose é um problema relevante em todo o país, devido à alta prevalência, risco de infecção primária na gestação e, por conseguinte risco de infecção do conceito, entretanto a toxoplasmose congênita, ainda não foi tratada como problema de saúde pública no Brasil.

O último Manual Técnico do Ministério da Saúde sobre pré-natal e puerpério, preconiza apenas que na primeira consulta seja solicitada a sorologia para toxoplasmose, onde houver disponibilidade (Ministério da Saúde, 2006).

Em 2007, a Rede de Proteção à Mãe Paulistana elaborou um Encarte Técnico sobre Assistência Obstétrica e Perinatal em complementação ao Manual do Ministério da Saúde, 2006. Este documento normatiza condutas para gestantes da cidade de São Paulo, contemplando outras infecções de

transmissão vertical, mas não faz qualquer referência à toxoplasmose durante o pré-natal (Secretaria Municipal da Saúde, 2007).

O estado de São Paulo publicou em 23/06/2007 um projeto de lei que determina a inclusão de exame de detecção da toxoplasmose congênita, através do “teste do pézinho”. O *screening* pós-natal possibilita o possível diagnóstico da doença no recém-nascido (São Paulo, 2007).

Diante dos resultados encontrados neste estudo, que estimaram uma alta taxa de toxoplasmose congênita na RMSP, cabe uma reflexão sobre a abordagem sistematizada no pré-natal, a fim de diagnosticar e acompanhar o *status* sorológico das gestantes, intervindo desta forma na prevenção da transmissão vertical desta doença.

Como este estudo não abordou os fatores de risco para essa infecção e a soroprevalência foi medida em um único ponto do tempo, um estudo de seguimento, analisando os fatores de risco, assim como toda a dinâmica da toxoplasmose em gestantes, deverá ser realizado, para abordar de forma mais abrangente essas questões.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

1- A prevalência de anticorpos contra o *Toxoplasma gondii* na população de 1 a 40 anos da comunidade de Caieiras, na Região Metropolitana de São Paulo aumenta com a idade. Durante a idade fértil a prevalência é bem similar a outras encontradas no estado de São Paulo.

2- A faixa etária correspondente a um número máximo de infecções foi aquela compreendida entre 15 a 19 anos, quando 76,9% já haviam adquirido a infecção pelo *T. gondii*, com um declínio subsequente em idades mais elevadas, estabilizando em torno dos 30 anos.

3- A idade média de aquisição da primeira infecção pelo *Toxoplasma gondii* nesta população é de 10,74 anos.

4- A alta prevalência encontrada ao nascimento foi coincidente com a encontrada nas mulheres em idade fértil, confirmando a passagem dos anticorpos da classe IgG para o feto. A queda desses anticorpos de origem materna foi mais acentuada até três meses de vida.

5- A soroprevalência da toxoplasmose na população de Caieiras possibilitou estimar a incidência de toxoplasmose congênita na RMSP, usando modelagem matemática. Deste modo, modelos matemáticos baseados em

soroprevalência podem fornecer estimativas coerentes sobre a magnitude do problema.

7 ANEXOS

Tabela 1A - Resultados brutos do estudo de soroprevalência da toxoplasmose, segundo idade em meses e anos, Caieiras, 1990

Identificação	Idade (meses)	Idade (anos)	Positivo (1) Negativo (0)
289	0,5	0,041666667	0
272	0,5	0,041666667	0
1114	0,5	0,041666667	1
406	0,5	0,041666667	1
1121	0,5	0,041666667	1
1102	0,5	0,041666667	1
1154	1	0,083333333	0
1139	1	0,083333333	0
1120	1	0,083333333	0
1158	1	0,083333333	0
1108	1	0,083333333	1
1140	1	0,083333333	1
361	1	0,083333333	1
1106	2	0,166666667	0
404	2	0,166666667	0
175	2	0,166666667	0
244	2	0,166666667	0
1135	2	0,166666667	0
172	2	0,166666667	0
320	2	0,166666667	1
305	2	0,166666667	1
1111	2	0,166666667	1
1119	2	0,166666667	1
1162	3	0,25	0
383	3	0,25	0
409	3	0,25	0
402	3	0,25	0
1125	3	0,25	0
1118	3	0,25	0
379	3	0,25	1
403	3	0,25	1
394	3	0,25	1
1161	4	0,333333333	0
181	4	0,333333333	0

Identificação	Idade (meses)	Idade (anos)	Positivo (1) Negativo (0)
283	4	0,333333333	0
1129	4	0,333333333	0
1128	4	0,333333333	0
1131	4	0,333333333	0
1113	4	0,333333333	0
222	4	0,333333333	1
117	5	0,416666667	0
108	5	0,416666667	0
399	5	0,416666667	0
150	5	0,416666667	0
1134	5	0,416666667	0
396	5	0,416666667	0
367	5	0,416666667	0
213	5	0,416666667	0
1104	6	0,5	0
400	6	0,5	0
390	6	0,5	0
1127	6	0,5	0
335	6	0,5	0
1133	6	0,5	0
330	6	0,5	0
210	6	0,5	0
1117	6	0,5	0
365	6	0,5	0
211	6	0,5	0
380	6	0,5	1
401	7	0,583333333	0
278	7	0,583333333	0
1165	7	0,583333333	0
405	7	0,583333333	0
277	7	0,583333333	0
236	7	0,583333333	0
258	7	0,583333333	0
382	7	0,583333333	0
201	7	0,583333333	0
204	7	0,583333333	0
159	7	0,583333333	0
166	7	0,583333333	0
393	7	0,583333333	0
248	7	0,583333333	0
381	7	0,583333333	0
376	7	0,583333333	0

Identificação	Idade (meses)	Idade (anos)	Positivo (1) Negativo (0)
252	7	0,583333333	0
391	7	0,583333333	0
274	7	0,583333333	0
113	7	0,583333333	0
1101	7	0,583333333	1
321	8	0,666666667	0
1126	8	0,666666667	0
349	8	0,666666667	0
263	8	0,666666667	0
217	8	0,666666667	0
284	8	0,666666667	0
1151	8	0,666666667	0
116	8	0,666666667	0
241	8	0,666666667	0
203	8	0,666666667	0
1110	8	0,666666667	0
103	8	0,666666667	0
327	8	0,666666667	0
328	8	0,666666667	0
331	8	0,666666667	0
334	8	0,666666667	0
114	8	0,666666667	0
303	8	0,666666667	0
1130	9	0,75	0
1105	9	0,75	0
386	9	0,75	0
1112	9	0,75	0
279	9	0,75	0
183	9	0,75	0
1160	9	0,75	0
1115	9	0,75	0
1149	9	0,75	0
1147	9	0,75	0
1157	9	0,75	0
168	9	0,75	0
218	9	0,75	0
240	10	0,833333333	0
323	10	0,833333333	0
309	10	0,833333333	0
314	10	0,833333333	0
223	10	0,833333333	0
163	10	0,833333333	0

Identificação	Idade (meses)	Idade (anos)	Positivo (1) Negativo (0)
152	10	0,833333333	0
329	10	0,833333333	0
316	10	0,833333333	0
246	10	0,833333333	0
294	10	0,833333333	0
259	10	0,833333333	0
257	10	0,833333333	0
293	10	0,833333333	0
319	10	0,833333333	0
262	10	0,833333333	0
271	10	0,833333333	0
161	10	0,833333333	1
231	11	0,916666667	0
1122	11	0,916666667	0
354	11	0,916666667	0
198	11	0,916666667	0
260	11	0,916666667	0
295	11	0,916666667	0
160	11	0,916666667	0
364	11	0,916666667	0
1107	11	0,916666667	0
227	11	0,916666667	0
237	11	0,916666667	0
1144	11	0,916666667	0
1137	11	0,916666667	0
102	11	0,916666667	0
177	12	1	0
1152	12	1	0
267	12	1	0
238	13	1,083333333	0
373	13	1,083333333	0
119	14	1,166666667	0
296	14	1,166666667	0
337	14	1,166666667	0
1167	15	1,25	0
1148	15	1,25	0
101	15	1,25	0
202	15	1,25	0
270	15	1,25	0
200	15	1,25	0
1164	15	1,25	0
310	17	1,416666667	0

Identificação	Idade (meses)	Idade (anos)	Positivo (1) Negativo (0)
368	17	1,416666667	0
397	17	1,416666667	0
214	17	1,416666667	0
1166	17	1,416666667	0
285	17	1,416666667	0
389	18	1,5	0
344	18	1,5	0
1146	18	1,5	0
156	18	1,5	0
1155	18	1,5	0
225	19	1,583333333	0
281	19	1,583333333	0
208	19	1,583333333	0
348	20	1,666666667	0
304	20	1,666666667	0
180	20	1,666666667	0
235	20	1,666666667	0
226	20	1,666666667	0
377	20	1,666666667	0
387	22	1,833333333	0
1163	23	1,916666667	0
375	23	1,916666667	0
170	23	1,916666667	0
275	23	1,916666667	0
308	23	1,916666667	0
307	23	1,916666667	0
120	24	2	0
182	24	2	0
280	24	2	0
158	24	2	0
350	24	2	0
242	24	2	0
173	24	2	0
229	24	2	0
261	24	2	0
167	24	2	0
118	24	2	0
164	24	2	0
149	24	2	0
243	24	2	0
221	24	2	0
232	24	2	0

Identificação	Idade (meses)	Idade (anos)	Positivo (1) Negativo (0)
230	24	2	0
355	24	2	0
148	24	2	0
388	24	2	0
1156	24	2	0
1132	24	2	0
299	24	2	0
109	24	2	0
199	24	2	0
369	24	2	0
1150	24	2	0
184	24	2	0
297	24	2	0
1123	24	2	0
324	24	2	0
385	24	2	0
325	24	2	0
302	24	2	0
215	24	2	0
1153	24	2	0
106	24	2	0
1145	24	2	0
301	24	2	0
253	24	2	1
1143	24	2	1
276	36	3	0
407	36	3	0
315	36	3	0
269	36	3	0
97	36	3	0
352	36	3	0
358	36	3	0
247	36	3	0
151	36	3	0
395	36	3	0
353	36	3	0
282	36	3	0
169	36	3	0
219	36	3	0
188	36	3	0
366	36	3	0
197	36	3	0

Identificação	Idade (meses)	Idade (anos)	Positivo (1) Negativo (0)
147	36	3	0
216	36	3	0
178	36	3	0
157	36	3	0
115	36	3	0
176	36	3	0
179	36	3	0
174	36	3	0
153	36	3	0
345	36	3	0
171	36	3	0
286	36	3	0
298	36	3	0
300	36	3	0
347	36	3	1
346	36	3	1
1136	48	4	0
154	48	4	0
363	48	4	0
212	48	4	0
209	48	4	0
107	48	4	0
105	48	4	0
249	48	4	0
336	48	4	0
228	48	4	0
333	48	4	0
332	48	4	0
239	48	4	0
185	48	4	0
326	48	4	0
264	48	4	0
104	48	4	0
392	48	4	0
195	48	4	0
317	48	4	1
191	48	4	1
1124	48	4	1
224	48	4	1
1142	48	4	1
322	60	5	0
357	60	5	0

Identificação	Idade (meses)	Idade (anos)	Positivo (1) Negativo (0)
98	60	5	0
196	60	5	0
250	60	5	0
291	60	5	0
165	60	5	1
220	60	5	1
1141	60	5	1
186	72	6	0
189	72	6	0
356	72	6	0
306	72	6	0
254	72	6	0
351	72	6	0
100	72	6	0
265	72	6	1
268	72	6	1
205	72	6	1
338	84	7	0
370	84	7	0
374	84	7	0
255	96	8	0
311	96	8	0
292	96	8	0
194	96	8	0
192	96	8	0
312	96	8	1
99	96	8	1
266	96	8	1
398	108	9	0
384	108	9	0
145	108	9	0
313	108	9	0
359	108	9	0
339	108	9	1
110	144	12	0
360	168	14	0
251	168	14	1
371	168	14	1
2025	180	15	1
340	180	15	1
193	192	16	1
341	204	17	0

Identificação	Idade (meses)	Idade (anos)	Positivo (1) Negativo (0)
1159	204	17	0
155	204	17	1
2033	204	17	1
256	216	18	0
2017	216	18	1
362	228	19	1
342	228	19	1
2009	228	19	1
2011	228	19	1
273	240	20	0
2021	240	20	1
2067	240	20	1
2002	252	21	0
162	252	21	0
2069	252	21	1
408	252	21	1
343	252	21	1
2047	264	22	0
2051	264	22	0
2037	264	22	0
2075	264	22	1
2041	264	22	1
2059	264	22	1
318	264	22	1
2071	276	23	0
2019	276	23	1
1116	276	23	1
2077	276	23	1
2013	288	24	0
2055	288	24	1
2045	288	24	1
2015	288	24	1
2061	288	24	1
287	300	25	0
2029	300	25	0
2023	300	25	1
2043	312	26	1
2007	312	26	1
2039	324	27	0
2053	324	27	0
372	324	27	1
288	336	28	1

Identificação	Idade (meses)	Idade (anos)	Positivo (1) Negativo (0)
2031	336	28	1
2063	348	29	0
1103	348	29	1
190	348	29	1
378	360	30	0
290	360	30	0
2027	360	30	0
187	372	31	0
234	372	31	1
2005	372	31	1
111	384	32	0
206	384	32	1
1109	384	32	1
245	396	33	0
2049	396	33	0
2004	396	33	1
207	396	33	1
2073	408	34	0
2065	420	35	1
2035	444	37	1
2057	456	38	1
146	456	38	1
233	468	39	1
112	468	39	1

Tabela 2A - Resultados brutos do estudo de soroprevalência da toxoplasmose, nos binômios mãe e recém-nascidos no pós-parto imediato, Caieiras, 1990

Identificação mãe	Idade mãe (anos)	Positivo (1) Negativo (0)	Recém- nascido	Positivo (1) Negativo (0)
2025 Mãe 13	15	1	RN13	1
2033 Mãe 17	17	1	RN17	1
2017 Mãe 9	18	1	RN9	1
2009 Mãe 5	19	1	RN5	1
2011 Mãe 6	19	1	RN6	1
2021 Mãe 11	20	1	RN11	1
2067 Mãe 34	20	1	RN34	1
2002 Mãe 1	21	0	RN1	0
2069 Mãe 35	21	1	RN35	1
2047 Mãe 24	22	0	RN24	0
2051 Mãe 26	22	0	RN26	0
2037 Mãe 19	22	0	RN19	0
2075 Mãe 38	22	1	RN38	1
2041 mãe 21	22	1	RN21	1
2059 Mãe 30	22	1	RN30	1
2071 Mãe 36	23	0	RN36	0
2019 Mãe 10	23	1	RN10	1
2077 Mãe 39	23	1	RN39	1
2013 Mãe 7	24	0	RN7	0
2055 Mãe 28	24	1	RN28	1
2045 Mãe 23	24	1	RN23	1
2015 Mãe 8	24	1	RN8	1
2061 Mãe 31	24	1	RN31	1
2029 Mãe 15	25	0	RN15	0
2023 Mãe 12	25	1	RN12	1
2043 Mãe 22	26	1	RN22	1
2007 Mãe 4	26	1	RN4	1
2039 Mãe 20	27	0	RN20	0
2053 Mãe 27	27	0	RN27	0
2031 Mãe 16	28	1	RN16	1
2063 Mãe 32	29	0	RN32	0

Identificação	Idade mãe (anos)	Positivo (1) Negativo (0)	Recém- nascido	Positivo (1) Negativo (0)
2027 Mãe 14	30	0	RN14	0
2005 Mãe 3	31	1	RN3	1
2049 Mãe 25	33	0	RN25	0
2004 Mãe 2	33	1	RN2	1
2073 Mãe 37	34	0	RN37	0
2065 Mãe 33	35	1	RN33	1
2035 Mãe 18	37	1	RN18	1
2057 Mãe 29	38	1	RN29	1

REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

Ades AE, Methods for estimating the incidence of primary infection in pregnancy: a reappraisal of toxoplasmosis and cytomegalovirus data. *Epidemiol Infect.* 1992;108:367-75.

Ades AE, Nokes DJ. Modeling age and time-specific incidence from seroprevalence toxoplasmosis. *Am J Epidemiol.* 1993;137:1022-34.

Almeida LM, Amaku M, Azevedo RS, Cairncross S, Massad E. The intensity of transmission of hepatitis A and heterogeneities in socio-environmental risk factors in Rio de Janeiro, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002;96:605-10.

Amaku M. *Estudos de parâmetros epidemiológicos através de modelamento matemático: aspectos estacionários, espaciais e temporais.* [tese]. São Paulo: Instituto de Física, Universidade de São Paulo, 2001.

Amaku M, Azevedo RS, Yu ALF, Castro RM, de Almeida LM, Coutinho FAB. Estimativa de Incerteza na Idade Média de Aquisição de Infecção em Modelos Epidêmicos. *TEMA Tend Mat Apl Comput.* 2001;2:23-31.

Amaku M, Coutinho FA Azevedo RS, Burattini MN, Lopez LF, Massad E. Vaccination against rubella: analysis of the temporal evolution of the age-dependent force of infection and the effects of different contact patterns. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2003 May;67(051907):1-11.

Avelino MM, Campos Junior D, Parada JCB, Castro AM. Pregnancy as a risk factor for acute toxoplasmosis seroconversion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;108:19-24.

Azevedo Neto RS. *Estimativa de parâmetros de controle epidemiológico através de modelos matemáticos, com base em estudo de campo da sorologia da rubéola em uma comunidade da Grande São Paulo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 1992.

Azevedo Neto RS, Silveira AS, Nokes DJ, Yang HM, Passos SD, Cardoso MR, Massad E. Rubella seroepidemiology in a non-immunized population of São Paulo State, Brazil. *Epidemiol Infect.* 1994;113:161-73.

Bahia-Oliveira LMG, Jones JL, Azevedo-Silva J, Alves CCF, Oréface F, Addiss DG. Highly endemic waterborne toxoplasmosis in North Rio de Janeiro State, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2003;9:55-62.

Balfour AH, Fleck DG, Hughes HP, Sharp D. Comparative study of three tests (dye test, indirect haemagglutination test, latex agglutination test) for

the detection of antibodies to *Toxoplasma gondii* in human sera. *J Clin Pathol.* 1982;35:228-32.

Barbon AL. *Alterações demográficas recentes RMSP*. São Paulo. Setembro 2003 [citado 27 maio 2008]. Disponível em: http://www.abep.nepo.unicamp.br/docs/eventos/transdisciplinar/mig_barbon.pdf.

Barragan A, Sibley LD. Migration of *Toxoplasma gondii* across biological barriers. *Trends Microbiol.* 2003;11:426-30.

Barros, AMR. Modelos matemáticos de equações diferenciais ordinárias aplicados à epidemiologia. *Revista de Ciências Exatas e Tecnologia*. [periódico online]. 2007;11:62-7. [citado em 11 junho 2008]. Disponível em: www.unianhanguera.edu.br/.../Revistas/revistas2007/cienciasexatas/Modelos_matematicos_de_equacoes.pdf.

Boletim Epidemiológico Paulista Publicação Mensal sobre Agravos à Saúde Pública. *Investigação do surto de toxoplasmose associado ao consumo de prato à base de carne crua ("steak tartar"), nos municípios de São Paulo e Guarujá, SP-Novembro de 2006*. Maio, 2007;4:41. [acessado em 13 Abril 2008]. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa41_toxoplas.htm.

Boreham PF, Upcroft JA, Upcroft P. Changing approaches to the study of Giardia epidemiology: 1681-2000. *Int J Parasitol.* 1990 Jul;20:479-87.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Manual Técnico Pré-Natal e Puerpério Atenção Qualificada e Humanizada Série A. Normas e Manuais Técnicos Série Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos - Brasília; Caderno nº 5* 2006.

Campolina Diniz C, Campolina B. A região metropolitana de São Paulo: reestruturação, re-espacialização e novas funções. *EURE (Santiago).* 2007;33:27-43.

Carne B, Tirard-Fleury V. Toxoplasmosis among pregnant women in France: Seroprevalence, seroconversion and knowledge levels. Trends 1965-1995. *Med Mal Infect.* 1996;26:431-6.

Carelllos EVM, Andrade GMQ, Pessoa de Aguiar RAL. 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 Saúde Pública* 2008;24:391-401.

Carvalho 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;133:485-91.

Carruthers V, Boothroyd JC. Pulling together: an integrated model of Toxoplasma cell invasion. *Curr Opin Microbiol.* 2007;10:83-9.

Castilho-Pelloso MP, Falavigna DL, Araújo SM, Falavigna-Guilherme AL. Monitoring of pregnant women with toxoplasmosis in Public Health Services. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38:532-3.

Cimon B, Marty P, Morin O, Bessires MH, Marx-Chemla C, Gay- Andrieu F, Thulliez P. Specificity of low anti-Toxoplasma IgG titers with IMx and AxSYM Toxo IgG assays. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1998;32:65-7.

Codeo CT. The reversible catalytic model and the mathematical theory of epidemics. *Rev Saude Publica.* 2006;40:205-6.

Coutinho FAB. A matemtica das epidemias. In: Massad E, Menezes RX, Silveira PSP, Ortega NRS editores. *Mtodos Quantitativos em Medicina.* 1^a ed. So Paulo: Manole; 2004. p. 55-92.

Cox FEG. History of human parasitology. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:595-612.

Diniz EMA. O diagnóstico da toxoplasmose na gestante e no recém-nascido. *Pediat (São Paulo)*. 2006;28:222-5.

Diniz EMA, Camargo ME, Costa Vaz FA. Caso em Foco. *Pediat (São Paulo)*. 1984;6:38-42.

Diza E, Frantzidou F, Souliou E, M Arvanitidou, Gioula G, Antoniadis A. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in northern Greece during the last 20 years. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:719-23.

Dubey JP. Toxoplasmosis – a waterborne zoonosis. *Vet Parasitol*. 2004;126:57-72.

Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counseling. *Lancet*. 1999;353:1829-33.

Eggleston TL, Fitzpatrick E, Hager KM. Parasitology as a teaching tool: isolation of apicomplexan cysts from store-bought meat. *CBE Life Sci Educ*. 2008;7:184-92.

Elsheikha HM. Congenital toxoplasmosis: priorities for further health promotion action. *Public Health* 2008;122:335-53.

Evengård B, Petersson K, Engman ML, Wiklund S, Ivarsson SA, Teär-Fahnehjelm K, Forsgren M, Gilbert R, Malm G. Low incidence of toxoplasma infection during pregnancy and in newborns in Sweden. *Epidemiol Infect.* 2001;127:121-7.

Figueiró-Filho EA, Lopes AHA, Senefonte FR de A, De Souza Júnior VG, Botelho CA, Figueiredo MS, Duarte G. 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;27:442-9.

Frenkel JK, Bermudez JEV. Toxoplasmose. In: Focaccia R editor. *Veronesi: Tratado de Infectologia*. 3ª ed. São Paulo: Atheneu;2004. p.1310-25.

Fundação Seade. *Região Metropolitana de São Paulo Índice Paulista de Responsabilidade Social 2002* [citado 11 junho 2008]. Disponível em: <http://www.seade.gov.br/produtos/iprs/analises/RMSP.pdf>.

Fundação Seade. *Aferição da pesquisa origem e destino da Região Metropolitana de São Paulo – RMSP em 2002*. 2003 [citado 25 junho 2008]. Disponível em: http://www.seade.gov.br/metro/ano2002/Afericao_OD_2002.pdf.

Fundação Seade. *Região Metropolitana de São Paulo Índice Paulista de Responsabilidade Social*. 2006 [citado 27 maio 2008]. Disponível em: http://www.al.sp.gov.br/web/forum/iprs06/pdf/iprs_raSaoPaulo.pdf.

Fundação Seade. *Perfil Municipal. São Paulo*. 2007 [citado 23 maio 2008]. Disponível em: <http://www.seade.gov.br/produtos/perfil/perfil.php>.

Fundação Seade. Foco. Boletim. *Secretaria do Emprego e Relações do Trabalho do Estado de São Paulo. RMSP*. [periódico online]. Agosto 2007;n.15:1-24. [citado 11 junho 2008] Disponível em: http://www.emprego.sp.gov.br/outros/caravana_trabalho/boletim_rmsp.pdf.

Fundação Seade. *Informação dos Municípios Paulistas*. [citado 01 julho 2008]. Disponível em: <http://www.seade.gov.br/produtos/imp/index.php?page=tabela>.

Galisteu KJ, Mattos CB, Lelis AGL, Oliveira MP, Spejorim LF, Jordão Ana Paula Zago AP, Cury PM, Mattos LC, Rossit ARB, Cavasini CE, Machado RLD. Prevalence and risk factors associated with the toxoplasmosis in pregnant women and their children in the Northwest of São Paulo State, Brazil. *Rev Panam Infectol* 2007;9:24-9.

Gomez-Marin JE, Montoya-de-Londono MT, Castano-Osorio JC. A maternal screening program for congenital toxoplasmosis in Quindio, Colombia and

application of mathematical models to estimate incidences using age-stratified data. *Am J Trop Med Hyg.* 1997;57:180-6.

Gross U, Holpert M, Goebel S. Impact of stage differentiation on diagnosis of toxoplasmosis. *Ann Ist Super Sanita.* 2004;40:65-70.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatísticas do Registro Civil. *Tabelas de óbitos fetais ocorridos e registrados no ano, por grupos de idade da mãe na ocasião do parto, segundo o lugar de residência da mãe.* 1984 a 2005;11 a 32.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatísticas do Registro Civil. *Tabelas de nascidos vivos ocorridos e registrados no ano, por grupos de idade da mãe na ocasião do parto, segundo o lugar de residência da mãe.* 1984 a 2005;11 a 32.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Tabela 2679 - Nascidos vivos ocorridos e registrados no ano, por grupos de idade da mãe na ocasião do parto.* [citado 26 maio 2008] Disponível em: <http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/tabela/listabl.asp?z=t&c=2679>.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Tabela 2990 - Óbitos fetais, ocorridos e registrados no ano, por grupos de idade da mãe na ocasião do*

parto. [citado 26 maio 2008]. Disponível em:
<http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/tabela/listabl.asp?z=t&c=2990>.

Jamra LM, Dos Santos OC, Guimarães EC. Frequency of antibodies to *Toxoplasma* in pregnant women and their newborn in Sao Paulo City, Brazil. *Rev Bras Pesqui Med Biol*. 1979;12:279-85.

Jenum PA, Stray-Pedersen B. Development of specific immunoglobulins G, M, and A following primary *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women. *J Clin Microbiol*. 1998;36:2907-13.

Jones J, Lopez A, Wilson M. Congenital toxoplasmosis. *Am Fam Physician*. 2003;67:2131-8.

Jones JL, Kruszon-Moran D, Sanders-Lewis K, Wilson M. *Toxoplasma gondii* Infection in the United States, 1999–2004, Decline from the Prior Decade. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 2007;77:405-10.

Jung C, Lee CY, Grigg ME. The SRS superfamily of *Toxoplasma* surface proteins. *Int J Parasitol*. 2004;34:285-96.

Kawasaki ML, Carvalho PN, Lucarevshi BR. Toxoplasmosis care to deprived people during pregnancy in an inner city from São Paulo State. *Pediatrics (São Paulo)*. 2006;28:240-50.

Kodjikian L, Hoigne I, Adam O, Jacquier P, Aebi-Ochsner C, Aebi C, Garweg JG. Vertical transmission of toxoplasmosis from a chronically infected immunocompetent woman. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:272-4.

Kravetz JD, Federman DG. Toxoplasmosis in pregnancy. *Am J Med*. 2005;118:212-6.

Lago EG, Melamed J, Rucks AP, Presotto C, Coelho JC, Parise C, Vargas PR, Goldbeck AS, Fiori RM. Congenital toxoplasmosis: late pregnancy infections detected by neonatal screening and maternal serological testing at delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21:525-31.

Lappalainen M, Hedman K. Serodiagnosis of toxoplasmosis. The impact of measurement of IgG avidity. *Ann Ist Super Sanita*. 2004;40:81-8.

Leão PRD, Meirelles Filho J, De Medeiros SF. Toxoplasmose: Soroprevalência em Puérperas Atendidas pelo Sistema Único de Saúde. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2004;26:627-32.

Lebech M, Joynton DH, Seitz HM, Thulliez P, Gilbert RE, Dutton GN, Ovlisen B, Petersen E. Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996;15:799-805.

Lehmann T, Marcet PL, Graham DH, Dahl ER, Dubey JP. Globalization and the population structure of *Toxoplasma gondii*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:11423-8.

Lopes FM, Gonçalves DD, Mitsuda-Breganó R, Freire RL, Navarro IT. *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy. *Braz J Infect Dis*. 2007;11:496-506.

Mandai ON, Lopes FMR, Mitsuda-Breganó R. Prevalência de anticorpos IgG e IgM anti-*Toxoplasma gondii* em gestantes atendidas nas unidades básicas de saúde do município de Londrina – Paraná, no período de 2003 e 2004. *Rev Bras Anal Clin*. 2007;39:247-9.

Margonato FB, Silva AMR, Soares DA, Amaral DA, Petris AJ. Toxoplasmose na gestação: diagnóstico, tratamento e importância de protocolo clínico. *Rev Bras Saude Mater Infant*. 2007;7:381-6.

Massad E. Introdução. In: Massad E, Menezes RX, Silveira PSP, Ortega NRS editores. *Métodos Quantitativos em Medicina*. 1ª ed. São Paulo: Manole; 2004. p.3-23.

Maubon D, Ajzenberg D, Brenier-Pinchart MP, Dardé ML, Pelloux H. What are the respective host and parasite contributions to toxoplasmosis? *Trends Parasitol*. 2008;24:299-303.

Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico-SVS. *Surto de toxoplasmose no município de Santa Isabel do Ivaí-Paraná*. [periódico online]. Agosto 2002;n.2. [citado 18 julho 2008]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/periodicos/boletim_eletronico_ano02_03.pdf.

Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico-SVS. *Surto intra familiar de toxoplasmose, Santa Vitória do Palmar-RS*. [periódico online]. Julho 2005;n.3. [citado 13 Abril 2008]. Disponível em: http://200.214.130.38/portal/arquivos/pdf/boletim_03_06.pdf.

Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico-SVS. *Surto de toxoplasmose adquirida, Anápolis-GO*. [periódico online]. Fevereiro 2006;n.8. [citado 18 julho 2008]. Disponível em: http://200.214.130.38/portal/arquivos/pdf/boletim_eletronico_08_07.pdf.

Ministério da Saúde *Surtos e Emergências em Saúde Pública*. *Surto em São Luís-MA*. Junho 2006. [citado em 13 Abril 2008]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/svs/visualizar_texto.cfm?idtxt=24277.

Montoya JG, Liensfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004;363:1965-76.

Montoya JG, Rosso F. Diagnosis and management of toxoplasmosis. *Clin Perinatol*. 2005;32:705-26.

Montoya JG, Kovacs JA, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious disease*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, Churchill, Livingstone; 2005. 2v. p.3170-98.

Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008;47:554-66.

Mozzato L, Procianoy RS. Incidence of congenital toxoplasmosis in southern Brazil: a prospective study. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2003;45:147-51.

Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY. Congenital and perinatal infections. *J Pediatr (Rio J)*. 1999;75 Suppl 1:15-30.

Naessens A. Screening for toxoplasmosis during pregnancy: the situation in Belgium. *Arch Pediatr*. 2003;10 Suppl 1:18.

Nascimento I, Carvalho S, Cardozo N, Asfora S, Campos A, Menezes S, Simões J, Schaer RE, Meyer R. Estudo da prevalência de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* em mulheres grávidas no Estado da Bahia. *Rev Cienc Med Biol*. 2002;1:12-5.

Neto EC, Anele E, Rubim R, Brites A, Schulte J, Becker D, Tuuminen T. High prevalence of congenital toxoplasmosis in Brazil estimated in a 3-year prospective neonatal screening study. *Int J Epidemiol*. 2000;29:941-7.

Nóbrega MC, Magalhães V, Albuquerque Y, Arcoverde C, Magalhães C. Toxoplasmosis in pregnant and newborns attended at clinical Hospital of the Federal University from Pernambuco. *Rev Bras Med Cad Ginecol Obstet.* 1999;56:23-9.

Nokes DJ, Forsgren M, Gille E, Ljungström I. Modelling toxoplasma incidence from longitudinal seroprevalence in Stockholm, Sweden. *Parasitology.* 1993;107:33-40.

Nowakowska D, Stray-Pedersen B, Spiewak E, Sobala W, Małafiej E, Wilczyński J. Prevalence and estimated incidence of Toxoplasma infection among pregnant women in Poland: a decreasing trend in the younger population. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:913-7.

Observatório das Metrópoles. RMSP. *Como andam as metrópoles.* São Paulo. 2008. [citado 27 maio 2008] Disponível em: http://www.observatoriodasmetropoles.ufrj.br/como_anda/como_anda_RMsaopaulo.pdf.

Ocak S, Zeteroglu S, Ozer C, Dolapcioglu K, Gungoren A. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in southern Turkey. *Scand J Infect Dis.* 2007;39:231-4.

Olbrich-Neto J, Meira DA. Seroprevalence of HTLV-I/II, HIV, syphilis and toxoplasmosis among pregnant women seen at Botucatu – São Paulo – Brazil: risk factors for HTLV-I/II infection. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004;37:28-32.

Oliveira BC. *Toxoplasmose: perfil sorológico durante a gravidez e repercussões neonatais em maternidade pública de referência na cidade de Belém do Pará.* [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo;2002.

Papoz L, Simondon F, Saurin W, Sarmini H. A simple model relevant to toxoplasmosis applied to epidemiologic results in France. *Am J Epidemiol.* 1986;123:154-61.

Petersen E. Toxoplasmosis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12:214-23.

Press C, Montoya JG, Remington JS. Use of a single serum sample for diagnosis of acute toxoplasmosis in pregnant women and other adults. *J Clin Microbiol.* 2005;43:3481-3.

Porto AM, Amorim MM, Coelho IC, Santos LC Perfil sorológico para toxoplasmose em gestantes atendidas em maternidade. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2008;54:242-8.

Reis MM, Tessaro MM, D'Azevedo PA. Perfil sorológico para toxoplasmose em gestantes de um hospital público de Porto Alegre. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;8:158-64.

Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant.* 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006. p.947-1091.

Rey LC, Ramalho IL. Seroprevalence of toxoplasmosis in Fortaleza, Ceara, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1999;41:171-4.

Rorman E, Zamir CS, Rilkis I, Ben-David H. Congenital toxoplasmosis-prenatal aspects of *Toxoplasma gondii* infection. *Reprod Toxicol.* 2006;21:458-72.

São Paulo. (Estado). Leis etc. Projeto de lei n. 593 de 12 e3 junho de 2007. Determina a inclusão de exame de detecção da toxoplasmose congênita no chamado teste do pezinho, no âmbito do Estado de São Paulo e fixa outras providências. *Diário oficial do Estado de São Paulo.* São Paulo 2007 23 jun.;16:12.

São Paulo. Secretaria Municipal da Saúde. Encarte Técnico Assistência Obstétrica e Perinatal. *Rede de Proteção à Mãe Paulistana*. São Paulo. 2007.

Sibley LD. Recent origins among ancient parasites. *Vet Parasitol*. 2003;115:185-98.

Sinibaldi J, De Ramirez I. Incidence of congenital toxoplasmosis in live Guatemalan newborns. *Eur J Epidemiol*. 1992;8:516-20.

Silva Segundo GR, Silva DA, Mineo JR, Ferreira MS. Congenital toxoplasmosis in Uberlândia, MG, Brasil. *J Trop Pediatr* 2004; 50:50-53.

Spalding SM, Amendoeira MRR, Klein CH, Ribeiro LC. Serological screening and toxoplasmosis exposure factors among pregnant women in South of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38:173-7.

Stella JH. *Rastreamento pré-natal para toxoplasmose na Rede básica de saúde em Campinas - Prevalência dos diferentes perfis sorológicos e comparação da rotina vigente com uma nova proposta* [dissertação]. Campinas:Universidade Estadual de Campinas;2004.

Striepen B, Jordan, CN, Reiff S, Van Dooren GG. Building the perfect Parasite: Cell Division in Apicomplexa. *PLoS Pathogens*. [periodic online].

2007 [cited 2007 April 12];3:691-8. Available from: <http://www.plospathogens.org/search/simpleSearch.action?query=Apicomplexa&x=20&y=16>.

Struchiner CJ. Guilherme Rodrigues da Silva, rhythms and flavors from Bahia in Brazilian epidemiology. *Rev Saude Publica*. 2006;40:202-4.

Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *Int J Parasitol*. 2000;30:1217-58.

Varella IS, Wagner MB, Darela AC, Nunes LM, Müller RW. Seroprevalence of toxoplasmosis in pregnant women. *J Pediatr*. 2003;79:69-74.

Vaz AJ, Guerra EM, Ferratto LC, de Toledo LA, Azevedo Neto RS. Positive serology of syphilis, toxoplasmosis and Chagas' disease in pregnant women in their first visit to health centers in a metropolitan area, Brazil. *Rev Saúde Pública*. 1990;24:373-9.

Wilson M, Ware DA, Walls KW. Evaluation of commercial serodiagnostic kits for toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 1987;25:2262-5.

Zanetta RA, Amaku M, Azevedo RS, Zanetta DM, Burattini MN, Massad E. Optimal age for vaccination against measles in the State of São Paulo, Brazil, taking into account the mother's serostatus. *Vaccine*. 2002;20:226-34.

Zarpellon FG, Ramos M, Silveira TGV. Anticorpos anti *Toxoplasma gondii* em crianças com até 1 ano de idade, Maringá, Paraná, Brasil. *Rev Pat Trop.* 2006;35:245-51.