

Toxoplasmose Congénita

A Propósito de 2 Casos Clínicos

ANABELA RIBEIRO *, EULÁLIA AFONSO **, MÁRIO BRANCO **

Serviço de Neonatologia da Maternidade Dr. Daniel de Matos
Hospitais da Universidade de Coimbra
(Responsável Dr. Álvaro Jardim)

Resumo

Os autores apresentam e discutem 2 casos clínicos de Toxoplasmose Congénita. No 1.º caso a infecção ocorreu precocemente na gravidez e a medicação com Espiramicina não impediu a verificação de sequelas na ecografia fetal. A terapêutica pós-natal, precoce e agressiva (Pirimetamina, Sulfadiazina e Espiramicina), não alterou o previsível mau prognóstico final (cegueira e severo atraso do desenvolvimento psicomotor). No 2.º caso a seroconversão ocorreu no 3.º trimestre de gravidez e, embora não tenha havido tratamento pré-natal por imprevisto parto prematuro, o recém-nascido apresentava unicamente coriorretinite bilateral, que cicatrizou com a terapêutica pós-natal.

Na reflexão destes dois casos e após discussão de alguns pormenores fisiopatológicos da infecção, é salientada a importância do rastreio da afecção na grávida e a premência do diagnóstico e terapêutica efectuados em tempo útil, sem esquecer o feto, como eventual paciente, na melhoria do prognóstico final.

Palavras-chave: Toxoplasmose Congénita, Gravidez, Diagnóstico, Tratamento.

Summary

The authors present two clinical cases of Congenital Toxoplasmosis. In the first, infection occurred early in pregnancy and despite administration of Spiramycin changes were seen on fetal ultrasound. Early and aggressive pos natal therapy (Pirimetamine, Sulphadiazine and Spiramycin) didn't alter the predictably bad prognosis (blindness and severe mental retardation). In the second case, seroconversion occurred in the third trimester of pregnancy. Although no treatment was given due to premature labour, the chorioretinitis present at birth, healed with pos natal therapy.

The authors discuss some physiopathological aspects of the disease and emphasize the importance of early screening, diagnosis and therapy in an attempt to improve final outcome.

Key-words: Congenital Toxoplasmosis, Pregnancy, Diagnosis, Treatment.

Introdução

A Toxoplasmose Congénita é causada pela passagem do parasita protozoário *Toxoplasma gondii* para o feto, através da placenta, aquando de parasitemia materna habitualmente assintomática.

A taxa de transmissão materno fetal varia na razão directa da idade gestacional. Assim, e por uma perda de selectividade da placenta enquanto barreira protectora à passagem do parasita, o risco de infecção fetal aumenta de cerca de 25% no 1.º trimestre de gravidez para 65% no último, podendo atingir os 90% nas últimas semanas de gestação^(1, 2, 3, 4).

Inversamente a este risco de transmissão, as manifestações clínicas de Toxoplasmose Congénita tenderão a ser mais severas, com risco de aborto, se a infecção ocorrer precocemente na gravidez. Pelo contrário, se acontecer no 3.º Trimestre 90% dos recém nascidos serão assintomáticos^(1, 2). Apesar desta aparente

benignidade inicial, 85% dos assintomáticos poderão desenvolver sequelas tardias, nomeadamente coriorretinite e/ou atraso do desenvolvimento psicomotor^(1, 2, 3, 5, 6).

Quer a taxa de transmissão vertical, quer as manifestações de Toxoplasmose Congénita podem ser minoradas pela instituição de terapêutica apropriada em tempo oportuno, segundo esquemas, não isentos de toxicidade, que prevêm a utilização prolongada de Pirimetamina com Sulfadiazina e/ou Espiramicina^(5, 6).

A incerteza diagnóstica resultante de singularidades da resposta serológica da grávida e/ou recém nascido, a invasibilidade de algumas investigações, a impossibilidade de prever os assintomáticos que não irão desenvolver sequelas e a eventual toxicidade e duração do tratamento, quando confrontados com a inadiabilidade da terapêutica nos casos com indicação, levam, não raras vezes, dificuldades na orientação destas situações, tanto no período pré como pós natal.

A vivência recente de dois casos de Toxoplasmose Congénita, em que estas dificuldades estiveram de alguma forma presentes e o sublinhar da importância da efectuação do diagnóstico e terapêutica em tempo útil, motivaram-nos para o seu relato e discussão.

* Assistente Hospitalar Eventual de Pediatria do Hospital Distrital de Faro.

** Assistente Graduado de Neonatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.
Entregue para publicação em 95/12/28.
Aceite para publicação em 96/03/20.

Casos Clínicos

1.º CASO

MÃE – 30 anos saudável; GII PI; Gestação anterior normal e de termo. Primeiro filho saudável.

HISTÓRIA da GRAVIDEZ: Vigida inicialmente por Médico de Família e, a partir das 30 semanas, na Maternidade Dr. Daniel de Matos.

10 Semanas: 1.ª Serologia para Toxoplasmose-IgM positiva. Ao longo da gravidez as várias determinações revelaram-se sempre positivas para IgM e com títulos crescentes de IgG.

25 semanas: Iniciou terapêutica com Espiramicina que manteve até ao parto.

34 semanas: Ecografia fetal com hidrocefalia moderada (as duas ecografias anteriores, 12 e 25 semanas, foram consideradas normais).

PARTO: Cesariana às 36 semanas (sofrimento fetal agudo). Recém-nascido do sexo feminino; Apgar: 1'-7; 5'-10. Peso ao nascer 2800 gr (percentil 50). Exame Objectivo-Normal.

PERÍODO NEONATAL: Hipotonia discreta. Convulsão no 7.º dia de vida, medicada com fenobarbital durante 5 dias e sem repetição neste período.

Serologias do recém-nascido: IgG-5120 UI/ml (valores sobre-poníveis aos maternos); IgM-negativas (várias determinações por ELISA e ISAGA).

Exame Oftalmológico: Corioretinite bilateral com atingimento da mácula.

Telerradiograma do Crânio: Sem visualização de calcificações; Ecografia Transfontanelar: Hiperecogenicidade difusa do parênquima cerebral e hidrocefalia supra tentorial. Sem calcificações intracranianas aparentes.

Tomografia Axial Computorizada Crânio Encefálica: Dilação acentuada dos ventrículos laterais. Múltiplas calcificações bilaterais. Redução do parênquima e manto cortical.

Punção Lombar: Proteínas-2000 mg/dl; Células - 150/mm³.

Foi instituída TERAPÊUTICA ao 5.º dia de vida com: Sulfadiazina (90 mg/Kg/dia); Pirimetamina (1 mg/kg/dia); Ác. Folínico (5 mg 2x/semana) e Prednisolona (2 mg/Kg/dia), que fez durante 21 dias. Nesta altura iniciou Espiramicina (100 mg/Kg/dia), durante 45 dias. Os corticoides foram suspensos ao 21.º dia de terapêutica por as lesões de corioretinite estarem já em fase cicatricial. Os hemogramas de controle realizados durante a terapêutica foram sempre normais. Estes ciclos alternados de 21 dias de Sulfadiazina e Pirimetamina e de 45 dias de Espiramicina mantiveram-se durante todo o 1.º ano de vida.

EVOLUÇÃO: Ao ano de idade apresenta cegueira bilateral, severo atraso do desenvolvimento psicomotor (compatível com 3 meses) e epilepsia.

2.º CASO

MÃE de 40 anos, saudável, GV PIV.

HISTÓRIA DA GRAVIDEZ: Vigida por Médico de Família até às 30 semanas, altura em que é enviada à Maternidade Dr. Daniel de Matos por suspeita de Toxoplasmose.

Serologias para Toxoplasmose: 26 semanas: IgG e IgM-negativas

30 Semanas: IgG-24UI/ml; IgM-positiva.

Ecografias fetais (às 26 e 30 semanas): normais

Não chegou a fazer qualquer terapêutica.

PARTO: Espontâneo às 33 semanas; Recém-nascido do sexo feminino; Apgar 1-9; 5-10. Peso ao nascer: 2000 g (percentil 50). Exame Objectivo-normal.

PERÍODO NEONATAL: Clinicamente sempre bem.

Serologias e Inoculações: Inoculação da placenta e sangue no murganho: Positiva. Ig G-256 UI/ml; IgM e IgA-positivas.

Telerradiograma do Crânio: Sem visualização de calcificações. Ecografia Transfontanelar: Normal.

Punção Lombar: Proteínas - 106 mg/dl; Leucócitos - 30/mm³; Eritrocitos - 1408/mm³.

Exame Oftalmológico: Corioretinite bilateral, com atingimento da área macular no olho esquerdo. Desde o 13.º dia de vida em fase de cicatrização.

Iniciou TERAPÊUTICA ao 3.º dia de vida, após exame oftalmológico, com Pirimetamina (1 mg/kg/dia), Sulfadiazina (50 mg/kg/dia), Ácido Folínico (5 mg 2x/semana) e Prednisolona (2 mg/kg/dia), que manteve durante 21 dias. Posteriormente fez Espiramicina (100 mg/kg/dia), durante 45 dias. Prevê-se a alternância destes ciclos terapêuticos (excepto a prednisolona) durante todo o 1.º ano de vida.

EVOLUÇÃO: Num controle realizado aos 4,5 meses de idade cronológica, apresentava desenvolvimento psicomotor normal para a idade corrigida e corioretinite cicatricial bilateral. O envolvimento macular à esquerda tornava sombrio o prognóstico da qualidade da visão naquele olho.

Discussão e Comentários

Não é possível afirmar se estes dois casos de Toxoplasmose Congênita, embora recentes e relativamente consecutivos, corresponderão a um eventual aumento de incidência da afecção ou se serão apenas o resultado de uma maior sensibilização para o seu despiste. Estudos a prazo, de âmbito nacional, seriam de pertinência incontestável não só para responder a esta questão mas também para proporcionar uma maior uniformidade no rastreio e abordagem da afecção. O rastreio, que visa a pesquisa sérica de anticorpos para o Toxoplasma, deverá ser, em condições ideais, efectuado a todas as mulheres em consulta pré-concepcional ⁽⁷⁾. Nas seronegativas o controle posterior deverá ser mensal durante toda a gravidez ^(6, 8), de forma a poder-se datar com precisão uma eventual seroconversão. A realização trimestral destes testes serológicos, ainda preconizada por certos autores ^(2, 5), poderá condicionar diagnósticos tardios, com as respectivas implicações.

A importância desta avaliação serológica pré-concepcional e outra muito precoce após a concepção é bem patente, por ausente, no 1.º caso clínico. Calcula-se que uma seroconversão implica um risco de infecção fetal de cerca de 1%, se ocorrer nas primeiras semanas de gestação, e de 25% se ocorrer no restante 1.º trimestre ⁽⁵⁾. No nosso 1.º caso a seroconversão é conhecida só às 10 semanas, impossibilitando assim uma previsão prognóstica minimamente segura, com as consequências inerentes. No outro caso, consegue-se a detecção precoce da seroconversão, pela repetição atempada da 1.ª serologia que, embora realizada tardiamente, se tinha revelado negativa.

As técnicas hoje em dia mais utilizadas para pesquisa de anticorpos (Ig G; Ig M; Ig A; Ig E) para o *Toxoplasma* são ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) e ISAGA (Immunosorbent Agglutination Assay), com uma sensibilidade de cerca de 75% e 80% respectivamente (4, 5, 7, 9, 10). Estes foram os métodos utilizados nos nossos casos. Nas grávidas em que se verifique seroconversão e dado que há implicações terapêuticas, é importante o despiste da infecção no feto. Este poderá ser feito, e de acordo com a altura da infecção materna, por: Amniocentese (com colheita de líquido amniótico para serologia, isolamento do parasita e técnicas de PCR-reacção de polimerização em cadeia), Cordocentese (com colheita de sangue fetal para serologia e isolamento do parasita) e Ecografia (com visualização eventual de sequelas, nomeadamente calcificações, hidrocefalia...) (2, 8, 11, 12, 13).

Nas nossas grávidas somente foi utilizada a Ecografia que no 1.º caso revelou, muito tardiamente (34 semanas), a hidrocefalia como sequela de infecção do feto. As outras técnicas de diagnóstico teriam sido pertinentes em ambos os casos no sentido de um diagnóstico e terapêutica fetal mais precoces.

Todos os recém-nascidos de mãe com seroconversão durante a gravidez (para além do estudo sistemático da placenta – exame histológico e inoculação no murganho-aquando do parto) deverão ser submetidos a minuciosa observação física, com particular realce para o exame oftalmológico. A coriorretinite é, isoladamente, a manifestação clínica mais frequente (5, 14). Outros achados oftalmológicos poderão incluir microftalmia, atrofia óptica e cataratas.

Os dois recém-nascidos que apresentámos evidenciavam coriorretinite bilateral e no 2.º caso foi mesmo o exame oftalmológico o primeiro exame, mesmo antes de conhecida a serologia, a permitir afirmar a doença e iniciar terapêutica. O estudo da placenta com inoculação no murganho, omissa no 1.º caso foi positiva no 2.º. Esta positividade, embora não especificando infecção fetal, poderá ser um dado mais a ter em linha de conta nas situações dúbias. O exame histológico da placenta, não efectuado nos nossos casos, poderia mostrar a presença de quistos do parasita. Para este efeito a placenta deverá ser conservada em formol e não congelada, pois esta causa destruição dos quistos (15).

Para além do exame objectivo e com o intuito de determinar os infectados e a forma clínica que apresentam, estes recém-nascidos deverão efectuar alguns estudos complementares:

– **Serologia:** doseamento de Ig G, Ig M, Ig A e Ig E (colheita preferencialmente efectuada ao 3.º-4.º dia de vida). As técnicas utilizadas devem ser ELISA para as Ig G e ELISA e ISAGA para as IgM, IgA e IgE. As Ig G terão um valor relativo já que a sua presença poderá corresponder unicamente à passagem de Ig G maternas. Quando for este o caso descerão de forma progressiva nos primeiros meses de vida e serão praticamente indetectáveis aos 6-7 meses. A sua persistência para além dos 12 meses é diagnóstica de Toxoplasmose Congénita (2, 5). No recém-nascido infectado poderá haver uma descida inicial das Ig G (no 1.º-2.º mês) devido ao desaparecimento gradual das Ig G de origem materna e posteriormente uma subida progressiva reflectindo a síntese autónoma de Ig G (2, 5). A presença de Ig M no recém-nascido indica infecção deste. No entanto a negatividade na sua determinação não invalida infecção, uma

vez que os métodos habitualmente utilizados (ELISA e ISAGA) dão cerca de 25% e 20% de falsos negativos respectivamente (4, 5). Um dos motivos que poderá contribuir para estes falsos negativos é a terapêutica pré-natal (2, 5). A pesquisa de IgA e IgE específicas é relativamente recente e não se efectua em todos os centros (é efectuada no Instituto Dr. Ricardo Jorge). De sensibilidade e especificidade semelhantes à da Ig M, terão a vantagem de os seus níveis negativarem habitualmente mais cedo e, em conjunto com a Ig M, aumentarem a sensibilidade diagnóstica (2, 5, 8, 16, 17).

Nos nossos recém-nascidos as técnicas utilizadas foram as de ELISA e ISAGA. A ausência de Ig M no 1.º caso poderá reflectir a precocidade da infecção fetal e/ou a eventual influência da terapêutica. No 2.º a presença de Ig M e Ig A tornam inquestionável a infecção fetal.

– **Inoculação no murganho:** Para além da placenta, a qual se revela positiva em 90% dos casos de Toxoplasmose Congénita (2, 5), o sangue do recém-nascido deverá ser sistematicamente inoculado no murganho.

No 1.º caso estes exames não foram realizados ao passo que no 2.º foram ambos realizados e, revelando-se positivos, consubstanciaram a infecção fetal.

– **Punção Lombar:** Este exame, permite afirmar ou não o atingimento do Sistema Nervoso Central e, conjuntamente com o exame oftalmológico, a indicação ou não para corticoterapia (5). Nos recém-nascidos afectados haverá tipicamente proteinorráquia e, eventualmente, aumento do número de células, com predomínio de linfócitos (5). A execução posterior de punções lombares seriadas será pertinente para verificar a resposta terapêutica e o momento da suspensão dos corticoides.

Nos nossos casos o envolvimento central foi bem patente no 1.º recém-nascido com proteinorráquia invulgarmente elevada.

– **Imagiologia:** Envolve o estudo radiológico do crânio, a ecografia transfontanelar e a tomografia axial computadorizada crânio-encefálica (5). Obviamente que à acessibilidade dos dois primeiros acresce a sensibilidade e minuciosidade do 3.º. No genérico pretende-se despistar a presença de calcificações, dilatação ventricular ou mesmo hidrocefalia.

No nosso 1.º recém-nascido houve discrepância entre a ecografia transfontanelar e a tomografia axial computadorizada, no que respeita à reprodução da presença de calcificações intracranianas. Assim, e dado que a presença de calcificações poderá ser detectada apenas por tomografia axial computadorizada este exame será, provavelmente, indispensável nas situações dúbias e quando se pretenda um maior rigor morfológico. No 2.º caso não foi julgada pertinente a realização de tomografia axial computadorizada, face à normalidade da ecografia transfontanelar e da punção lombar e em virtude de não ir influenciar a decisão, já assumida, de iniciar tratamento.

Em relação à terapêutica e começando pela grávida, sabe-se que a Espiramicina administrada precocemente após a seroconversão (4 a 8 semanas no máximo) diminui em 50% a 60% a taxa de recém-nascidos infectados (4, 5). Este será o tempo médio que o parasita demora desde a infecção materna até atravessar

a placenta ⁽⁵⁾. A Espiramicina, atravessando mal a placenta, funciona como «barreira» à passagem do parasita da mãe para o filho não tendo assim qualquer acção sobre um feto já infectado. Desta forma diminuirá o número de recém-nascidos infectados, mas não a gravidade das lesões nos infectados. Por este motivo, é de primordial importância saber se o feto está ou não infectado, uma vez que a terapêutica a administrar à grávida será diferente num caso ou no outro. Se, por algum dos métodos atrás descritos, se conclui que há infecção do feto, a grávida deve ser medicada com Pirimetamina (50 mg/dia), Sulfadiazina (3 g/dia) e Ácido Fólico (5 mg 2x/semana), durante 3 semanas, em alternância com 3 semanas de Espiramicina (3 g/dia), até ao parto. Com esta terapêutica diminui-se a gravidade das lesões e o número e tipo de sequelas tardias nos recém-nascidos infectados, passando-se de 85% de crianças com sequelas tardias, no grupo dos não tratados, para cerca de 6-7% de sequelas tardias, no grupo dos tratados ^(2, 5, 6). Se o diagnóstico de infecção fetal for feito no 1.º trimestre de gravidez (particularmente se houver hidrocefalia) será lícito considerar a interrupção da gravidez (uma vez que as lesões no feto serão provavelmente graves) ⁽¹⁸⁾ ou então uma terapêutica com Espiramicina isolada, uma vez que a Pirimetamina é potencialmente teratogénica e daí a maioria dos autores desaconselham o seu uso no 1.º trimestre de gravidez ^(2, 5).

Nos nossos casos a terapêutica com Pirimetamina e Sulfadiazina não foi tentada apesar dos achados ecográficos do 1.º. No 2.º caso, o imprevisto parto pré-termo justificará a ausência de qualquer atitude pré-natal.

No recém-nascido com Toxoplasmose Congénita também se preconiza o uso de ciclos de Pirimetamina (1 mg/kg/dia), Sulfadiazina (50-100 mg/kg/dia) e Ácido Fólico (5 mg 3 vezes por semana) alternando com ciclos de Espiramicina (100 mg/kg/dia) durante todo o primeiro ano de vida ⁽⁵⁾. A duração de cada um destes ciclos é variável conforme os autores ⁽⁵⁾. A Pirimetamina pode causar, por inibição do Ácido Fólico, depressão medular ^(5, 19). Para obviar este problema é aconselhável o uso concomitante de Ácido Fólico (e não Ácido Fólico, uma vez que este último compromete a acção da Pirimetamina sobre o parasita) e a realização de hemogramas seriados durante a terapêutica com Pirimetamina ⁽⁵⁾. A depressão medular é geralmente reversível com a suspensão atempada do fármaco e com altas doses de Ácido Fólico ⁽¹⁹⁾. Os corticosteroides (Prednisolona 1-2 mg/kg/dia) deverão ser usados no início do tratamento, enquanto sob terapêutica com Pirimetamina, nos casos em que haja atingimento do sistema nervoso central, traduzido por aumento de proteínas no líquido (>100 mg/dl) coriorretinite ou/e doença generalizada ⁽⁵⁾. Estes devem ser suspensos quando o processo inflamatório declinar, o que é avaliado por normalização da proteinorráquia e ou evolução para a cicatrização, das lesões de coriorretinite.

Os recém-nascidos que apresentamos foram ambos tratados de acordo com um destes esquemas terapêuticos. Um deles já completou o ciclo completo (um ano de terapêutica) e o outro ainda se mantém em tratamento. Em nenhum foi verificado, até ao momento, eventuais efeitos secundários que justificassem a interrupção dos fármacos. A corticoterapia, também realizada em ambos, foi suspensa por regressão do processo inflamatório das lesões de coriorretinite, com evolução para a cicatrização.

O prognóstico nos dois casos e como é bem conhecido, foi

claramente influenciado pelo momento da infecção fetal e pela terapêutica. Assim, no 1.º a infecção muito precoce na gravidez (1.º trimestre) e a terapêutica sem interesse fetal, terão condicionado a generalização da doença, com evidência de sequelas no feto e recém-nascido. A terapêutica pós-natal iniciada precocemente com o referido esquema agressivo, não evitou o mau resultado final em que se salienta a cegueira e o severo atraso do desenvolvimento psicomotor. No 2.º caso, com a infecção mais tardia na gravidez (3.º trimestre) e com a possibilidade, por feliz imprevisto, de iniciar terapêutica mais precocemente no R.N., assistiu-se ao regredir dos sinais apresentados. Um desenlace bem positivo é previsível, apesar do prognóstico ser sombrio quanto à qualidade da visão à esquerda, condicionado pelo envolvimento macular.

Da reflexão destes casos e da literatura consultada resulta claro a importância do despiste, diagnóstico e terapêutica feitos em tempo oportuno. Simultaneamente ressalta evidente que, em toda a abordagem destas situações e para se evitar danos irreparáveis, o feto deverá ser sempre encarado como parte interessada, não se aguardando o parto para lhe outorgar esse estatuto.

Atitudes profiláticas em relação a grávidas seronegativas, com pertinência óbvia, são omissas nesta comunicação por ultrapassarem o seu âmbito.

AGRADECIMENTO: Os autores agradecem ao Serviço de Oftalmologia dos H.U.C., na pessoa do Exm.º Dr. António Alfiante e à Consulta Externa do Sector de Neonatologia, os dados fornecidos.

BIBLIOGRAFIA

1. Stray-Pederson B. Treatment of Toxoplasmosis in the Pregnant Mother and Newborn Child. *Scand J Infect Dis* 1992; 84: 23-31.
2. Stray-Pederson B. Toxoplasmosis in Pregnancy. *Ann Gynecol Obstet* 1990; 107-37.
3. Holliman R E, Toxoplasma Gondii. In: Greenough A, Osborne J, Sutherland S, eds. Congenital, Perinatal and Neonatal Infections. Singapore: Churchill Livingstone, 1992: 209-21.
4. McLeod R, Remington J S. Toxoplasmosis. In: Behrman R E, Kliegman R M, Nelson W E, Vaughan V C, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992: 883-92.
5. Remington J S, McLeod R, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington J S, Klein J O, eds. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Philadelphia: W B Saunders Company, 1995: 140-251.
6. Roizen N, et al. Neurologic and Developmental Outcome in Treated Congenital Toxoplasmosis. *Pediatrics* 1995; 95: 1-11.
7. Rabadão E M. Infecções por Protozoários-Toxoplasmose. In: Silvestre A M, Cunha J S, eds. Patologia Infecciosa Durante a Gravidez. Coimbra: Monografia Beecham, 1994: 171-7.
8. Mirlesse V, Jacquemard F, Daffos F. Toxoplasmose ou Cours de la Grossesse. *Presse Méd* 1993; 22 (6): 258-62.
9. Bessières M H, Séguela J P. Dépistage et prévention de la Toxoplasmose materno-foetale. *Immunoanal Biol Spéc* 1992; 32: 33-44.
10. Desmonts G, Couvreur J, Thulliez Ph, Saint-Joigny G, Colin J. Serodiagnostic de la Toxoplasmose Acquise. *Concours Med* 1985; 3: 13-20.
11. Hohlfeld N Engl P et al. Prenatal Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis with a PCR test. *N Eng J Med* 1994; 331: 695-9.
12. Berrebi A et al. Diagnostic anténatal de la Toxoplasmose. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1993; 22: 261-8.
13. Pratlong F. Fetal Diagnosis of Toxoplasmosis in 190 Women Infected During Pregnancy. *Prenatal Diag* 1994; 14: 191-8.
14. Rutzen A R, Smith R E, Rao N A. Recent Advances in the Understanding of Ocular Toxoplasmosis. *Current Opin Ophthalmol* 1994; 5 (III): 3-9.

15. Toxoplasmosis. *In*: Sever J L, Larsen J W, Grossman J H, eds. Handbook of Perinatal Infections. Boston: Little, Brown and Company, 1989: 160-6.
16. Bessières M H, Toques C, Berrebi A, Barre M, Cazaux M, Sèguela J P. Ig A Antibody response During Acquired and Congenital Toxoplasmosis. *J Clin Pathol* 1992; 45: 605-8.
17. Toxoplasma Gondii Infections. *In*: Peter G, ed. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. Illinois: American Academy of Pediatrics 1994: 470-4.
18. Berrebi A, et al. Termination of Pregnancy for Maternal Toxoplasmosis. *Lancet* 1994; 344: 36-9.
19. Switala I et al. Aplasia Médullaire au Cours du Traitement d'une Toxoplasmose Congénitale Lors d'une Grossesse Gémellaire. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1993; 22: 513-6.

Correspondência: Eulália Afonso
Maternidade Daniel de Matos
Rua Miguel Torga
3000 Coimbra