

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE DA CRIANÇA E**  
**DO ADOLESCENTE**

**ELISA MARIA SILVA VIEIRA**

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICO LABORATORIAIS PARA**  
**DIAGNÓSTICO PÓS-NATAL DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA EM CRIANÇAS**  
**PARTICIPANTES DO PROGRAMA DE CONTROLE DA TOXOPLASMOSE**  
**CONGÊNITA (PCTC) EM MINAS GERAIS**

**Belo Horizonte**

**2021**

ELISA MARIA SILVA VIEIRA

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICO LABORATORIAIS PARA  
DIAGNÓSTICO PÓS-NATAL DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA EM CRIANÇAS  
PARTICIPANTES DO PROGRAMA DE CONTROLE DA TOXOPLASMOSE  
CONGÊNITA (PCTC) EM MINAS GERAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

**Linha de Pesquisa:** Distúrbios do período perinatal e neonatal: aspectos clínicos e genéticos

**Orientadora:** Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Gláucia Manzan  
Queiroz de Andrade

**Co-orientadora:** Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Ericka Viana  
Machado Carellos

**Belo Horizonte**

**2021**

V658a Vieira, Elisa Maria Silva.  
Avaliação de parâmetros clínicos laboratoriais para diagnóstico pós-natal da Toxoplasmose Congênita em crianças participantes do programa de controle da Toxoplasmose Congênita (PCTC) em Minas Gerais [manuscrito]. / Elisa Maria Silva Vieira. -- Belo Horizonte: 2021.  
149f.: il.  
Orientador (a): Glaucia Manzan Queiroz de Andrade.  
Coorientador (a): Ericka Viana Machado Carellos.  
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Toxoplasmose Congênita. 2. Triagem Neonatal. 3. Diagnóstico. 4. Sorologia. 5. Sinais e Sintomas. 6. Dissertação Acadêmica. I. Andrade, Glaucia Manzan Queiroz de. II. Carellos, Ericka Viana Machado. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 725

## **AUTORIDADES**

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Reitora: Prof.<sup>a</sup> Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fabio Alves da Silva Júnior

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mario Fernando Montenegro Campos

### **FACULDADE DE MEDICINA**

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Prof.<sup>a</sup> Alamanda Kfoury Pereira

### **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - ÁREA DE CONCENTRAÇÃO SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente: Prof.<sup>a</sup> Roberta Maia de Castro Romanelli

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente: Prof.<sup>a</sup> Débora Marques de Miranda

### **Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente:**

Prof.<sup>a</sup> Ana Cristina Simões e Silva – Titular

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira – Suplente

Prof.<sup>a</sup> Débora Marque de Miranda -Titular

Prof. Leandro Fernandes Malloy Diniz – Suplente

Prof.<sup>a</sup> Cláudia Regina Lindgren Alves – titular

Prof.<sup>a</sup> Zilma Silveira Nogueira Reis – Suplente

Prof.<sup>a</sup> Juliana Gurgel Giannetti -Titular

Prof.<sup>a</sup> Ivani Novato Silva – Suplente

Prof.<sup>a</sup> Lêni Márcia Anchieta – Titular

Prof.<sup>a</sup> Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana – Suplente

Prof.<sup>a</sup> Roberta Maia de Castro Romanelli –Titular

Prof.<sup>a</sup> Luana Caroline dos Santos – Suplente

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro –Titular

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina – Suplente

Prof.<sup>a</sup> Laura Rangel Drumond de Menezes – Titular



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA - CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

### FOLHA DE APROVAÇÃO

"AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICO LABORATORIAIS PARA DIAGNÓSTICO PÓS-NATAL DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA EM CRIANÇAS

PARTICIPANTES DO PROGRAMA DE CONTROLE DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA (PCTC) EM MINAS GERAIS"

**ELISA MARIA SILVA VIEIRA**

Dissertação de Mestrado defendida no dia 02 de junho de 2021, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde-Saúde da Criança e do Adolescente e aprovada pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação supramencionado da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelas seguintes Professoras Doutoras: Gláucia Manzan Queiroz de Andrade - Orientadora (UFMG), Eleonor Gastal Lago (PUC-RS), Lílian Martins de Oliveira Diniz (UFMG) e Ericka Viana Machado Carellos - Coorientadora (UFMG)

Belo Horizonte, 02 de junho de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Gláucia Manzan Queiroz de Andrade, Professora Magistério Superior - Voluntária**, em 02/06/2021, às 18:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lílian Martins Oliveira Diniz, Membro**, em 06/06/2021, às 20:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eleonor Gastal Lago, Usuário Externo**, em 17/06/2021, às 15:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ericka Viana Machado Carellos, Professora do Magistério Superior**, em 17/06/2021, às 15:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0764500** e o código CRC **C4BD71EB**.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus que me dispõe de força e coragem para lutar pelos meus sonhos.

À minha mãe Ivanise, que de dentro do meu coração continuou me iluminando e me aconselhando sempre. Ao meu pai Emilson, por sempre acreditar em minha capacidade e sonhar os meus sonhos.

Ao Vinícius, pelo incentivo e apoio nas horas mais difíceis. Agradeço por compreender minha tão grande ausência.

À minha orientadora, professora Glaucia Manzan Queiroz de Andrade, pela paciência e pelos ensinamentos fornecidos sempre com muito carinho. A minha co-orientadora, professora Ericka Viana Machado Carellos, pela enorme contribuição em minha vida acadêmica. A vocês minha admiração e agradecimento pela oportunidade.

A toda equipe do NUPAD especialmente Marcos, Ana Flávia, Juliana, Carolina, Cristina e Tatiana que me acolheram de forma tão carinhosa e me ajudaram na incansável busca pelos prontuários.

À Dr<sup>a</sup>. Danuza de Oliveira Machado que sempre muito solícita me ajudou nas avaliações oftalmológicas e à Dr<sup>a</sup>. Ana Lívía Libardi Bertachini pelas dúvidas que me foram sanadas.

Novamente agradeço a Deus... Por ter permitido que tantas pessoas especiais cruzassem o meu caminho!

## Resumo

**Introdução:** A maioria das crianças com toxoplasmose congênita nasce sem manifestações clínicas perceptíveis no exame habitual, mas, quando investigadas, geralmente apresentam comprometimento visual ou neurológico nos primeiros meses de vida ou até a adolescência. A infecção congênita apresenta-se mais grave no Brasil em comparação com a Europa, diferença atribuída geralmente à maior diversidade genética e patogenicidade do parasito; porém, outros fatores podem contribuir, como predominância da aquisição da infecção por meio de oocistos, determinando maior carga parasitária; características genéticas do hospedeiro; e ausência de diagnóstico e tratamento da gestante em tempo oportuno. As triagens pré-natal e neonatal contribuem para identificar, respectivamente, a infecção no feto e recém-nascido, início precoce do tratamento e melhor prognóstico para a criança. No Brasil a triagem pré-natal é uma medida de saúde pública não obrigatória. Em 2013 foi iniciado o Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita em Minas Gerais (PCTC-MG) que utiliza o rastreamento pré-natal e neonatal para a detecção de gestantes em risco de toxoplasmose aguda e seus recém-nascidos. **Objetivos:** avaliar os parâmetros clínicos e laboratoriais utilizados para o diagnóstico da toxoplasmose congênita nessa população e descrever as manifestações clínicas encontradas. **Métodos:** estudo observacional, retrospectivo, de uma coorte de crianças e suas respectivas mães, com suspeita de toxoplasmose congênita e participantes do PCTC-MG entre 2013 e 2020. As crianças realizaram pesquisa de IgM em papel filtro e sorologia confirmatória (IgM, IgA e IgG) em soro. A investigação clínica, avaliação oftalmológica, auditiva, e exame de neuroimagem foram realizados em todas as crianças com diagnóstico confirmado. Prontuários padronizados foram utilizados para atendimento dessa população e apenas uma equipe de profissionais de saúde foi responsável pela assistência das crianças no período. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais. **Resultados:** entre as 347 crianças que participaram do estudo, a toxoplasmose congênita foi confirmada em 228 e excluída em 119. Das 347 crianças, 314 (90,5%) realizaram a triagem neonatal em papel filtro e 269/314 (85,7%) apresentaram IgM reagente/indeterminado, sendo a infecção congênita confirmada em 186 (69,1%) desses casos. Menor proporção de crianças (45/314; 14,3%) apresentou IgM não reagente na triagem neonatal e a investigação prosseguiu em razão da suspeita de toxoplasmose aguda materna, sendo a toxoplasmose congênita confirmada em 17 (37,8%) casos. Dentre as 228 crianças com toxoplasmose congênita, 203 (89%) realizaram a triagem neonatal e 186 (91,6%) apresentaram resultado de IgM reagente/indeterminado. O resultado de IgM na triagem



neonatal foi falso-negativo em 17/203 (8,4%) casos e a maioria (9/17; 52,9%) das mães dessas crianças havia recebido algum tratamento antiparasitário durante o pré-natal. Quatro crianças com toxoplasmose congênita, assintomáticas e com IgM e IgA não reagentes, apresentaram persistência ou aumento dos índices de IgG. A comparação entre os índices de IgG em amostras de sangue da mãe e filho, coletados simultaneamente após o nascimento, mostrou maior proporção de neonatos com índices de IgG superior ao de sua mãe entre os infectados ( $p=0,003$ ). O uso de tratamento específico durante a gestação (45/227; 19,8%) esteve associado ao menor número de resultados IgM reagentes na sorologia em papel filtro ( $p=0,002$ ) e soro ( $p=0,001$ ). O aumento da idade gestacional esteve associado a maior proporção de resultados reagentes na triagem em papel filtro ( $p=0,001$ ) e soro ( $p=0,004$ ). O início do tratamento da criança baseou-se na presença de IgM e/ou IgA em 176/226 (77,9%) crianças, na presença isolada de retinocoroidite em 45/226 (19,9%), na persistência ou aumento dos índices de IgG em 4/226 (1,8%) e na presença de calcificação intracraniana associada a soroconversão materna no segundo trimestre em uma criança. Entre as 119 crianças com TC excluída, observou-se a completa depuração da IgG recebida da mãe no primeiro ano de vida (mediana= 235 dias). Na avaliação do comprometimento das crianças, 21% (48/228) estavam assintomáticas na avaliação clínica e oftalmológica e 73,2% (167/228) apresentavam retinocoroidite. A maioria das lesões foi descrita como macular (78,4%; 131/167) e bilateral (63,5%; 106/167). O comprometimento neurológico foi observado em 36,9% (75/203) crianças submetidas a exames de imagem, com hidrocefalia em 29,3% (22/75). Houve associação entre a presença de hidrocefalia e menor idade gestacional de infecção materna ( $p<0,001$ ). Um paciente evoluiu com perda auditiva neurossensorial leve unilateral. Cinco crianças apresentaram reativação ocular com mediana de idade igual a 33 meses ( $P_{25}$  21,5/ $P_{75}$  62,5). Uma criança foi excluída do estudo, pois interrompeu o seguimento antes da conclusão diagnóstica. **Conclusão:** a triagem com sorologia sensível e específica identificou a maioria das crianças infectadas, mas não todas, reforçando a necessidade da avaliação oftalmológica nos programas de triagem. Embora poucos, os resultados falso-negativo alertam para a necessidade de investigar crianças suspeitas, mesmo se a triagem for negativa. A toxoplasmose congênita é grave nas crianças brasileiras, mas os fatores responsáveis por isso permanecem incertos. A estruturação de um programa de rastreamento pré-natal e neonatal, que permita o diagnóstico e tratamento precoce da infecção materna e fetal, poderia contribuir para o melhor conhecimento e ações para reduzir a gravidade da infecção nas crianças brasileiras.

**Palavras-chave:** Toxoplasmose congênita. Triagem neonatal. Diagnóstico. Sorologia. Manifestações clínicas.

## Abstract

**Introduction:** Most children with congenital toxoplasmosis (CT) are born without noticeable clinical manifestations in the usual examination, but, when investigated, they usually present visual or neurological impairment in the first months of life or until adolescence. CT is more severe in Brazil compared to Europe, a difference attributed to well-known factors such as the gestational age of fetal infection and the absence of diagnosis and treatment of the pregnant woman. Furthermore, additional factors not yet well established may contribute, such as the acquisition of infection through oocysts, greater diversity, and pathogenicity of the parasite, parasitic load, and immune profile of the host. Prenatal and neonatal screening helps, respectively, to identify the infection in the fetus and newborn, allowing early treatment and improving the child's prognosis. In Brazil, prenatal screening is a non-mandatory public health measure. In 2013, a prenatal and neonatal screening program (Congenital Toxoplasmosis Control Program - CTCP) was initiated in Minas Gerais to detect pregnant women at risk of acute toxoplasmosis and their newborns. **Objectives:** To describe the clinical and laboratory parameters used for the diagnosis of congenital toxoplasmosis in this population and to describe the clinical manifestations observed. **Methods:** This is an observational, retrospective study of a cohort of children and their mothers, with suspected congenital toxoplasmosis and participants in the CTCP-MG between 2013 and 2020. The children were tested for IgM on filter paper and confirmatory serology (IgM, IgA and IgG) on serum. Clinical investigation, ophthalmologic and auditory evaluation, and neuroimaging examination were performed in all children with a confirmed diagnosis. Standardized medical records were used to care for this population and only one team of health professionals was responsible for caring for the children in the period. The project was approved by the Ethics and Research Committee of UFMG. **Results:** In total, 347 children participated in the study, and CT was confirmed in 228 children and excluded in 119. Out of 347 children, 314 (90.5%) underwent neonatal screening, and 269/314 (85.7%) presented positive or indeterminate IgM results. CT was confirmed in 186 (69.1%) of them. A lower proportion of children (45/314; 14.3%) had non-reactive IgM in neonatal screening and the investigation continued due to suspected maternal acute toxoplasmosis, with CT confirmed in 17 (37,8%) cases. Among the 228 children with CT, 203 (89%) underwent neonatal screening, and 186 (91.6%) presented positive or indeterminate IgM results. The neonatal screening resulted in IgM false negative in 17/203 (8.4%) cases, and most (9/17; 52,9%) of their mothers received some antiparasitic treatment during prenatal care. Four children with CT were asymptomatic and presented non-

reactive IgM and IgA tests but showed persistence of positive IgG results or rising indices. Paired mother and newborn serum samples collected simultaneously after birth, showed a higher proportion of neonates with IgG indices higher than that of their mother among those infected ( $p = 0.003$ ). The use of specific treatment during pregnancy (45/227; 19.8%) was associated with a lower number of positive IgM results on filter paper ( $p = 0.002$ ) and serum ( $p = 0.001$ ). A higher proportion of reagent IgM results on filter paper ( $p = 0.001$ ) and serum ( $p = 0.004$ ) was associated with increased gestational age. The treatment was initiated due to the presence of IgM and/or IgA in 176/226 (77.9%) children. For others, the criteria used were the presence of retinochoroiditis in 45/226 (19.9%), the persistence of positive IgG results or rising indices in 4/226 (1.8%), and the presence of intracranial calcification associated with maternal seroconversion in the second trimester in one child. Among the 119 children with excluded CT, complete clearance of IgG received from the mother was observed in the first year of life (median= 235 days). In the assessment of the children's impairment, 21% (48/228) were asymptomatic in the clinical and ophthalmological evaluation; and 73.2% (167/228) had retinochoroiditis. Most lesions were described as macular (78,4%; 131/167) and bilateral (63,5%; 106/167). Neurological impairment was observed in 36.9% (75/203) children who underwent neuroimaging tests, with hydrocephalus in 29.3% (22/75). There was an association between the presence of hydrocephalus and the lower gestational age of maternal infection ( $p < 0.001$ ). One patient developed unilateral mild sensorineural hearing loss. Five children had ocular reactivation with a median age of 33 months (P25 21.5 / P75 62.5). One child was excluded from the study, as the follow up was interrupted before the diagnostic conclusion. **Conclusion:** screening with sensitive and specific serology identified most, but not all, infected children, reinforcing the need for ophthalmological assessment in screening programs. Although few, the false-negative results warn of the need to investigate suspicious children, even if the screening is negative. Congenital toxoplasmosis is severe in Brazilian children, but the factors responsible for this remain uncertain. The structuring of a prenatal and neonatal screening program, which allows the early diagnosis and treatment of maternal and fetal infection, could contribute to better knowledge and actions to reduce the severity of the infection in Brazilian children.

**Keywords:** Toxoplasmosis congenital. Neonatal screening. Diagnosis. Serology. Clinical manifestations.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACOG	Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIUR	Crescimento intrauterino restrito
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
DUM	Data da última menstruação
ELFA	Ensaio imunoenzimático por fluorescência ( <i>Enzyme linked fluorescent assay</i> )
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática ( <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i> )
EOA	Emissões otoacústicas
EUA	Estados Unidos da América
FM	Faculdade de Medicina
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
I	Indeterminado
IC	Intervalo de confiança
IDH	Índice de desenvolvimento humano
IFI	Imunofluorescência indireta
IG	Idade gestacional
IgA	Imunoglobulina da classe A
IgG	Imunoglobulina da classe G
IgM	Imunoglobulina da classe M
ISAGA	Reação de Aglutinação por Imunoabsorção ( <i>Immunosorbent agglutination assay</i> )
LA	Líquido amniótico
MEIA	Imunoensaio enzimático de micropartículas ( <i>Microparticle Enzyme Immunoassay</i> )
MG	Minas Gerais
NR	Não reagente
NUPAD	Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico
P25	Percentil 25
P75	Percentil 75

PEATE	Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico
PF	Papel filtro
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase (polymerase chain reaction)
PCTC-MG	Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita em Minas Gerais
R	Reagente
RN	Recém-nascido
RNM	Ressonância nuclear magnética
SES	Secretaria de Estado de Saúde
SI	Sem informação
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
SYROCOT	<i>Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis</i>
TC	Toxoplasmose congênita
<i>T. gondii</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
TCC	Tomografia computadorizada de crânio
UBS	Unidade básica de saúde
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UI/ml	Unidades Internacionais por Mililitro
USTF	Ultrassonografia transfontanela

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1**– Ciclo de vida do *Toxoplasma gondii*. .....26

### ARTIGO 1 – ORIGINAL

**Figura 1** – Resultados da pesquisa dos anticorpos anti-*T. gondii* no teste de rastreamento (IgM em papel filtro) e nos testes confirmatórios (IgM e IgA em soro) nas 228 crianças participantes do Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita em Minas Gerais (2013-2020) com toxoplasmose congênita confirmada .....76

**Figura 2** – Índices de anticorpos da classe IgG em quatro crianças participantes do estudo, com diagnóstico de toxoplasmose congênita, e que não apresentavam manifestação clínica e laboratorial à primeira avaliação.....78

**Figura 3** – Frequência de crianças com índice de IgG superior ao materno entre as que tiveram a toxoplasmose confirmada ou excluída, de acordo com a idade da criança no momento da coleta da amostra pareada .....79

**Figura 4** – Gráfico de dispersão mostrando o tempo até negatificação dos anticorpos IgG anti-*T gondii*, de origem materna, em crianças não infectadas participantes da coorte do PCTC-MG.....82

### ARTIGO 2 – ORIGINAL

**Figura 1** – Procedência das 228 crianças com toxoplasmose congênita participantes do Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita em Minas Gerais, no período de 2013 a 2020, de acordo com as macrorregiões do Estado.....104

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO 1 – ORIGINAL

**Tabela 1** – Comparação dos resultados do rastreamento em papel filtro com a primeira sorologia realizada para diagnóstico de toxoplasmose congênita nas crianças infectadas.....80

**Tabela 2** – Comparação dos resultados do rastreamento em papel filtro com a primeira sorologia realizada para diagnóstico de toxoplasmose congênita nas crianças infectadas de acordo com a época de infecção matern.....81

**Tabela 3** – Distribuição de frequência dos parâmetros utilizados para decisão de iniciar o tratamento da toxoplasmose congênita nas 226 crianças tratadas no primeiro ano de vida e participantes do Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita em Minas Gerais (2013 a 2020) .....83

### ARTIGO 2 – ORIGINAL

**Tabela 1** – Características do pré-natal das 227 mães de 228 crianças com toxoplasmose congênita participantes do Programa de Toxoplasmose Congênita de Minas Gerais no período de 2013 a 2020.....105

**Tabela 2** – Características das crianças com toxoplasmose congênita na primeira avaliação no ambulatório de toxoplasmose/NUPAD/UFMG, no período de 2013 a 2020.....107

**Tabela 3** – Descrição das alterações oftalmológicas encontradas ao diagnóstico das crianças com toxoplasmose congênita participantes do Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita em Minas Gerais no período de 2013 a 2020.....108

**Tabela 4** – Associação entre idade gestacional da infecção materna e tratamento durante a gestação com manifestações clínicas apresentadas pelas crianças com toxoplasmose congênita



participantes do Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita em MG no período de 2013 a 2020.....110

**Tabela 5** – Frequência das manifestações clínicas observadas em crianças com toxoplasmose congênita, de acordo com dados de alguns estudos realizados no Brasil e que identificaram os casos pela triagem pré-natal, neonatal ou no parto, a partir da suspeita de infecção materna.....115

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>18</b>
<b>2 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>24</b>
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>25</b>
3.1 O Parasito .....	25
3.1.1 Ciclo de vida .....	25
3.1.2 Genética do parasita .....	27
3.2 Prevalência.....	29
3.3 Transmissão .....	31
3.4 Manifestações clínicas.....	32
3.4.1 Manifestações clínicas na infecção adquirida.....	33
3.4.2 Manifestações clínicas na infecção congênita .....	33
3.5. Diagnóstico da toxoplasmose .....	35
3.5.1 Diagnóstico da toxoplasmose na gestação.....	37
3.5.2 Diagnóstico da toxoplasmose no feto e no recém-nascido.....	38
3.6 Tratamento da toxoplasmose .....	42
3.6.1 Tratamento da gestante e do feto .....	42
3.6.2 Tratamento do recém-nascido.....	43
3.7 Programas de rastreamento.....	44
3.7.1 Rastreamento pré-concepcional .....	44
3.7.2 Rastreamento pré-natal.....	44
3.7.3 Rastreamento neonatal.....	46
<b>4 OBJETIVOS .....</b>	<b>60</b>
4.1 Objetivo geral .....	60
4.2 Objetivos específicos.....	60

<b>5 METODOLOGIA .....</b>	<b>61</b>
5.1 Desenho do estudo .....	61
5.2 Cenário e população .....	61
5.3 Protocolo de atendimento do PCTC-MG .....	61
5.4 Amostragem.....	63
5.5 Variáveis investigadas.....	64
5.6 Definições.....	64
5.7 Análise estatística.....	65
5.8 Considerações éticas .....	65
<b>6 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>67</b>
6.1 Artigo original 1.....	67
6.2 Artigo original 2.....	96
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>126</b>
<b>APÊNDICE – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....</b>	<b>129</b>
<b>ANEXO 1 – Ficha padronizada utilizada no PCTC-MG .....</b>	<b>133</b>
<b>ANEXO 2 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG .....</b>	<b>141</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A toxoplasmose congênita decorre da transmissão transplacentária do *Toxoplasma gondii* após a infecção primária materna durante a gestação.<sup>1</sup> É uma doença de distribuição mundial, com diferenças regionais em relação à prevalência, genótipo do parasito, manifestações clínicas e manejo.<sup>2</sup> O espectro de manifestações clínicas é variável, desde danos neurológicos e oculares graves até a ausência de sinais clínicos.<sup>2</sup> Sabe-se que mesmo as crianças aparentemente assintomáticas ao nascimento estão em risco de desenvolver lesões retinocoroideanas no decorrer da vida<sup>3,4</sup>, o que justifica a necessidade de detecção e tratamento precoces, conduta associada ao melhor prognóstico nas crianças infectadas.<sup>5</sup>

No Brasil, a incidência<sup>6</sup> e a gravidade<sup>7</sup> da toxoplasmose congênita são elevadas, em comparação a Europa<sup>8</sup>, e vários fatores contribuem para essa diferença, como a grande diversidade genética do parasito<sup>6,9</sup>, a carga parasitária, infecção por oocistos<sup>10</sup>, fatores genéticos do hospedeiro, tratamento intrauterino e idade gestacional da aquisição da infecção materna.<sup>11,12</sup> A infecção do recém-nascido geralmente é assintomática, ou cursa com sintomas inespecíficos, sendo necessário o uso de exames complementares para seu diagnóstico.

O diagnóstico da infecção congênita pode ser realizado pela identificação do DNA do parasito no líquido amniótico durante a gestação, ou no sangue, urina ou líquido após o nascimento; presença de anticorpos específicos (IgM, IgA) da fase aguda da infecção durante os primeiros seis meses de vida da criança; reconhecimento de bandas diferentes do antígeno parasitário pelos anticorpos IgG da mãe e do filho pelo teste de Western Blot; ou persistência do anticorpo IgG anti-*T. gondii* ao final do primeiro ano de vida da criança.<sup>13,14</sup> Os testes que detectam anticorpos específicos (IgM, IgA e IgG) são amplamente disponíveis em laboratórios de menor complexidade, sendo os métodos diagnósticos mais utilizados para diagnóstico da toxoplasmose na gestante, feto e recém-nascido. Para diagnóstico da toxoplasmose aguda na gestante, também é muito útil o teste de avidéz de IgG.<sup>15</sup> Uma das dificuldades para o diagnóstico da infecção congênita nos primeiros meses de vida da criança é o tempo de detecção dos anticorpos IgM e IgA após a infecção intrauterina e a sensibilidade dos métodos utilizados para diagnóstico sorológico.<sup>16</sup> Em relação ao tempo para detecção dos anticorpos IgM e IgA após a infecção fetal, sabe-se que esse período pode ser fugaz e o anticorpo pode estar ausente ao nascimento<sup>2</sup> e, após o nascimento, diminuir rapidamente com a idade.<sup>17-19</sup> A sensibilidade dos métodos sorológicos para identificação desses anticorpos

também é variável, o que, muitas vezes, torna o diagnóstico sorológico complexo.<sup>20</sup> Por isso, frequentemente se utilizam outros exames para corroborar o diagnóstico da infecção congênita, principalmente o exame do fundo de olho e exames de imagem do sistema nervoso central (SNC), visto que as alterações oculares e cerebrais são comuns na toxoplasmose congênita.<sup>1,7</sup>

As sequelas da infecção congênita, especialmente as neurológicas, são mais graves quando a infecção fetal ocorre na primeira metade da gestação<sup>21</sup>, diferentemente das lesões oculares que parecem sofrer menor influência da idade gestacional de aquisição da infecção.<sup>14</sup> O tratamento antiparasitário do feto, durante a vida intrauterina, e da criança após o nascimento, reduz a carga parasitária e melhora o prognóstico da criança. Ele deve ser instituído o mais próximo possível do momento da infecção, pois as drogas atuam na forma taquizoíta do parasito.

Considerando a elevada prevalência dessa infecção na população, as graves sequelas desencadeadas pela infecção do feto e a disponibilidade de métodos diagnósticos e tratamento específico, vários países desenvolveram estratégias para o diagnóstico precoce da infecção da gestante e do recém-nascido. Programas de rastreamento sorológico pré-natal, capazes de reconhecer a infecção primária na gestante e reduzir a transmissão vertical e os danos ao feto, foram implantados na Europa (França, Áustria) há pelo menos três décadas.<sup>15,22</sup> Nesses países, mesmo quando não foi possível impedir a transmissão vertical, o diagnóstico do recém-nascido foi mais precoce, pois a sorologia seriada no pré-natal possibilitou a detecção da infecção materna<sup>23</sup> e seu tratamento, resultando em redução das sequelas na criança.<sup>24,25</sup> Em algumas regiões da Europa onde a prevalência da infecção congênita é menor, o que inviabilizava a triagem pré-natal pelo custo econômico elevado, foi proposta a estratégia do diagnóstico neonatal precoce pela detecção de IgM anti-*T. gondii* em amostras de sangue obtidas para o diagnóstico de doenças metabólicas e genéticas na triagem neonatal em sangue seco transportado em papel filtro.<sup>26</sup> A triagem neonatal em papel filtro é mais barata e fácil de executar do que a triagem pré-natal, sendo adequada para identificar, principalmente, as infecções adquiridas nos últimos meses da gestação. Essa estratégia foi adotada em países com baixa prevalência da doença como Polônia<sup>27</sup> e Dinamarca<sup>26</sup>. Ela pode ser especialmente útil em países menos desenvolvidos, com grandes extensões territoriais e diversidade socioeconômica populacional, que apresentam adesão variável das gestantes aos cuidados de pré-natal.<sup>7,10,28,29</sup> A utilização das duas estratégias de triagem, pré-natal e neonatal, podem ser

complementares, principalmente quando a assistência pré-natal é realizada de forma irregular ou quando a infecção aguda materna (soroconversão) ocorre próxima ao parto, após a realização da última sorologia no pré-natal.<sup>14</sup>

O Brasil tem várias experiências com a triagem neonatal para toxoplasmose congênita utilizando amostras de sangue em papel filtro e a estratégia se mostra exequível e permite o diagnóstico e tratamento precoces das crianças.<sup>30</sup> Em Minas Gerais, foi realizado inquérito sorológico entre 2006-2007 para avaliar a prevalência da toxoplasmose congênita, utilizando a triagem neonatal, sendo identificada elevada prevalência (1 infectado a cada 770 nascidos vivos) e grande morbidade, principalmente visual.<sup>7</sup> Em fevereiro de 2013, em uma ação da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, foi implementado o Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita em Minas Gerais (PCTC-MG), que propôs a triagem pré-natal das gestantes usuárias da rede pública de saúde e a triagem neonatal dos seus recém-nascidos em risco de adquirir a infecção. Esse programa foi executado pelo Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM-UFMG). Serão mostrados, no presente estudo, os resultados clínicos e laboratoriais do seguimento de uma coorte de crianças com toxoplasmose congênita identificadas nesse programa.

De acordo com a resolução de 03/2010, que regulamenta o formato da dissertação de mestrado no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), essa dissertação foi elaborada no formato de artigo. O roteiro sugerido nesse formato inclui: 1. Introdução: duas a três páginas para contextualizar a dissertação e explicar sua estrutura cujos resultados serão apresentados sob formato de artigos; 2. Revisão da literatura; 3. Objetivos: redigido da forma convencional; 4. Métodos: redigido da forma convencional e detalhado; 5. Resultados e discussão: sob a forma de artigo ou artigos; 6. Conclusão ou considerações finais. Os resultados serão apresentados no formato de dois artigos, o primeiro descreverá o diagnóstico laboratorial utilizado no PCTC-MG para identificar as crianças infectadas, e, o segundo, abordará as manifestações clínicas apresentadas pelas crianças com diagnóstico confirmado, sendo discutidos os possíveis fatores associados à gravidade da doença.

## REFERÊNCIAS

1. Kieffer F, Wallon M. Congenital toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol*. 2013; 112:1099-101. doi: 10.1016 / B978-0-444-52910-7.00028-3.
2. Peyron F, Wallon M, Kieffer F, Garweg J. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, ed. *Toxoplasmosis. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 949–1042.
3. Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatrics* 1980 Nov; 66 (5):767-74.
4. Koppe JG, Loewer-Sieger DH, de Roever-Bonnet H. Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. *Lancet* 1986 Feb; 1 (8475):254-6.
5. Maldonado YA, Read JS; Committee on Infectious Diseases. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics* 2017 Feb; 139 (2):e20163860.
6. Dubey JP, Lago EG, Gennari SM, Su C, Jones JL. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. *Parasitology* 2012 Sep; 139 (11):1375-424.
7. Vasconcelos-Santos DV, Azevedo DOM, Campos WR, Oréfice F, Queiroz-Andrade GM, Carellos EVM, et al; UFMG Congenital Toxoplasmosis Brazilian Group. Congenital toxoplasmosis in southeastern Brazil: results of early ophthalmologic examination of a large cohort of neonates. *Ophthalmology* 2009 Nov; 116 (11):2199-205.
8. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, Bahia-Oliveira LM, Tan HK, Wallon M, et al; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008 Aug; 2 (8):e277.
9. Carneiro AC, Andrade GM, Costa JG, Pinheiro BV, Vasconcelos-Santos DV, Ferreira AM, et al. Genetic characterization of *Toxoplasma gondii* revealed highly diverse genotypes for isolates from newborns with congenital toxoplasmosis in southeastern Brazil. *J Clin Microbiol* 2013 Mar; 51 (3):901-7.
10. Carellos EVM, de Andrade GMQ, Vasconcelos-Santos DV, Januário JN, Romanelli RMC, et al. Adverse Socioeconomic Conditions and Oocyst Related Factors Are Associated with Congenital Toxoplasmosis in a Population-Based Study in Minas Gerais, Brazil. *PLoS ONE* 2014; 9(2): e88588. doi:10.1371/ journal.pone.0088588.
11. Ajzenberg D. Unresolved questions about the most successful known parasite. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011 Feb; 9(2):169-71..

12. Xiao J, Yolken RH. Strain hypothesis of *Toxoplasma gondii* infection on the outcome of human diseases. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015 Apr; 213(4):828-45. doi: 10.1111/apha.12458. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25600911.
13. Lebech M, Joynson DH, Seitz HM, Thulliez P, Gilbert RE, Dutton GN, et al. Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996 Oct; 15 (10):799-805.
14. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 2012 Apr;25(2):264-96. doi: 10.1128/CMR.05013-11.
15. Peyron F, L'ollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F, et al. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens* 2019 Feb; 8(1):24.
16. Rodrigues IM, Costa TL, Avelar JB, Amaral WN, Castro AM, Avelino MM. Assessment of laboratory methods used in the diagnosis of congenital toxoplasmosis after maternal treatment with spiramycin in pregnancy. *BMC Infect Dis* 2014 Jun 24;14:349.
17. Gilbert RE, Thalib L, Tan HK, Paul M, Wallon M, Petersen E; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Screening for congenital toxoplasmosis: accuracy of immunoglobulin M and immunoglobulin A tests after birth. *J Med Screen* 2007; 14(1):8-13.
18. Olariu TR, Remington JS, McLeod R, Alam A, Montoya JG. Severe congenital toxoplasmosis in the United States: clinical and serologic findings in untreated infants. *Pediatr Infect Dis J* 2011 Dec; 30 (12):1056-61.
19. Lago EG, Oliveira AP, Bender AL. Presence and duration of anti-*Toxoplasma gondii* immunoglobulin M in infants with congenital toxoplasmosis. *J Pediatr (Rio J)* 2014 Jul-Aug; 90 (4):363-9.
20. Villard O, Cimon B, L'Ollivier C, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, Houze S, et al. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection: Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016 Jan; 84(1):22-33.
21. Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, Malm G, Salt A, Freeman K, Petersen E, Gilbert RE; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med*. 2010 Oct 12;7 (10):e1000351.
22. Prusa AR, Kasper DC, Olischar M, Husslein P, Pollak A, et al. Evaluation of serological prenatal screening to detect *Toxoplasma gondii* infections in Austria. *Neonatology* 2013;103 (1):27-34.
23. Pomares C, Montoya JG. Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2016 Oct; 54 (10):2448-54.



24. Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz M, et al. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis.* 2013; 56:1223-1231. <https://doi.org/10.1093/cid/cit032> PMID: 2336229
25. Olariu TR, Press C, Talucod J, Olson K, Montoya JG. Congenital toxoplasmosis in the United States: clinical and serologic findings in infants born to mothers treated during pregnancy. *Parasite.* 2019; 26:13. doi: 10.1051 / parasita / 2019013. Epub 2019, 6 de março.
26. Lebech M, Andersen O, Christensen NC, Hertel J, Nielsen HE, Peitersen B, et al. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group. *Lancet* 1999 May; 353(9167):1834-7
27. Paul M, Petersen E, Pawlowski ZS, Szczapa J. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in the Poznań region of Poland by analysis of *Toxoplasma gondii*-specific IgM antibodies eluted from filter paper blood spots. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Jan; 19(1):30-6.
28. Schmidt DR, Høgh B, Andersen O, Fuchs J, Fledelius H, Petersen E. The national neonatal screening programme for congenital toxoplasmosis in Denmark: results from the initial four years, 1999-2002. *Arch Dis Child* 2006 Aug; 91 (8):661-5.
29. Gomez-Marin JE, Gonzalez MM, Montoya MT, Giraldo A, Castaño JC. A newborn screening programme for congenital toxoplasmosis in the setting of a country with less income. *Arch Dis Child* 2007 Jan; 92 (1):88.
30. Lopis-Mori FMR, Mitsuka-Breganó R, Capobiango JD, Inoue IT, Reiche EMV, Miromoto HK, et al. Programas de controle da toxoplasmose congênita. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57(5):594-599.

## 2 JUSTIFICATIVA

A toxoplasmose congênita tem alta prevalência no Brasil, e a maioria das infecções na gestante são assintomáticas. No recém-nascido, a infecção pode se apresentar de forma assintomática, com sintomas inespecíficos, ou com sintomas muito sugestivos, porém não patognomônicos. Dessa forma, são necessárias estratégias que permitam o diagnóstico precoce e o início do tratamento a tempo de prevenir muitas das suas sequelas. A identificação dos anticorpos específicos IgM, IgA, IgG e o teste de avidéz de IgG representa a propedêutica mais utilizada para diagnóstico da doença na gestante e no recém-nascido. Porém, a sensibilidade dos métodos sorológicos é variável, tornando a interpretação dos resultados, muitas vezes, complexa. O uso de outros exames para melhorar a capacidade diagnóstica da infecção congênita é sempre um desafio na estruturação de programas de triagem.

A gravidade do comprometimento do feto sofre influência, bem documentada, da idade gestacional da infecção fetal e do tratamento intrauterino, mas outros fatores também parecem ser importantes, como a diversidade genética do *T. gondii*, a fonte da infecção (oocisto ou cisto tecidual), a carga parasitária e a resposta imune do hospedeiro. No Brasil, a toxoplasmose congênita é mais grave em comparação com a Europa. A ausência de um programa estruturado de triagem pré-natal e neonatal, que permita diagnóstico e tratamento precoce da infecção materna e fetal, dificulta a avaliação dos diversos fatores que podem estar implicados na gravidade da doença.

Entre 2006-2007 foi realizado inquérito sorológico em Minas Gerais, através da triagem neonatal, sendo identificada elevada prevalência da toxoplasmose congênita (1/770 nascidos vivos) com grande morbidade, principalmente visual. Em 2013 foi iniciado o Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita de Minas Gerais (PCTC-MG) com o intuito de identificar gestantes e recém-nascidos em risco da doença. As dificuldades e as soluções encontradas na execução desse programa de rastreamento podem ser de grande utilidade para organização de outros serviços de rastreamento da toxoplasmose congênita no país. Ainda são necessárias pesquisas que analisem os fatores associados à gravidade da doença no Brasil. Dessa forma, propõe-se, com esse estudo, avaliar as dificuldades para diagnóstico e tratamento de uma coorte de crianças suspeitas de toxoplasmose congênita identificadas pelo PCTC-MG e descrever o grau de comprometimento dessas crianças.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 O parasito

O *Toxoplasma gondii*, agente causador da toxoplasmose, foi descrito pela primeira vez, em 1908, por Charles Nicolle e Louis Manceaux em um pequeno roedor silvestre da espécie *Ctenodactylus gundi* no sul da Tunísia.<sup>1</sup> Concomitantemente, Alfonso Spendore relatava no Brasil a presença do parasito em um coelho doméstico da espécie *Oryctolagus cuniculus*.<sup>2,3</sup> A denominação *T. gondii* foi proposta por Nicolle e Manceaux devido ao aspecto morfológico dos taquizoítas, primeira forma descrita (toxó = arco e plasma = forma) enquanto o termo *gondii* pode ter sido decorrente de um erro ortográfico derivado do seu hospedeiro original, o *Ctenodactylus gundi*.<sup>4</sup>

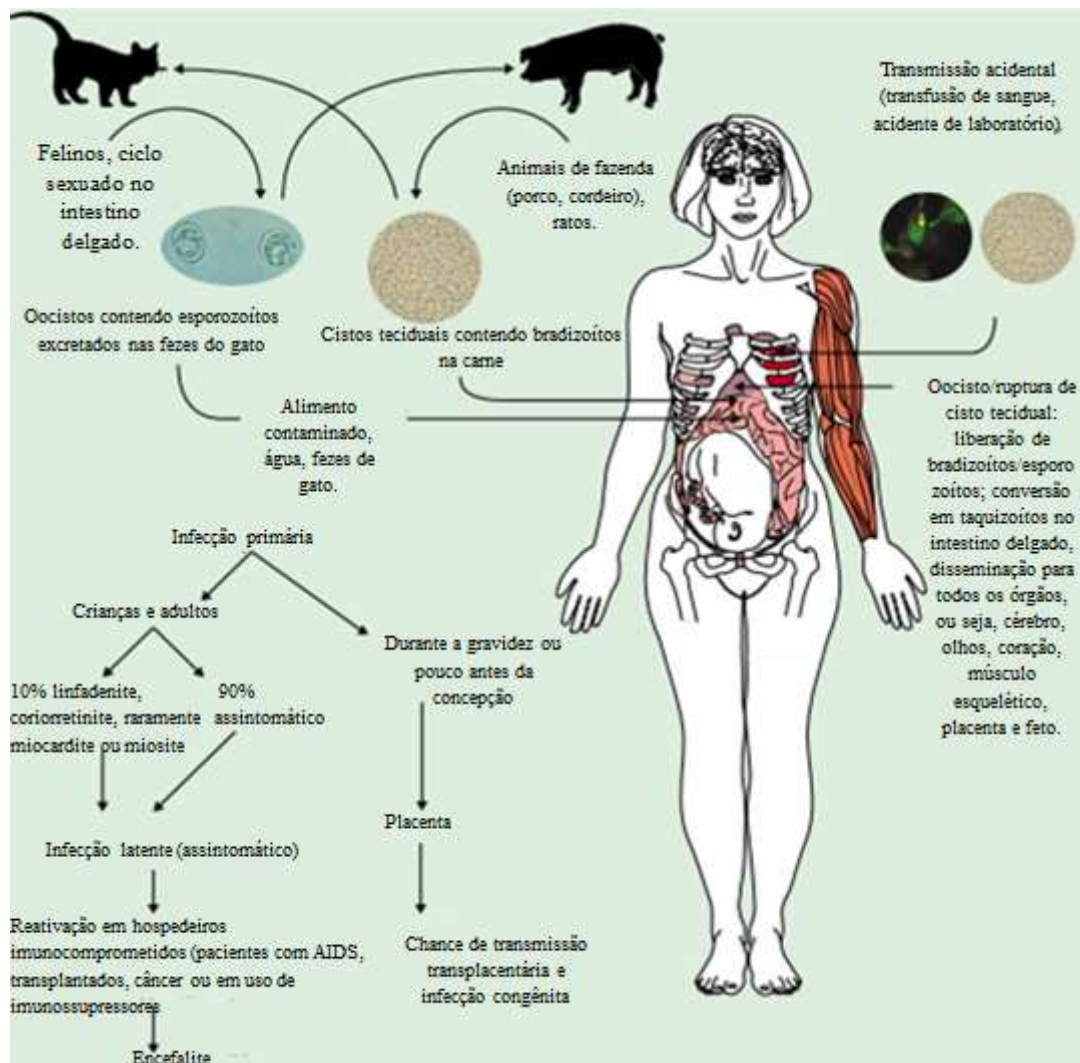
O primeiro caso de infecção em humanos foi relatado em 1923 por Janku, na Rússia, que demonstrou a presença do toxoplasma na retina de um lactente de onze meses.<sup>5</sup> Em 1937, Wolf e Cowen descreveram a tríade clássica de sintomas associadas à toxoplasmose congênita (hidrocefalia, retinocoroidite e encefalite) após o relato de um feto com encefalomielite.<sup>2</sup> Após o relato de uma infecção disseminada e fatal em um adulto jovem, em 1940, a importância do *T. gondii* como causador de doença adquirida foi reconhecida.<sup>2</sup> Em 1948, nos Estados Unidos (EUA), o teste sorológico do corante (dye test) de Sabin & Feldman foi desenvolvido possibilitando a identificação da infecção humana.<sup>6</sup>

Atualmente, é bem reconhecida a importância do *T. gondii* como agente etiológico da toxoplasmose, doença capaz de afetar animais e humanos, cuja gravidade é significativa na infecção congênita e em pacientes imunocomprometidos.

##### 3.1.1 Ciclo de Vida

O *T. gondii* é um parasita eurixeno (capaz de parasitar hospedeiros de grupos zoológicos distintos), pertencente ao filo Apicomplexa, sendo capaz de invadir e multiplicar-se em qualquer célula nucleada de mamíferos e aves.<sup>1</sup> Apresenta um ciclo de vida complexo (Figura 1), composto por uma fase assexuada que ocorre no hospedeiro intermediário (vários mamíferos, principalmente o homem) e uma fase sexuada que ocorre exclusivamente nos felinos, denominados hospedeiros definitivos.<sup>5,7</sup> O parasito se apresenta em três estágios infecciosos: taquizoítos (observados na fase aguda da infecção), bradizoítos (observado em cistos) e esporozoítos (eliminados nas fezes dos gatos).<sup>8,9</sup>, sendo os bradizoítos e esporozoítos

importantes na epidemiologia e transmissão da doença. No ser humano somente os dois primeiros estágios são encontrados.<sup>5</sup>



**Figura 1**– Ciclo de vida do *T. gondii*. Fonte: adaptado de JG Montoya, O Liesenfeld, 2004.<sup>10</sup>

A forma de taquizoítos representa um estágio de proliferação rápida em células nucleadas e ao serem liberados na corrente sanguínea poderão infectar diferentes tecidos, incluindo o ocular, esquelético, cardíaco, placenta e o sistema nervoso central.<sup>5,10</sup> Os taquizoítos são transformados em bradizoítos formando cistos, e estes, se intactos, podem durar por toda a vida do hospedeiro sem causar danos em caso de sistema imunológico competente (infecção crônica).<sup>11,12</sup> Entretanto, no paciente imunocomprometido, pode haver o rompimento dos cistos com liberação dos bradizoítos que, transformados em taquizoítos, ocasionam a recrudescência da infecção.<sup>10</sup>

A replicação do parasito no hospedeiro definitivo resulta na produção de oocistos que, ao serem eliminadas pelas fezes, podem contaminar o solo, os alimentos e a água.<sup>11</sup> Os felinos podem eliminar até 10 milhões de oocistos por dia em um período de 20 a 24 dias após a infecção, porém para que os oocistos se tornem infecciosos é necessário que sofram um processo de esporulação. Uma vez eliminados e esporulados, podem permanecer infectantes por até 18 meses no solo, especialmente se depositados em local quente e úmido.<sup>5,12</sup> A umidade aumenta a viabilidade do oocisto na água e no solo, e sua persistência pode ser uma oportunidade para a ocorrência de cruzamentos genéticos.<sup>13</sup> De forma acidental, os oocistos podem ser ingeridos pelos hospedeiros intermediários (porcos, cordeiros, homem) e ao serem transformados em taquizoítos se disseminam rapidamente para outros órgãos resultando em parasitemia.<sup>11,12</sup> O período de parasitemia dura aproximadamente dez dias e nessa fase, diante de uma infecção materna primária, pode ocorrer a passagem de taquizoítos para o feto.<sup>11</sup>

A reprodução sexuada, mais frequente no ciclo de vida do *T. gondii* no Brasil, associada à exposição humana a cepas recombinantes devido à infecção adquirida através de oocistos é uma possível explicação para a maior virulência das cepas brasileiras comparadas às europeias.<sup>14</sup>

### 3.1.2 Genética do parasita

O genoma nuclear do *T. gondii* é composto de 14 cromossomos que variam em tamanho, entre 2 e 7 Mb<sup>5</sup>, sendo haploide para a maioria dos estágios do ciclo de vida (exceto durante a divisão sexuada).

Em relação à diversidade genética, estudos de sequenciamento permitiram identificar três linhagens clonais principais nomeadas tipo I, II e III. Essa população de *T. gondii* altamente clonal ocorre em animais e humanos.<sup>15,16</sup> A diversidade genética da cepa parece correlacionar-se com a origem geográfica<sup>17</sup> e sua virulência. O tipo I é altamente virulento podendo causar a morte em camundongos, enquanto o tipo II é menos letal e o tipo III, intermediário.<sup>13,18</sup> Porém, devido à limitação de estudos de genotipagem em humanos essa correlação não é bem estabelecida.<sup>19</sup>

Na França, aproximadamente 95% das cepas humanas e animais são altamente semelhantes e agrupam-se na linhagem clonal tipo II independente da manifestação clínica. Somente 5% das cepas encontradas são do tipo III.<sup>20,21</sup> Na Europa Ocidental as cepas do tipo I ou atípicas são descritas apenas em carnes importadas ou pacientes infectados no exterior.<sup>12</sup>

Nos EUA, McLeod e colaboradores (2012)<sup>13</sup> descreveram que os sorotipos não II (NE-II) são mais frequentes na infecção congênita que o tipo II (61% x 39%, respectivamente). Além disso, a doença grave ao nascimento e o acometimento ocular grave eram mais prováveis de ocorrer em recém-nascidos que apresentavam o sorotipo não II.

No Brasil, predomina grande diversidade parasitária, sendo as linhagens clonais comuns e endêmicas, assim como variedades atípicas decorrentes de frequentes trocas genéticas.<sup>22,23</sup> Carneiro e colaboradores (2013)<sup>24</sup> relataram a variabilidade genética de isolados de *T. gondii* encontrada em Minas Gerais, em crianças com infecção congênita, e a maioria dos isolados descritos apresentavam virulência intermediária ou alta para camundongos. A circulação de diversos genótipos na América do Sul permite a ocorrência de infecção por mais de uma cepa no mesmo hospedeiro e, como os hospedeiros intermediários com infecção mista são presas para os hospedeiros definitivos, isso pode ocasionar maior diversidade genética entre as linhagens do parasito.<sup>25-27</sup>

Nos países asiáticos e africanos foi observada baixa diversidade parasitária.<sup>28</sup> Na China, dentre 23 isolados investigados de humanos e animais, cinco genótipos foram descritos dos quais três eram atípicos. Raramente são encontrados os tipos I e II. A estrutura populacional na África parece ser mais clonal que na América do Sul. Estudo realizado em isolados de animais em Gabão evidenciou mais frequentemente linhagens pertencentes ao tipo III.<sup>5</sup>

A diversidade genética do parasito é proposta como uma explicação para a maior frequência e gravidade da infecção congênita no Brasil<sup>3,24</sup>, pois vários estudos em animais de experimentação<sup>29</sup> e humanos<sup>28</sup> mostraram que o *T. gondii* apresenta menor diversidade genética na Europa, onde predominam poucos genótipos em comparação com as Américas, especialmente EUA, Colômbia e Brasil, onde centenas de genótipos foram encontrados.<sup>14,24,30</sup> Porém, isso não é consensual<sup>16</sup> e alguns pesquisadores referem um papel menor dos genótipos, em relação à gravidade das manifestações clínicas das crianças quando as mães estão recebendo tratamento.<sup>13</sup> Ajzenberg e colaboradores (2012)<sup>21</sup> justificam o pior desfecho das crianças infectadas nos EUA em comparação com a França pela ausência de diagnóstico e tratamento imediato da infecção materna e fetal, tendo em vista que nos EUA não há programas de rastreamento pré-natal e pós-natal. No Brasil também não há triagem pré-natal obrigatória, o que poderia justificar o atraso no diagnóstico e tratamento implicando em sequelas graves no recém-nascido. Apesar de estudos sugerirem que as cepas atípicas<sup>30</sup> e as

cepas tipo I<sup>31</sup> associam-se a piores desfechos e doença grave, a avaliação da influência direta do parasito na gravidade da infecção congênita em crianças brasileiras seria facilitada se o rastreamento e o tratamento materno e fetal precoce fossem preconizados.

### 3.2 Prevalência

O *T. gondii* é um protozoário de distribuição mundial que infecta aproximadamente um terço da população humana.<sup>32</sup> Alta prevalência de toxoplasmose tem sido descrita na América Latina, Oriente Médio, partes da Europa Oriental/Central, partes do sudeste da Ásia e África<sup>33</sup>, enquanto, nas últimas décadas, tem se observado uma tendência à baixa soroprevalência em alguns países europeus e nos EUA.<sup>3</sup>

Nos países do sul da Europa a soroprevalência é alta, de até 54%, diferentemente do norte da Suécia e Noruega que é de 5-10%.<sup>34,35</sup> Na França, a implantação de um programa de rastreamento pré-natal permitiu o monitoramento das mulheres suscetíveis através de exames sorológicos e de medidas preventivas, com recomendações alimentares e de higiene, reduzindo a prevalência da toxoplasmose. Nos EUA, a soroprevalência geral é de pouco mais de 10%, porém taxas acima de 50% são encontradas em algumas regiões, dependendo das características demográficas e condições climáticas locais.<sup>36</sup>

Os fatores regionais, socioeconômicos, hábitos higiênicos, alimentares e culturais associam-se a prevalência da doença<sup>5, 10</sup> e podem explicar essas diferenças encontradas entre os países e mesmo dentro do próprio país. Os fatores climáticos têm um papel fundamental nas taxas de soroprevalência, uma vez que em áreas tropicais, o clima quente e úmido influencia a esporulação e a sobrevivência dos oocistos<sup>5, 37, 38</sup>, fonte importante da infecção. O baixo nível de escolaridade geralmente está associado a uma condição socioeconômica mais desfavorável o que poderia aumentar o risco de exposição ao parasito<sup>5</sup>, uma vez que essa população geralmente, vive em condições sanitárias precárias favorecendo a contaminação ambiental.<sup>39</sup> Pesquisadores brasileiros demonstraram que o nível socioeconômico se correlaciona com a soroprevalência do *T. gondii*, sendo o grupo socioeconômico mais baixo o de maiores taxas de soroprevalência.<sup>40</sup>

O Brasil é um país tropical, com alta contaminação ambiental por oocistos e infecções nos primeiros anos de vida com aumento da soropositividade ao toxoplasma com a idade, resultado previsível devido a longa exposição ao parasito. Esse cenário expõe as gestantes a

repetidas oportunidades de se infectar e risco de elevadas cargas parasitárias que, em surtos da toxoplasmose, tem sido associada ao maior comprometimento das crianças.<sup>41,42</sup>

Estima-se que a incidência global da infecção congênita seja de 190.100 casos por ano o que resulta em aproximadamente 1,5 casos por 1.000 nascidos vivos.<sup>43</sup> Entretanto, essa é considerada uma doença com morbimortalidade evitável, tratável e reversível.<sup>44</sup>

A América do Sul apresenta o maior número de casos de toxoplasmose congênita quando comparado a América do Norte e Europa. No Brasil, 5 a 23 crianças nascem infectadas para cada 10.000 nascidos vivos<sup>3,45</sup> enquanto nos Estados Unidos o relato é de 1 a 10 recém-nascidos infectados para cada 10.000 nascimentos.<sup>3</sup> Na França, a incidência é de 2,9/10.000<sup>12</sup> nascidos vivos, sendo observada menor frequência de infecção congênita grave após o estabelecimento do programa de rastreamento pré-natal que permitiu o diagnóstico e tratamento da toxoplasmose nas gestantes infectadas.<sup>46</sup>

O Brasil compreende grande diversidade socioeconômica e cultural, logo as estimativas de prevalência são diferentes entre as regiões. Neto e colaboradores (2010)<sup>47</sup> estimaram a prevalência da toxoplasmose congênita no país através da triagem neonatal em sangue seco transportado em papel filtro (PF). Amostras foram enviadas dos diversos estados brasileiros a um laboratório privado de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Foram coletadas 800.164 amostras e a confirmação da doença foi registrada em 496 crianças, resultando em uma prevalência de 6/10.000 nascidos vivos. Nesse estudo, é possível observar o quanto a prevalência é variável no país, sendo descritos 20/10.000 infectados por nascidos vivos no Pará e ausência de casos no Amazonas e Acre. Contudo, esses resultados devem ser analisados com cautela, pois houve um viés na seleção da amostra, proveniente de um laboratório privado, podendo não representar a população geral e subestimar a real prevalência.

Diversos estudos descreveram a prevalência local ou regional da toxoplasmose congênita no Brasil através da triagem neonatal em PF. Esses estudos não são representativos da população brasileira, mas evidenciam as elevadas prevalências dessa doença congênita em várias regiões do país. Bahia-Oliveira e colaboradores (2001)<sup>40</sup> descreveram uma prevalência de 20/10.000 nascidos vivos em Campos dos Goitacazes, enquanto em Minas Gerais e Belém a taxa foi de 13/10.000<sup>48</sup> e 10/10.000<sup>49</sup>, respectivamente. Lago e colaboradores (2007)<sup>50</sup> encontraram prevalência de 6/10.000 em Porto Alegre no Rio Grande do Sul e Inagaki e



colaboradores (2012)<sup>51</sup>, de 4/10.000 em Sergipe. Em Ribeirão Preto, 3,3 recém-nascidos são infectados a cada 10.000 nascidos vivos.<sup>52</sup>

### 3.3 Transmissão

A transmissão da toxoplasmose em humanos ocorre, geralmente, por via oral, através da ingestão ou manuseio de carnes cruas ou malcozidas que estejam contaminadas com cistos ou mesmo através de água e/ou alimentos contaminados com oocistos excretados nas fezes de gatos infectados<sup>10</sup>; e ainda pela via transplacentária.<sup>5</sup>

Na Europa, a elevada prevalência da toxoplasmose tem sido atribuída ao consumo de carne crua ou malcozida, enquanto na América Central e nos países em desenvolvimento tem sido associada ao baixo nível socioeconômico da população e a presença de gatos vivendo em um clima favorável a sobrevivência dos oocistos.<sup>53</sup>

Nos EUA, a ingestão de carne crua e leite de cabra não pasteurizado assim como o contato com filhotes de gato no domicílio foram associados ao maior risco de infecção aguda. O consumo de ostras e mariscos crus também foi relatado como via de transmissão.<sup>12</sup> Em um estudo publicado por Boyer e colaboradores (2011)<sup>54</sup>, a ingestão de oocistos foi descrita como importante fonte de infecção humana na América do Norte. Dentre as 76 gestantes que transmitiram a infecção aos filhos, observou-se que em 78% dos casos (59/76) a infecção primária provavelmente havia sido adquirida através de oocistos.

No Brasil, o consumo de carne crua ou malcozida e a exposição aos oocistos através de serviços de jardinagem, ingestão de alimentos contaminados ou lavados em água não tratada, consumo de água não filtrada e contato com gatos, são os fatores de risco descritos.<sup>55,56</sup>

Além das rotas orais e transplacentária, a doença mais raramente pode ser adquirida por meio de transplante de órgãos e transfusão de sangue.<sup>5</sup> Não foi observada transmissão direta entre seres humanos ou durante a amamentação.<sup>10</sup>

A transmissão vertical é de extrema importância, tendo em vista as graves sequelas que pode ocasionar na criança. Há três maneiras pelas quais a toxoplasmose congênita pode ocorrer. Através da transmissão vertical do *T. gondii* para o feto quando a gestante adquire a infecção aguda primária durante a gravidez ou dentro de três meses antes da concepção<sup>10</sup>; por meio da reativação da toxoplasmose em uma mulher infectada antes da gestação, mas gravemente imunocomprometida durante a gestação;<sup>57</sup> e resultante da reinfecção de uma

mulher previamente infectada com uma cepa mais virulenta.<sup>58</sup> Porém, a transmissão após infecção por reativação ou reinfeção é incomum.<sup>9</sup>

O risco de transmissão vertical aumenta com a idade gestacional em que ocorreu a infecção materna<sup>59</sup> e, inversamente, o risco de comprometimento fetal diminui com o avançar da gestação, sendo mais grave nas infecções adquiridas nas primeiras semanas.<sup>60,61</sup> Em mulheres não tratadas, o risco de transmissão da infecção na gestação foi igual a 29% (IC95% 25-33), sendo de 6% com 13 semanas de gestação, 40% com 26 semanas e 72% com 36 semanas, aproximando-se de 100% próximo ao parto.<sup>62</sup> A detecção da infecção aguda na gestante<sup>44</sup> permite o tratamento precoce, resultando em menor risco de transmissão vertical e danos ao feto e recém-nascido.<sup>63,64</sup> Uma redução de seis vezes na taxa de transmissão materno-fetal foi evidenciada em um estudo austríaco ao comparar mulheres tratadas com mulheres sem tratamento durante a gestação.<sup>65</sup> Apesar de o tempo entre a infecção primária materna e a infecção fetal ser variável, o tratamento iniciado tão logo se identifique a soroconversão materna impediria os taquizoítos de cruzarem a placenta.<sup>66</sup> O efeito do tratamento pré-natal foi estudado pelo grupo SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis)<sup>67</sup>, que observou menor risco de transmissão materno-fetal diante de intervalos mais curtos (dentro de três semanas após a soroconversão) entre a infecção materna e o início do tratamento antiparasitário.

Para prevenir a transmissão e reduzir a morbidade da toxoplasmose congênita buscam-se estratégias a fim de se evitar as fontes de infecção, diagnosticar e tratar precocemente a infecção durante a gravidez impedindo a transmissão vertical. Além disso, fazem-se necessários o diagnóstico e tratamento precoce da infecção congênita no feto e na criança após o nascimento.

### **3.4 Manifestações clínicas**

A infecção pelo *T. gondii* apresenta-se como uma doença de amplo espectro clínico, variando de ausência de sinais ou sintomas até quadros graves.<sup>5</sup> A infecção adquirida, em crianças e adultos imunocompetentes, geralmente é assintomática e autolimitada.<sup>10</sup> Porém, a infecção materna na gestação expõe o feto ao risco da toxoplasmose congênita<sup>68</sup>, podendo ocasionar lesões oftalmológicas e/ou neurológicas importantes cujo desfecho pode ser a elevada morbidade ou o óbito.<sup>5</sup>

### **3.4.1 Manifestações clínicas na infecção adquirida**

Em pessoas imunocompetentes a infecção geralmente é assintomática, cursando com sintomas clínicos em apenas 10% dos casos.<sup>69,70</sup> Nestes últimos, a linfadenopatia aparece com frequência, sendo de localização cervical e occipital, além de dor de garganta, mialgia e febre baixa.<sup>5,71</sup> Hepatomegalia e aumento de aminotransferases surgem em uma proporção pequena de pacientes com infecção primária.<sup>70</sup>

Esse quadro, autolimitado, tem resolução dentro de algumas semanas ou meses<sup>71</sup> e, devido à ausência de manifestações clínicas na maioria das gestantes, pode passar despercebido, dificultando o diagnóstico. Em um estudo realizado com 131 gestantes infectadas durante a gestação, Boyer e colaboradores (2005)<sup>72</sup> observaram que apenas 48% das mães se recordaram de algum sintoma clínico que pudesse se associar a toxoplasmose. Esses dados reforçam a dificuldade do diagnóstico através apenas da sintomatologia clínica durante a gestação.

### **3.4.2 Manifestações clínicas na infecção congênita**

A toxoplasmose congênita pode causar um grande espectro de manifestações clínicas. Crianças infectadas podem nascer assintomáticas ou gravemente acometidas<sup>73</sup>, sendo a intensidade das manifestações clínicas relacionadas de maneira inversa com a idade gestacional da infecção materna, ou seja, infecção fetal no início da gravidez pode levar a aborto espontâneo ou dano cerebral grave ao passo que infecções fetais adquiridas no final da gestação geralmente são subclínicas.<sup>11,59,68</sup> Acredita-se que o prognóstico mais favorável da infecção fetal adquirida mais tardiamente na gestação seja resultado da maturação da resposta imune fetal ou devido ao efeito protetor de anticorpos adquiridos passivamente.<sup>62</sup>

A maioria das crianças infectadas não apresenta sinais ou sintomas evidentes no exame clínico habitual realizado ao nascimento, mas, se investigadas, apresentam alterações oculares e neurológicas, que podem comprometer seu desenvolvimento e qualidade de vida.<sup>74,75,76</sup> Mesmo as crianças assintomáticas ao nascimento podem desenvolver sequelas durante a infância ou vida adulta e o início do tratamento precoce, durante a vida fetal ou logo após o nascimento, está associado a melhor prognóstico.<sup>77</sup>

O tratamento intrauterino do feto está associado a menor ocorrência de comprometimento da criança<sup>63,78</sup>, podendo reduzir o risco de sequelas neurológicas graves em 75% dos casos.<sup>79</sup> Nos EUA, Olariu e colaboradores (2019)<sup>63</sup> evidenciaram menor frequência

de doença ocular ( $p=0,0003$ ) e hidrocefalia ( $p=0,0039$ ) em recém-nascidos de mães tratadas em comparação a mães não tratadas. Na França, observou-se redução de formas graves da toxoplasmose após o estabelecimento de programas de triagem pré-natal, pois a coleta da sorologia seriada permitiu o diagnóstico e tratamento precoce na gravidez.<sup>77,80</sup>

As manifestações clínicas encontradas na toxoplasmose congênita podem ser sistêmicas (hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia, icterícia e erupção cutânea)<sup>61</sup>, neurológicas (calcificações intracranianas, microcefalia, hidrocefalia, convulsões)<sup>5</sup>, oftalmológicas (retinocoroidite, vitreíte, catarata)<sup>61</sup> e/ou auditivas (perda auditiva neurossensorial).<sup>81</sup> Entretanto, nenhum desses sinais é patognomônico da toxoplasmose congênita, podendo decorrer de outras infecções congênicas: citomegalovirose, herpes simples, rubéola e sífilis.<sup>10</sup>

As alterações neurológicas caracterizam-se por lesões necróticas parenquimatosas multifocais e difusas que podem se transformar em calcificações e nódulos microgliais.<sup>59</sup> A hidrocefalia é facilmente visualizada aos exames de imagem, podendo ser decorrente da obstrução do archeduto de Sylvius, da perda do parênquima cerebral ou estar associada à má reabsorção do líquido provavelmente devido a um processo fibrótico. A implantação de um *shunt* para drenagem do líquido pode ser benéfica em alguns casos.<sup>61</sup> A incidência de lesões cerebrais é estimada em 30% após a infecção materna na 5ª semana de gestação, chegando a menos de 5% após a infecção no terceiro trimestre.<sup>67</sup> As lesões intracranianas detectadas ao nascimento foram associadas a distúrbios neurológicos graves em cerca de 30% dos casos<sup>79</sup>, além disso, representam um fator de risco para o desenvolvimento de retinocoroidite na infância.<sup>82</sup> Em crianças tratadas, as calcificações podem se resolver parcial ou completamente durante o primeiro ano de vida<sup>73</sup> e, se não tratadas, maiores são as chances de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, convulsões, microcefalia e perda visual.<sup>83</sup> Manifestações neurológicas são descritas em maior proporção nas Américas (19% na América do Norte e 53% na América do Sul) em comparação à Europa (9%) e essa diferença pode estar associada, em parte, ao exame de imagem escolhido para investigar as alterações neurológicas, o ultrassom transfontanela (USTF) na Europa e a tomografia computadorizada do crânio (TCC) nas Américas.<sup>67</sup> No Brasil, diversos estudos evidenciam o elevado acometimento neurológico (calcificações intracranianas e/ou hidrocefalia) decorrente da infecção congênita. Carvalheiro e colaboradores (2004)<sup>52</sup> descrevem a presença de alterações neurológicas em 31,5% (3/5) das crianças avaliadas, Soares et al. (2012)<sup>84</sup>, em 32,2% (10/31), Avelino et al. (2014)<sup>85</sup> em 31,5%

(51/162) e Lago et al. (2021)<sup>86</sup>, em 57,1% (44/77). Esses achados são divergentes dos encontrados em estudos franceses como o de Peyron et al. (2011)<sup>87</sup> e Foulon et al. (1999)<sup>88</sup>, que detectaram alterações neurológicas em 11,8% e 13% das crianças, respectivamente.

A retinocoroidite, lesão ocular mais encontrada na toxoplasmose congênita, decorre da inflamação e necrose dos tecidos da retina se estendendo até os plexos coroides<sup>59</sup>, podendo ser observada em qualquer época da infecção materna.<sup>89,90</sup> Outras anormalidades oculares associadas que contribuem para o prejuízo da função visual consistem em estrabismo, microftalmia, catarata, descolamento de retina, atrofia do nervo óptico, glaucoma<sup>91</sup>.

No Brasil, a incidência de lesões de retinocoroidite ao nascimento é aproximadamente cinco vezes maior em comparação a Europa. Além disso, as lesões tendem a serem maiores, mais numerosas e acometer a região da mácula nas crianças brasileiras.<sup>14</sup> A predominância de cepas não clonais e mais virulentas na América do Sul<sup>30,92,93</sup> tem sido associada à alta taxa e gravidade da doença ocular no Brasil.<sup>14</sup>

A lesão ocular pode recorrer na infância, puberdade ou na vida adulta, sendo desencadeada por fatores estressantes<sup>61</sup> ou desconhecidos e pode ocorrer em indivíduos tratados ou não<sup>94</sup>, porém é menos frequente em crianças tratadas durante o primeiro ano de vida.<sup>61</sup> Gilbert e colaboradores (2008)<sup>14</sup> referem o desenvolvimento da retinocoroidite e a recidiva em idade mais precoce no Brasil. Aos 4 anos de idade, a probabilidade de aparecimento de uma segunda lesão era de 43% em crianças brasileiras e de 29%, em europeias.

A perda auditiva tem sido relatada em aproximadamente 20% dos casos de toxoplasmose congênita, principalmente em crianças não tratadas ou tratadas inadequadamente.<sup>95</sup> Em revisão sistemática, Brown e colaboradores (2009)<sup>81</sup> relataram menor prevalência de perda auditiva neurosensorial associada ao início do tratamento pós-natal antes de 2,5 meses idade e duração de pelo menos um ano.

A evolução da toxoplasmose congênita é imprevisível e marcada pelo risco de lesões retinianas de início tardio e recidivas que podem ocorrer anos após o nascimento, associando-se a baixa acuidade visual se houver acometimento macular.<sup>59,96</sup> As sequelas em longo prazo incluem além do comprometimento visual, o auditivo e o atraso psicomotor que podem impactar na qualidade de vida de crianças infectadas congenitamente.<sup>12,76</sup>

### **3.5. Diagnóstico da toxoplasmose**

O diagnóstico da toxoplasmose na gestante e no recém-nascido é dificultado pela ausência de manifestações clínicas na maioria dos casos, sendo necessária a utilização de exames complementares. Diversos testes sorológicos contribuem com o diagnóstico, porém a identificação dos anticorpos específicos IgM, IgA, IgG e o teste de avidéz de IgG consistem na propedêutica mais utilizada. Os anticorpos da classe IgM apresentam-se positivos no soro da gestante de 5 a 14 dias após a infecção, atingem níveis elevados em um mês e podem permanecer positivos por 18 meses ou mais.<sup>97</sup> Os anticorpos da classe IgA geralmente são detectados após 14 dias da infecção permanecendo reagentes por 3 a 6 meses.<sup>5</sup> Por persistirem reagentes por muitos meses sua identificação não contribui para o diagnóstico da infecção aguda materna.<sup>98</sup> Os anticorpos IgM e IgA contribuem para a identificação da infecção congênita uma vez que não atravessam a placenta e, portanto, são produzidos pela própria criança.<sup>32</sup> Os anticorpos IgG são detectáveis entre 2 a 4 semanas após a infecção, atingem um pico após 2 ou 3 meses permanecendo reagentes pelo resto da vida.<sup>5</sup> Esses anticorpos atravessam a barreira placentária e podem estar presentes em recém-nascidos infectados ou não.

A detecção desses anticorpos pode ser realizada por meio de testes enzimáticos, como o *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), o *Microparticle Enzyme Immunoassay* (MEIA) e o *Enzyme-Linked Fluorescent Assay* (ELFA). Esses testes são mais sensíveis e capazes de identificar a presença de IgM residual diferentemente da imunofluorescência indireta (IFI) que apresenta pouca sensibilidade na diferenciação da infecção aguda e da presença de anticorpos persistentes após a infecção aguda. Os testes quimioluminescentes também apresentam alta sensibilidade, sendo capazes de detectar a IgM residual. O *Immunosorbent Agglutination Assay* (ISAGA) é um teste com maior sensibilidade quando comparado a imunofluorescência indireta e aos ensaios imunoenzimáticos para diagnóstico de infecção aguda.<sup>99</sup> O IgM-ISAGA, devido a sua alta sensibilidade e especificidade<sup>10</sup> é considerado exame padrão ouro, porém disponibilizado apenas em serviços de referência fora do Brasil.<sup>32</sup>

Os kits disponíveis para realização dos testes de triagem variam em relação as suas características e qualidade, apresentando limitações quanto ao desempenho. Dessa maneira, alerta-se para a impossibilidade de comparações entre resultados de exames realizados por diferentes kits ou laboratórios e ressalta-se a importância de um laboratório de referência para confirmação dos resultados atípicos.<sup>5</sup>

### 3.5.1 Diagnóstico da toxoplasmose na gestação

Como a maioria das mulheres infectadas durante a gestação apresenta uma infecção subclínica, que frequentemente não é suspeitada<sup>5,100</sup>, o diagnóstico na gestante irá ocorrer através da coleta de exames sorológicos.

Apesar da benignidade dos sintomas e do curso clínico autolimitado há um risco de transmissão do parasito para o feto em cerca de 29% a 40%<sup>62,71</sup>, o que pode ocasionar sequelas graves à criança. É importante a identificação das gestantes infectadas e a determinação do momento em que a infecção materna foi adquirida para que a intervenção ocorra de forma precoce, reduzindo as complicações para o feto e recém-nascido.

A infecção pelo *T. gondii* pode ser diagnosticada diretamente pela detecção do DNA do parasito e indiretamente através da pesquisa de anticorpos específicos.<sup>10</sup> Os métodos sorológicos são os mais utilizados, tendo em vista que após a infecção aguda, devido à rápida formação de cistos teciduais, tem-se limitação na detecção direta do parasito e seus ácidos nucleicos.<sup>5</sup> A detecção de anticorpos específicos (IgM, IgG e avidéz de IgG) permite identificar as mães suscetíveis e as mães que já foram expostas ao *T. gondii*.

O diagnóstico da infecção materna primária pode ser feito por meio da evidência de soroconversão<sup>71</sup>, ou seja, de exame previamente negativo que se torna positivo.<sup>38</sup> Diante de uma gestante com apenas IgM positivo, a repetição da sorologia em duas a quatro semanas possibilita a diferenciação de uma infecção muito precoce (esperado que nesse intervalo a IgG se torne positiva) ou somente a presença de um IgM falso positivo.<sup>5</sup>

Na presença de IgM e IgG positivas a realização da avidéz de IgG pode ser uma estratégia para distinguir infecção crônica de uma infecção aguda. Esse método depende do aumento progressivo da afinidade do anticorpo ao antígeno durante o curso da imunidade natural da doença. Uma alta avidéz pode excluir uma infecção adquirida nos 4 meses anteriores e, quando o teste for realizado no primeiro trimestre de gestação, permite excluir uma infecção adquirida naquela gestação.<sup>89</sup>

Se a sorologia materna (IgM e IgG) for negativa a gestante é considerada suscetível e deve ser informada sobre as medidas preventivas contra a infecção pelo parasito, além de ser submetida ao acompanhamento sorológico<sup>46</sup>, de preferência em intervalos mensais permitindo o diagnóstico rápido e o início do tratamento adequado até 3 semanas após a infecção materna.<sup>11,65-68</sup>

### 3.5.2 Diagnóstico da toxoplasmose no feto e no recém-nascido

Diante de uma infecção materna adquirida durante a gestação, ou altamente suspeita, a vigilância por ultrassonografia deve ser realizada mensalmente com a finalidade de monitoramento do desenvolvimento fetal.<sup>89</sup> No entanto, as alterações ultrassonográficas podem aparecer em semanas ou meses após a infecção materna<sup>11</sup> e, por serem geralmente tardias<sup>82</sup>, não devem ser esperadas para a indicação terapêutica. Esse exame pode detectar alterações do sistema nervoso central<sup>101</sup>, aumento da espessura da placenta, hepatomegalia e ascite.<sup>102</sup> A presença de alteração neurológica pode estar associada a maior risco de lesões oculares<sup>82</sup>, entretanto a ultrassonografia não possibilita o diagnóstico da retinocoroidite.<sup>101</sup>

A detecção do DNA do parasita, realizada através da reação em cadeia de polimerase (PCR) em fluidos corpóreos, principalmente em amostras de líquido amniótico, contribui para o diagnóstico da infecção fetal, porém é um método de alto custo, com baixa disponibilidade e não é isento de riscos.<sup>103</sup> Essa técnica é indicada para mulheres que apresentaram soroconversão durante a gravidez ou nas gestantes cujo feto apresenta alterações ultrassonográficas sugestivas de toxoplasmose congênita. Recomenda-se a amniocentese após a 18ª semana de gestação e no mínimo 4 semanas após a data estimada da infecção para diminuir o risco de resultado falso negativo devido ao atraso na passagem transplacentária do parasito.<sup>5,11</sup> A especificidade do teste se aproxima de 100%<sup>72</sup> enquanto a sensibilidade é de 91%<sup>62</sup> podendo variar de acordo com a idade gestacional em que a infecção foi adquirida, uso prévio da terapêutica específica e armazenamento inadequado da amostra.<sup>104</sup> Dessa forma, uma amniocentese negativa não descarta a infecção congênita.<sup>62</sup>

Sabendo que a maioria das crianças infectadas não apresenta sinais ou sintomas evidentes no exame clínico habitual ao nascimento, diante da suspeita de infecção congênita preconiza-se a realização de exames complementares, como exame oftalmológico e de neuroimagem, avaliação audiológica e neurológica<sup>89</sup> e coleta de testes sorológicos.<sup>12</sup>

Para a confirmação da infecção congênita busca-se a presença dos anticorpos anti- *T. gondii* das classes IgM, IgA e IgG. Como abordado mais acima, os anticorpos IgM e IgA representam a fase aguda da doença e são muito úteis para o diagnóstico da infecção congênita porque não cruzam a barreira placentária, ao passo que os anticorpos IgG não são marcadores confiáveis de infecção congênita, pois são transferidos da mãe para o filho através da placenta e serão observados nos filhos de mães com anticorpos IgG positivos, mesmo quando não infectados.<sup>77</sup>



A avaliação sorológica da criança deve ser realizada precocemente após o nascimento, pois se observa redução da sensibilidade do teste IgM com a idade.<sup>73,105</sup> Entretanto, resultados de IgM ou IgA positivos nos primeiros dias após o nascimento devem ser repetidos após 5 a 10 dias de vida para confirmação do diagnóstico, pois eventualmente pode ocorrer alguma transferência de anticorpo materno para a criança no momento do parto. A sensibilidade dos testes depende da técnica utilizada, variando de 44 a 81% para os testes de ELISA IgM ou ensaios similares, e 52 a 92,7% para os testes de ELISA IgA. A dosagem simultânea de anticorpos IgM e IgA aumenta a sensibilidade diagnóstica para cerca de 73%. Laboratórios de referência, na Europa e EUA, utilizam o IgM-ISAGA em crianças menores de seis meses, devido sua elevada sensibilidade.<sup>44</sup>

Nos primeiros seis meses de vida, a presença dos anticorpos anti- *T.gondii* IgM e/ou IgA no soro confirma o diagnóstico da infecção congênita<sup>11,89</sup>, entretanto, alguns fatores são capazes de reduzir a sensibilidade diagnóstica, como a infecção fetal no início da gestação (a criança pode não apresentar IgM ou IgA ao nascimento) e o tratamento materno durante a gravidez.<sup>44,73,106</sup>

Os anticorpos IgM específicos podem ser sintetizados pelo feto a partir da 12<sup>a</sup> semana e detectados no sangue fetal a partir da 18<sup>a</sup> semana, mas a síntese pode não começar até a 22<sup>a</sup> semana de gestação, resultando em falha na detecção dos anticorpos no período neonatal quando a infecção fetal ocorreu na primeira metade da gravidez.<sup>88,107</sup> Outra explicação para resultados falso-negativos de IgM nas infecções fetais ocorridas no início da gravidez seria a curta duração da resposta imune fetal.<sup>108</sup> Resultados negativos de IgG, IgM e IgA logo após o nascimento também podem ser encontrados, mesmo na presença de infecção congênita. Isso se deve à ausência de tempo hábil tanto para a transferência transplacentária dos anticorpos maternos, quanto para a produção de anticorpos pelo feto.<sup>77</sup> O tratamento antiparasitário durante a gestação também interfere na positividade dos anticorpos, pois pode retardar ou interromper a resposta imunológica do feto, reduzindo a sensibilidade diagnóstica.<sup>63,109</sup> Na ausência de detecção de IgM e/ou IgA ao nascimento, deve-se seguir o comportamento do anticorpo IgG, ao longo dos primeiros meses de vida.<sup>106</sup> Na criança não infectada, geralmente os anticorpos maternos são completamente depurados antes dos 10 meses de vida, indicando a ausência de síntese própria. Nesse caso, a toxoplasmose congênita pode ser descartada desde que a criança não esteja em uso de tratamento anti-*T. gondii*.<sup>77</sup> A persistência de anticorpos

IgG na criança no final do primeiro ano de vida indica a infecção congênita e é considerada o padrão ouro para a definição do diagnóstico.<sup>71</sup>

A comparação entre os índices de anticorpos IgG em amostras da mãe e filho, colhidas simultaneamente após o nascimento, poderia contribuir para o diagnóstico da toxoplasmose congênita nos casos em que os anticorpos IgM e IgA estão ausentes. Essa comparação dos títulos é citada na diretriz da Academia Americana de Pediatria (AAP) que admite o acompanhamento sem início do tratamento nas crianças completamente assintomáticas, com baixo risco de infecção, e isso incluiria a presença de anticorpos IgG menores que o materno.<sup>32</sup> Rodrigues e colaboradores (2014)<sup>110</sup>, dentre os parâmetros diagnósticos da doença, consideraram a presença de anticorpos IgG do recém-nascido, em índices 4 vezes maiores que o materno, como indicativo de toxoplasmose congênita. Porém esse achado como única evidência de infecção congênita deve ser analisado com cautela, pois crianças não infectadas podem apresentar índices superiores ao materno.<sup>77</sup> Lago e colaboradores (2004)<sup>111</sup> analisaram a sorologia pareada de um grupo de crianças não infectadas e suas respectivas mães e evidenciaram que metade (26/52) das crianças apresentavam anticorpos IgG em títulos maiores que o materno demonstrando ser a transferência transplacentária de IgG um processo ativo e dependente dos níveis de anticorpos maternos. Como a IgG (total e específica) materna atravessa a barreira placentária a partir da 13ª semana da gestação e sua quantidade aumenta progressivamente até o terceiro trimestre, pode-se ao nascimento observar a IgG do neonato em valores similares ao materno na imensa maioria dos casos, ou até mesmo em valores superiores.<sup>112</sup>

O rebote sorológico é definido como um aumento de pelo menos quatro vezes nos títulos de anticorpos após a descontinuação do tratamento antiparasitário. Na maioria dos casos não há evidência de sinais clínicos, fato que descarta a necessidade de retorno do tratamento.<sup>113</sup> Os mecanismos associados a esse evento ainda são incertos, mas alguns autores atribuem à reativação do parasito<sup>114-116</sup>; re-expressão do antígeno do toxoplasma<sup>113</sup> ou ao atraso na resposta imune específica.<sup>113,117,118</sup> Fortier e colaboradores (1997)<sup>114</sup> demonstraram que os rebotes envolvendo apenas os anticorpos IgG são mais frequentes que o aparecimento secundário de IgM e IgA.

Outros métodos diagnósticos podem ser úteis no diagnóstico neonatal, como a detecção do DNA do parasito em sangue ou líquido cefalorraquidiano<sup>73</sup> e a comparação dos perfis de IgG anti-*T.gondii* da mãe e do RN por Immunoblotting<sup>119</sup>, mas são de difícil acesso

no sistema público de saúde. A análise do perfil de imunoglobulinas IgG da mãe e criança utilizando a técnica de Western blot permite identificar bandas de IgG na criança contra antígenos do *T. gondii* não reconhecidos pela mãe. É um método com alta especificidade e razoável sensibilidade (97,4% e 73,5%, respectivamente)<sup>120</sup> que favorece a identificação precoce da criança infectada.<sup>119</sup> A pesquisa do DNA do parasito, em materiais biológicos da criança, apresenta sensibilidade baixa (sangue periférico – 29%, líquido – 46%, urina – 50%), mas pode ser uma ferramenta útil nas crianças suspeitas da doença que não tiveram o diagnóstico prontamente confirmado pela sorologia.<sup>73</sup> Diferentemente dos testes sorológicos, a técnica molecular não depende da resposta imune do paciente.<sup>100</sup>

Como aproximadamente 30% dos recém-nascidos infectados não serão identificados através dos métodos laboratoriais de rotina disponíveis<sup>108</sup>, outros parâmetros precisam ser investigados.

A avaliação oftalmológica idealmente deve ser realizada através da oftalmoscopia indireta com a finalidade de detectar a retinocoroidite, além de determinar a presença de lesão cicatrizada ou em atividade e sua localização.<sup>5,59</sup> É essencial que essa avaliação seja realizada por especialistas com experiência em toxoplasmose congênita e no exame de recém-nascidos ou lactentes muito jovens<sup>12</sup>, pois isso favorece a identificação de lesões características e o diagnóstico precoce em casos duvidosos. Em estudo realizado em Minas Gerais, Vasconcelos-Santos e colaboradores (2009)<sup>74</sup> demonstraram que o exame oftalmológico foi decisivo em 15,7% dos recém-nascidos que apresentavam sorologia específica (IgM e IgA) negativa, possibilitando o diagnóstico precoce da infecção congênita nessas crianças. Além da identificação da retinocoroidite, a presença do estrabismo pode ser um sinal de alerta para o comprometimento ocular em crianças sem diagnóstico prévio da doença.<sup>86</sup>

As alterações neurológicas podem ser detectadas através da USTF ou da TCC. Na Europa preconiza-se a ultrassonografia, por ser menos invasiva, enquanto nas Américas, a TCC.<sup>67</sup> Alguns autores referem maior sensibilidade da tomografia na detecção de calcificações intracranianas<sup>5</sup>, porém, devido a maior carga de radiação, a USTF tem sido mais utilizada.<sup>121</sup> Olariu e colaboradores (2011)<sup>73</sup> observaram maior prevalência de calcificações intracranianas em crianças infectadas o que em parte pode ser decorrente da utilização da TCC, instituída na propedêutica neurológica desde 1981. Entretanto, outros estudos demonstraram boa correlação entre os dois métodos<sup>50</sup>, embora o USTF seja um exame que

depende da experiência do examinador. A ressonância nuclear magnética de crânio (RNM) pode ser uma alternativa, mas poucos estudos descrevem sua utilização.<sup>59</sup>

Na suspeita de toxoplasmose congênita a triagem para a perda auditiva deve ser realizada periodicamente durante o primeiro ano de vida. A avaliação pode ser feita através do teste de emissões otoacústicas (EOA) ou do potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE). Testes mais complexos podem ser necessários em caso de falha nos exames de triagem.<sup>12</sup> O diagnóstico e a intervenção precoce da perda auditiva neurossensorial previnem complicações relacionadas ao atraso da linguagem. Sua ocorrência, entretanto, é rara em crianças tratadas adequadamente.<sup>81</sup>

### **3.6 Tratamento da toxoplasmose**

O tratamento precoce durante a gestação e após o nascimento diminui a carga parasitária e, portanto, pode gerar resultados mais favoráveis prevenindo as sequelas da toxoplasmose congênita.

#### **3.6.1 Tratamento da gestante e do feto**

O tratamento da toxoplasmose aguda nas gestantes visa reduzir o risco de transmissão da infecção ao feto assim como os danos ao recém-nascido.<sup>92</sup>

A espiramicina e a associação de sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico compõem o arsenal terapêutico de escolha para tratamento da toxoplasmose na gestante. Outras drogas como clotrimazol, rifampicina, macrolídeos como azitromicina e clindamicina são descritas na literatura, porém ainda sem dados clínicos disponíveis que sustentem as recomendações.<sup>5</sup> Por ser uma droga parasitostática, a espiramicina apenas previne a transmissão da infecção para o feto, sendo indicada nos casos em que não há indícios de acometimento fetal. O seu uso é preconizado no primeiro trimestre de gestação devido aos efeitos teratogênicos da pirimetamina.<sup>59</sup> Nos casos em que há confirmação da infecção fetal, ou mesmo nas mães que não realizaram amniocentese, é fortemente recomendada a modificação do esquema terapêutico para sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico a partir de 18 semanas de gestação.<sup>32,92</sup> A limitada passagem transplacentária e a baixa concentração da espiramicina no cérebro fetal justifica a substituição do tratamento. O ácido folínico deve ser utilizado em associação como uma forma de prevenir os efeitos secundários hematológicos.<sup>9</sup>

A eficácia do tratamento pré-natal foi relatada por diversos estudos observacionais<sup>65,67,68</sup>, principalmente se iniciado nas quatro semanas após a infecção aguda materna. Olariu e colaboradores (2019)<sup>63</sup> avaliaram os achados clínicos e sorológicos de uma coorte de crianças com toxoplasmose congênita de mães tratadas e compararam com o estudo anterior cujas mães não haviam sido tratadas. Encontraram uma frequência significativamente menor de achados oculares e hidrocefalia em recém-nascidos de mães tratadas (62,5% e 38,5%, respectivamente) em comparação com o grupo de mães não tratadas (92,2% e 67,7%, respectivamente). Cortina-Borja e colaboradores (2010)<sup>79</sup> também evidenciaram benefícios com o tratamento pré-natal estimando redução do risco de sequelas neurológicas graves em 75% das crianças quando o tratamento durante a gestação foi realizado. No único ensaio clínico randomizado realizado até o momento, o ensaio multicêntrico francês, pode-se observar redução significativa ( $p=0,001$ ) de alterações cerebrais na ultrassonografia fetal no grupo randomizado para o esquema sulfadiazina-pirimetamina (nenhum feto apresentou alteração) comparado ao que recebeu espiramicina (seis fetos comprometidos).<sup>66</sup>

### 3.6.2 Tratamento do recém-nascido

O tratamento pós-natal da toxoplasmose congênita busca limitar o grau de acometimento da doença, atuando nas lesões agudas e/ou reduzindo as recorrências das lesões oftalmológicas que são comuns nos primeiros anos de vida devido à imaturidade da resposta imunológica da criança.<sup>5,122</sup> Os agentes antimicrobianos diminuem o crescimento dos taquizoítos de proliferação rápida e a destruição das diversas células do hospedeiro. É importante que seja iniciado o mais rápido possível, no primeiro ano de vida, para todas as apresentações clínicas da toxoplasmose congênita, incluindo as crianças assintomáticas.<sup>5</sup> Sabe-se que as infecções subclínicas não tratadas podem ocasionar prejuízos, sendo responsáveis por comprometimento cognitivo e doença ocular recorrente.<sup>61</sup>

O regime terapêutico mais utilizado é composto pela combinação da sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico.<sup>75,92</sup> A corticoterapia é administrada por um curto período nos casos de lesões oculares em atividade que ameacem o polo posterior (fóvea e nervo óptico) ou nos casos em que a proteína no líquido encontra-se acima de 1g/dl.<sup>61</sup>

Apesar de o tratamento estar associado a melhor prognóstico, pode ser responsável por efeitos adversos, principalmente associados à eritropoiese ineficaz. A pirimetamina apresenta efeitos mielossupressores e por esse motivo é recomendado o controle laboratorial rigoroso

para detecção de alterações hematológicas que requerem o aumento da dose do ácido fólico ou mesmo a suspensão temporária do tratamento.<sup>75</sup> Por ser um tratamento prolongado, que requer frequentes coletas de sangue para avaliação dos efeitos colaterais, é consenso que seja iniciado somente após o diagnóstico de toxoplasmose congênita estar comprovado. Além disso, quando a terapêutica é iniciada em crianças suspeitas ainda sem confirmação da doença, o diagnóstico sorológico pode ser retardado, através da diminuição dos anticorpos IgG anti-*T. gondii*, e o tratamento pode ser prolongado desnecessariamente.<sup>111</sup>

### **3.7 Programas de rastreamento**

A prevenção da toxoplasmose é realizada em três níveis: 1) orientação sobre fatores de risco para a infecção e monitoramento sorológico para identificar as gestantes em risco de adquirir a infecção (suscetíveis), com o objetivo de evitar a infecção na grávida; 2) identificar a infecção aguda na grávida, através do monitoramento sorológico, e iniciar o tratamento, se possível até 3 a 4 semanas após a infecção, com o objetivo de evitar a transmissão vertical; 3) diagnosticar e tratar o feto ou o recém-nascido infectado, o mais rapidamente possível, com o objetivo de reduzir o comprometimento da criança em decorrência da infecção congênita.<sup>9</sup>

Com isso, sintetizamos a prevenção da toxoplasmose congênita em três abordagens: 1) rastreio pré-concepcional, realizado em mulheres em idade fértil para identificar as que estão em risco de aquisição da infecção e as que já tiveram contato prévio com o parasito; 2) rastreio pré-natal para identificar as gestantes em risco de se infectar e aquelas com infecção aguda; e, 3) rastreio neonatal, usando o sangue periférico do recém-nascido em papel filtro, para identificar e tratar o mais precocemente possível os recém-nascidos infectados.<sup>123</sup>

Pesquisadores franceses avaliaram prospectivamente 165 gestantes com soroconversão para toxoplasmose e demonstraram que a investigação pré-natal identificou 75% das crianças com toxoplasmose congênita; a propedêutica neonatal (IgM e IgA), 88% e a combinação pré-natal e neonatal foi capaz de detectar 98% das crianças infectadas.<sup>124</sup> Esses achados evidenciam os benefícios de programas de rastreamento pré-natal e neonatal utilizados de forma complementar, facilitando a detecção das gestantes e neonatos infectados.

#### **3.7.1 Rastreamento pré-concepcional**

A maioria das infecções adquiridas se apresenta de maneira assintomática, sendo o diagnóstico realizado através de exames sorológicos. Idealmente, o rastreio para a

toxoplasmose deveria ser realizado no período pré-concepcional<sup>127</sup> e, diante de uma mulher suscetível seria preconizado o aconselhamento sobre as medidas para evitar a contaminação durante a gravidez.<sup>128</sup> No entanto, essa estratégia não é muito utilizada, sendo de difícil operacionalização. Logo, a pesquisa de anticorpos específicos é recomendada na primeira consulta de pré-natal.

### 3.7.2 Rastreamento pré-natal

O rastreamento pré-natal objetiva a instituição de medidas preventivas para mulheres suscetíveis, o diagnóstico e tratamento precoce diante da infecção aguda, reduzindo a transmissão vertical e danos fetais.<sup>77</sup>

Em países com alta incidência da doença, foram implantados programas de triagem pré-natal, como França e Áustria desde a década de 1980.<sup>11,125</sup> A partir de 1992, uma lei francesa tornou obrigatória a testagem mensal para toxoplasmose das gestantes suscetíveis e a justificativa para a repetição mensal é detectar e tratar precocemente a infecção, reduzindo a transmissão vertical e os danos fetais.<sup>60</sup> O programa de triagem pré-natal francês foi bem-sucedido, reduzindo a ocorrência da toxoplasmose congênita sendo considerado referência mundial nesse tipo de abordagem. Na Áustria, também se realiza a triagem pré-natal, mas os testes são realizados trimestralmente na gestante suscetível e, na presença de infecção aguda, o tratamento antiparasitário é iniciado.<sup>38,80</sup> Esse programa também foi bem-sucedido, mas já foram propostos ajustes para aproximar o programa austríaco do francês. Alemanha, Suíça, Itália e Bélgica também preconizam o rastreamento durante a gravidez, porém ele não abrange todo o território desses países.<sup>126</sup>

No Brasil, o rastreamento das gestantes é sugerido como política pública não obrigatória<sup>129</sup>, mas oferecido em diferentes regiões brasileiras, seguindo protocolos próprios. Os estados de Mato Grosso do Sul, São Paulo, Goiás, Minas Gerais e as cidades de Curitiba, Londrina e Porto Alegre desenvolvem ou já desenvolveram programas de rastreamento pré-natal.<sup>126</sup> Segundo o governo do estado de Mato Grosso do Sul, o programa de rastreamento para a toxoplasmose é realizado no início da gestação e, nas gestantes suscetíveis, a sorologia é repetida com 28 semanas.<sup>130</sup> Em São Paulo, o Manual Técnico do pré-natal e puerpério recomenda a triagem trimestral para todas as gestantes suscetíveis<sup>131</sup>, conduta também adotada pelo Programa de *Proteção a Gestante de Goiás*.<sup>132</sup> Através do Programa *Mães Curitibanas*<sup>133</sup> e do Programa de *Vigilância da Toxoplasmose Adquirida na Gestação e*

*Congênita*<sup>134</sup>, as cidades de Curitiba e Londrina oferecem a sorologia nos três trimestres gestacionais para as mães suscetíveis. O mesmo acontece no Programa *Porto Alegre Cuidando da Mãe e do Bebê*<sup>135</sup>, vigente em Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

O Programa de *Controle da Toxoplasmose Congênita de Minas Gerais*<sup>136</sup> (PCTC-MG), sob gestão da Secretaria Estadual de Saúde, entrou em vigor em fevereiro de 2013 realizando o rastreamento pré-natal das gestantes usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS). A recomendação consistia na coleta da primeira sorologia preferencialmente até 12 semanas de gestação e a repetição trimestral nas soronegativas. Crianças cujas mães permaneciam suscetíveis no último exame realizado no pré-natal ou que apresentavam IgM positivo durante a gestação realizavam a pesquisa de IgM anti-*T. gondii* na mesma amostra colhida para a triagem neonatal. O programa permaneceu vigente durante 5 anos.

Os custos para a implantação do rastreamento pré-natal são maiores em regiões onde a prevalência da doença é menor e isso se deve ao maior número de gestantes soronegativas que precisam ser submetidas a repetidas sorologias.<sup>126</sup> No Brasil, onde a infecção congênita é prevalente e com manifestações clínicas graves, programas de rastreamento pré-natal são úteis e recomendados.

### **3.7.3 Rastreamento neonatal**

Os programas de triagem neonatal são baseados na detecção de IgM anti-*T gondii* em amostras de sangue seco transportados em PF. Representa um método barato e de fácil execução, sendo de grande utilidade na identificação da infecção congênita subclínica, principalmente em regiões com baixa prevalência de toxoplasmose ou com grandes extensões territoriais e diversidade socioeconômica, que leva a adesão variável das gestantes aos cuidados de pré-natal.<sup>48,74,78,121</sup>

A triagem neonatal foi adotada em países ou regiões com baixa prevalência de toxoplasmose congênita, como Polônia<sup>123</sup>, Dinamarca<sup>137</sup>, Suécia<sup>34</sup> e Nova Inglaterra.<sup>138</sup> O programa dinamarquês iniciou em 1999 e os resultados dos primeiros quatro anos do programa foram avaliados por pesquisadores que detectaram uma prevalência de 2,1 infectados para 10.0000 nascidos vivos e apenas 2 casos haviam sido detectados fora da triagem neonatal.<sup>121</sup> Como apenas 25,5% (12/47) das crianças apresentavam sinais clínicos ao nascimento, o rastreamento pós-natal foi considerado viável, porém pela escassez de evidências quanto ao benefício do tratamento, foi encerrado em 2007.<sup>139</sup> Na Nova Inglaterra,



o rastreamento se mostrou viável em situação de baixo risco da doença, identificando crianças com infecção subclínica e permitindo tratamento precoce com diminuição das sequelas em longo prazo.<sup>138</sup> Consiste em uma estratégia complementar ao diagnóstico pré-natal, principalmente nos casos em que as mulheres não realizam o pré-natal de forma regular ou quando a soroconversão ocorre próxima ao parto (após a realização da última sorologia).<sup>89</sup>

O Brasil tem várias experiências com a triagem neonatal para toxoplasmose congênita utilizando amostras de sangue em PF. A estratégia se mostra exequível e permite o diagnóstico e tratamento precoces das crianças.<sup>126</sup> Diversos estudos brasileiros sugeriram a inclusão da triagem da toxoplasmose congênita no teste do pezinho complementando a triagem materna.<sup>49,50,52,140</sup> Neto e colaboradores (2000)<sup>141</sup> avaliaram, prospectivamente, por três anos o programa piloto de triagem neonatal implantado no Rio Grande do Sul encontrando alta prevalência da infecção congênita. Apesar de a eficácia do tratamento da toxoplasmose congênita em longo prazo não ter sido estabelecida naquele estudo, a triagem neonatal foi considerada como alternativa a nenhuma triagem. Em 2004, os mesmos autores realizaram um novo estudo de triagem neonatal e foi possível o diagnóstico de 195 crianças, sendo que a maioria permaneceu assintomática até os sete anos de idade (70,7%). O percentual de falso positivo foi de 0,16% e os autores destacam o melhor custo-benefício da detecção do IgM anti-*T. gondii* incluído nos programas de rastreamento já existentes no país.<sup>140</sup>

Lago e colaboradores (2007)<sup>50</sup>, por meio de um estudo prospectivo, identificaram a prevalência da toxoplasmose congênita em neonatos atendidos pelo sistema público de saúde de Porto Alegre (6/10.000 nascidos vivos) através da triagem neonatal para IgM específico e buscaram investigar se os casos identificados por essa estratégia poderiam ter sido identificados pelo rastreamento pré-natal. Observaram que o rastreamento neonatal foi capaz de identificar crianças infectadas não detectadas no pré-natal, principalmente quando a infecção materna foi adquirida e transmitida no final da gestação.

Em Belém, no estado do Pará, pesquisadores determinaram a incidência da toxoplasmose através de amostras rotineiramente coletadas para triagem neonatal e investigação de doenças genéticas e metabólicas. Foi detectado um caso infectado em 1.000 amostras de nascidos vivos. De acordo com a alta prevalência observada, argumentam pela inclusão dessa infecção no programa de triagem neonatal municipal, que é limitado ao diagnóstico de distúrbios metabólicos e genéticos.<sup>49</sup>

Em Minas Gerais, foi realizado inquérito sorológico entre 2006-2007 para avaliar a prevalência da toxoplasmose congênita, utilizando a triagem neonatal, sendo identificada elevada prevalência (1 infectado a cada 770 nascidos vivos) e grande morbidade, principalmente visual.<sup>74</sup>

Alguns estudos mostraram que a pesquisa de IgM em papel filtro é capaz de identificar mais de 75% dos recém-nascidos vivos de mães não tratadas, com baixas taxas de falso-positivo e falso-negativo.<sup>137</sup> Entretanto, para que a sensibilidade e especificidade sejam boas, é necessário que o teste usado para detecção da IgM específica seja adequado. Carvalheiro e colaboradores (2004)<sup>52</sup> encontraram alta taxa de falsos positivos (61,5%), possivelmente em decorrência do baixo ponto de corte utilizado para determinação da positividade.

## REFERÊNCIAS

1. Ferreira, UM. Parasitologia Contemporânea. Rio de Janeiro: Ed Guanabara Koogan 2017. P23-32.
2. Innes EA. A brief history and overview of *Toxoplasma gondii*. Zoonoses Public Health. 2010 Feb;57(1):1-7. doi: 10.1111/j.1863-2378.2009.01276.x. Epub 2009 Sep 10.
3. Dubey JP, Lago EG, Gennari SM, Su C, Jones JL. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. Parasitology 2012 Sep; 139 (11):1375-424.
4. Ferguson DJP. *Toxoplasma gondii*: 1908-2008, homage to Nicolle, Manceaux and Splendore. Mem. Inst. Oswaldo Cruz [online]. 2009, vol.104, n.2, pp.133-148. ISSN 1678-8060. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762009000200003>.
5. Remington JS, McLeod R, Wilson CB, Desmonts G. Toxoplasmosis. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 918-1041.
6. Sabin AB, Feldman HA 1948. Corantes como indicadores microquímicos de um novo fenômeno de imunidade que afeta um parasita protozoário (*Toxoplasma*). *Science* 108 : 660-663.
7. Khan A, Jordan C, Muccioli C, Vallochi AL, Rizzo LV, Belfort R Jr, et al. Genetic divergence of *Toxoplasma gondii* strains associated with ocular toxoplasmosis, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2006 Jun; 12 (6):942-9.
8. Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:267-99.

9. Mandelbrot L. Congenital toxoplasmosis: What is the evidence for chemoprophylaxis to prevent fetal infection? *Prenatal Diagnosis*. 2020 May;40:1693–1702.
10. Montoya JG, Rosso F. Diagnosis and management of toxoplasmosis. *Clin Perinatol* 2005 Sep; 32(3):705-26.
11. Peyron F, L'ollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F, et al. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens* 2019 Feb; 8(1):24.
12. Moncada PA, Montoya JG. Toxoplasmosis in the fetus and newborn: an update on prevalence, diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012 Jul;10(7):815-28.
13. McLeod R, Boyer KM, Lee D, Mui E, Wroblewski K, Karrison T, et al; Toxoplasmosis Study Group. Prematurity and severity are associated with *Toxoplasma gondii* alleles (NCCCTS, 1981-2009). *Clin Infect Dis* 2012 Jun; 54 (11):1595-605.
14. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, Bahia-Oliveira LM, Tan HK, Wallon M, et al; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008 Aug; 2 (8):e277.
15. Howe DK, Honoré S, Derouin F, Sibley LD. Determination of genotypes of *Toxoplasma gondii* strains isolated from patients with toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 1997 Jun;35(6):1411-4.
16. Ajzenberg D, Cogné N, Paris L, Bessièrès MH, Thulliez P, Filisetti D, et al. Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings. *J Infect Dis*. 2002 Sep; 186(5):684-9.
17. Lehmann T, Graham DH, Dahl ER, Bahia-Oliveira LM, Gennari SM, Dubey JP. Variation in the structure of *Toxoplasma gondii* and the roles of selfing, drift, and epistatic selection in maintaining linkage disequilibria. *Infect Genet Evol*. 2004 Jun; 4(2):107-14.
18. Dardé ML. Genetic analysis of the diversity in *Toxoplasma gondii*. *Ann Ist Super Sanita*. 2004;40(1):57-63.
19. Morisset S, Peyron F, Lobry JR, Garweg J, Ferrandiz J, Musset K, et al. Serotyping of *Toxoplasma gondii*: striking homogeneous pattern between symptomatic and asymptomatic infections within Europe and South America. *Microbes Infect*. 2008 Jun;10(7):742-7.
20. Ajzenberg D. Type I strains in human toxoplasmosis: myth or reality? *Future Microbiol*. 2010 Jun; 5(6):841-3.
21. Ajzenberg D. High burden of congenital toxoplasmosis in the United States: the strain hypothesis? *Clin Infect Dis*. 2012 Jun;54(11):1606-7.
22. Ajzenberg D. Unresolved questions about the most successful known parasite. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011 Feb;9(2):169-71.

23. Strang AGGF, Ferrari RG, do Rosário DK, Nishi L, Evangelista FF, Santana PL, et al. The congenital toxoplasmosis burden in Brazil: Systematic review and meta-analysis. *Acta Trop*. 2020 Nov; 211:105608.
24. Carneiro AC, Andrade GM, Costa JG, Pinheiro BV, Vasconcelos-Santos DV, Ferreira AM, et al. Genetic characterization of *Toxoplasma gondii* revealed highly diverse genotypes for isolates from newborns with congenital toxoplasmosis in southeastern Brazil. *J Clin Microbiol* 2013 Mar; 51 (3):901-7.
25. Pena HF, Gennari SM, Dubey JP, Su C. Population structure and mouse-virulence of *Toxoplasma gondii* in Brazil. *Int J Parasitol*. 2008 Apr;38(5):561-9.
26. Dardé ML. *Toxoplasma gondii*, “new” genotypes and virulence. *Parasite*. 2008 Oct; 15(3): 366-371.
27. Khan A, Taylor S, Ajuoka JW, Resenthak B, Sibley D. Selection at a single locus leads to widespread expansion of *Toxoplasma gondii* lineages that are virulent in mice. *PLOS Genetics*. 2009; (5):1-14.
28. Hosseini SA, Amouei A, Sharif M, Sarvi S, Galal L, Javidnia J, et al. Human toxoplasmosis: a systematic review for genetic diversity of *Toxoplasma gondii* in clinical samples. *Epidemiol Infect*. 2018 Nov; 147:1-9.
29. Shwab EK, Zhu XQ, Majumdar D, Pena HF, Gennari SM, Dubey JP, et al. Geographical patterns of *Toxoplasma gondii* genetic diversity revealed by multilocus PCR-RFLP genotyping. *Parasitology*. 2014 Apr; 141(4):453-61.
30. Delhaes L, Ajzenberg D, Sicot B, Bourgeot P, Dardé ML, Dei-Cas E, et al. Severe congenital toxoplasmosis due to a *Toxoplasma gondii* strain with an atypical genotype: case report and review. *Prenat Diagn* 2010 Sep; 30 (9):902-5.
31. Xiao J, Yolken RH. Strain hypothesis of *Toxoplasma gondii* infection on the outcome of human diseases. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015 Apr; 213(4):828-45. doi: 10.1111/apha.12458. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25600911.
32. Maldonado YA, Read JS. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics*. 2017; 139,2.
33. Pappas G, Roussos N, Falagas ME. Toxoplasmosis snapshots: global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol*. 2009 Oct; 39(12):1385-94.
34. Evengård B, Petersson K, Engman ML, Wiklund S, Ivarsson SA, Teär-Fahnehjelm K, et al. Low incidence of toxoplasma infection during pregnancy and in newborns in Sweden. *Epidemiol Infect* 2001 Aug; 127(1):121-7.

35. Jenum PA, Kapperud G, Stray-Pedersen B, Melby KK, Eskuld A. Prevalence of *Toxoplasma gondii*-specific immunoglobulin G antibodies among pregnant women in Norway. *Epidemiol Infect.* 1998 Feb; 120(1): 87-92.
36. El Bissati K, Levigne P, Lykins J, Adlaoui EB, Barkat A, Berraho A, Laboudi M, El Mansouri B, Ibrahim A, Rhajaoui M, Quinn F, Murugesan M, Seghrouchni F, Gómez-Marín JE, Peyron F, McLeod R. Global initiative for congenital toxoplasmosis: an observational and international comparative clinical analysis. *Emerg Microbes Infect.* 2018 Sep 27;7(1):165.
37. Petersen E. Toxoplasmosis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007 Jun; 12(3):214-23.
38. Cortes JA, Gómez JE, Silva PI, Arévalo L, Rodríguez IA, Álvarez MI, et al. Clinical practice guideline. Integral Care Guidelines for the prevention, early detection and treatment of pregnancy, childbirth and puerperium complications: Section on toxoplasmosis in pregnancy. *Infectio Revista de La Asociación Colombiana de Infectología.* 2017; 21(2):102-116.
39. Jones JL, Dubey JP. Waterborne toxoplasmosis--recent developments. *Exp Parasitol.* 2010 Jan; 124(1):10-25
40. Bahia-Oliveira LMG, Abreu AMW, Azevedo-Silva J, Oréfice F. 2001. Toxoplasmosis in southeastern Brazil: an alarming situation of highly endemic acquired and congenital infection. *Int J Parasitol.* 2001; 32:133-137
41. Ekman CCJ. Influência da forma infectante do *Toxoplasma gondii* na doença aguda humana: revisão sistemática de surtos epidêmicos. São Paulo. Dissertação [Mestrado em Doenças Tropicais e Saúde Internacional] - Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo; 2012.
42. Santana SS, Gebrim LC, Carvalho FR, Barros HS, Barros PC, Pajuaba ACAM, et al. Cp5A Protein from *Toxoplasma gondii* as a Serological Marker of Oocyst-driven Infections in Humans and Domestic Animals. *Frontiers in Microbiology.* 2015 Nov; 6:1305. doi:10.3389/fmicb.2015.01305.
43. Torgerson PR, Mastroiacovo P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 2013 Jul; 91(7):501-8.
44. Pomares C, Montoya JG. Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2016 Oct; 54 (10):2448-54.
45. Fonseca ZC, Rodrigues IMX, Melo NCE, Avelar JB, Castro AM, Avelino MM. IgG Avidity Test in Congenital Toxoplasmosis Diagnoses in Newborns. *Pathogens.* 2017 Jun 18;6(2):26.
46. Villard O, Cimon B, L'Ollivier C, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, Houze S, Paris L, Pelloux H, Villena I, Candolfi E. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection: Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016 Jan;84(1):22-33.

47. Neto EC, Amorim F, Lago EG. Estimation of the regional distribution of congenital toxoplasmosis in Brazil from the results of neonatal screening. *Sci Med*. 2012; 20(1):64-70.
48. Carellos EVM, de Andrade GMQ, Vasconcelos-Santos DV, Januário JN, Romanelli RMC, et al. Adverse Socioeconomic Conditions and Oocyst Related Factors Are Associated with Congenital Toxoplasmosis in a Population-Based Study in Minas Gerais, Brazil. *PLoS ONE* 2014; 9(2): e88588. doi:10.1371/ journal.pone.0088588.
49. Bichara CNC, Canto GAC, Tostes CL, Freitas JJS, do Caromo EL, Póvoa MM, et al. Incidence of congenital toxoplasmosis in the city of Belém, state of Pará, northern Brazil, determined by a neonatal screening program: preliminary results. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* Fev 2012; 45(1):122-4.
50. Lago EG, Neto EC, Melamed J, Rucks AP, Presotto C, Coelho JC, et al. Congenital toxoplasmosis: late pregnancy infections detected by neonatal screening and maternal serological testing at delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007 Nov; 21(6):525-31.
51. Inagaki ADM, Carneiro CG, Cipolotti R, Gurgel RQ, Rocha DA, Pinheiro KS, et al. Birth prevalence and characteristics of congenital toxoplasmosis in Sergipe, North-east Brazil. *Tropical Medicine and International Health*. 2012 Nov; 17 (11): 1349–1355. doi:10.1111/j.1365-3156.2012.03079.x.
52. Carneiro CG, Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, De Souza CB, Maciel LM. Incidence of congenital toxoplasmosis estimated by neonatal screening: relevance of diagnostic confirmation in asymptomatic newborn infants. *Epidemiol Infect* 2005 Jun; 133(3):485-91.
53. Elsheikha HM. Congenital toxoplasmosis: priorities for further health promotion action. *Public Health*. 2008 Apr;122(4):335-53.
54. Boyer K, Hill D, Mui E, Wroblewski K, Karrison T, Dubey JP, et al; Grupo de estudo de toxoplasmose. A ingestão não reconhecida de oocistos de *Toxoplasma gondii* leva à toxoplasmose congênita e causa epidemias na América do Norte. *Clin Infect Dis*. Dezembro de 2011; 53 (11): 1081-9.
55. Jones JL, Mucciolo C, Junior BR, Holland GN, Roberts JM, Silveira C. Recently Acquired *Toxoplasma gondii* Infection, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2006 Apr; 12 (4): 582-587.
56. Spalding SM, Amendoeira MRR, Ribeiro LC, Silveira C, Garcia AP, Camillo-Coura C. Estudo prospectivo de gestantes e seus bebês com risco de transmissão de toxoplasmose congênita em município do Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop*. Jul-Aug 2003; 36 (4): 483-491.
57. Andrade GMQ, Vasconcelos-Santos DV, Carellos EVM, Romanelli RMC, Vitor RWA, Carneiro ACAV, et al. Congenital toxoplasmosis from a chronically infected woman with reactivation of retinochoroiditis during pregnancy. *J Pediatr*. Fev 2010; 86(1): 85-88.
58. Elbez-Rubinstein A, Ajzenberg D, Dardé ML, Cohen R, Dumètre A, Yera H, Gondon E, Janaud JC, Thulliez P. Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy: case

- report, strain characterization, experimental model of reinfection, and review. *J Infect Dis.* 2009 Jan 15;199(2):280-5.
59. Kieffer F, Wallon M. Congenital toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol.* 2013; 112:1099-101. doi: 10.1016 / B978-0-444-52910-7.00028-3.
  60. Gilbert RE, Peckham CS. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? *J Med Screen.* 2002; 9 (3):135-41.
  61. McLeod R, Lykins J, Noble AG, Rabiah P, Swisher CN, Heydemann PT, et al. Management of Congenital Toxoplasmosis. *Curr Pediatr Rep.* 2014; 2: 166-194.
  62. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet.* 1999 May; 353(9167):1829-33.
  63. Olariu TR, Press C, Talucod J, Olson K, Montoya JG. Congenital toxoplasmosis in the United States: clinical and serologic findings in infants born to mothers treated during pregnancy. *Parasite.* 2019; 26:13. doi: 10.1051 / parasita / 2019013. Epub 2019, 6 de março.
  64. Wallon M, Peyron F. Effect of Antenatal Treatment on the Severity of Congenital Toxoplasmosis. *Clin Infect Dis.* 2016 Mar 15;62(6):811-2.
  65. Prusa AR, Kasper DC, Pollak A, Gleiss A, Waldhoer T, Hayde M. The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992-2008. *Clinical Infectious Disease* 2015; 60(2), e4–e10. doi:10.1093/cid/ciu724.
  66. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, Laurichesse-Delmas H, Winer N, Mesnard L, et al; TOXOGEST Study Group. Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Oct; 219(4):386.e1-386.e9.
  67. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet.* 2007 Jan;369(9556):115-22.
  68. Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz M, Kopp CB, et al. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis.* 2013 May; 56(9):1223-31.
  69. Anand R, Jones CW, Ricks JH, Sofarelli TA, Hale DC. Acute primary toxoplasmosis in travelers returning from endemic countries. *J Travel Med.* 2012 Jan-Feb;19(1):57-60.
  70. Abhilash KP, Roshine MK, Vandana K, Varghese GM. A probable case of acquired toxoplasmosis presenting as pyrexia of unknown origin in an immunocompetent individual. *Int J Infect Dis.* 2013 Nov;17(11):e1067-8.

71. Lebech M, Joynson DH, Seitz HM, Thulliez P, Gilbert RE, Dutton GN, et al. Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. *European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996 Oct; 15 (10):799-805.
72. Boyer KM, Holfels E, Roizen N, Swisher C, Mack D, Remington J, Withers S, Meier P, McLeod R; Toxoplasmosis Study Group. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Feb;192(2):564-71.
73. Olariu TR, Remington JS, McLeod R, Alam A, Montoya JG. Severe congenital toxoplasmosis in the United States: clinical and serologic findings in untreated infants. *Pediatr Infect Dis J* 2011 Dec; 30 (12):1056-61.
74. Vasconcelos-Santos DV, Azevedo DOM, Campos WR, Oréfice F, Queiroz-Andrade GM, Carellos EVM, et al; UFMG Congenital Toxoplasmosis Brazilian Group. Congenital toxoplasmosis in southeastern Brazil: results of early ophthalmologic examination of a large cohort of neonates. *Ophthalmology* 2009 Nov; 116 (11):2199-205.
75. Carellos EVM, de Andrade JQ, Romanelli RMC, Tibúrcio JD, Januário JN, Vasconcelos-Santos DV, et al; UFMG Congenital Toxoplasmosis Brazilian Group (UFMG-CTBG). High Frequency of Bone Marrow Depression During Congenital Toxoplasmosis Therapy in a Cohort of Children Identified by Neonatal Screening in Minas Gerais, Brazil. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Dec; 36(12):1169-1176.
76. Brandão AO, Vasconcelos GC, Tiburcio JD, Rossi LDF, Andrade, GMQ. Avaliação da funcionalidade em crianças de 4-6 anos apresentando toxoplasmose congênita e retinocoroidite. *Cad. Bras. Ter. Ocup.* 2019 Jan/Mar; 27 (1): 45-53.
77. Peyron F, Wallon M, Kieffer F, Garweg J. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, ed. *Toxoplasmosis. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 949–1042.
78. Gómez-Marin JE, de-la-Torre A, Angel-Muller E, Rubio J, Arenas J, Osorio E, et al. First Colombian multicentric newborn screening for congenital toxoplasmosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011; 5(5):e1195. doi: 10.1371/journal.pntd.0001195. Epub 2011 May 31. PMID: 21655304; PMCID: PMC3104965.
79. Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, Malm G, Salt A, Freeman K, Petersen E, Gilbert RE; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med.* 2010 Oct 12;7(10):e1000351.
80. Villena I, Ancelle T, Delmas C, Garcia P, Brézin AP, Thulliez P *et al.* Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system. *Surveill Outbreak Rep* 2010;15:1-6.



81. Brown ED, Chau JK, Atashband S, Westerberg BD, Kozak FK. A systematic review of neonatal toxoplasmosis exposure and sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009 May; 73(5):707-11. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.01.012. Epub 2009 Feb 11. PMID: 19215990.
82. Dhombres F, Friszer S, Maurice P, Gonzales M, Kieffer F, Garel C, et al. Prognosis of Fetal Parenchymal Cerebral Lesions without Ventriculomegaly in Congenital Toxoplasmosis Infection. *Fetal Diagn Ther*. 2017; 41(1):8-14.
83. McLeod R, Kieffer F, Sautter M, Hosten T, Pelloux H. Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 Mar;104(2):320-44.
84. Soares JA, Carvalho SF, Caldeira AP: Profile of pregnant women and children treated at a reference center for congenital toxoplasmosis in the northern state of Minas Gerais, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012, 45(1):55–59.
85. Avelino MM, Amaral WN, Rodrigues IM, Rassi AR, Gomes MB, Costa TL, Castro AM. Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. *BMC Infect Dis*. 2014 Jan;14:33.
86. Lago EG, Endres MM, Scheeren MFC, Fiori HH. Ocular Outcome of Brazilian Patients with Congenital Toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J* 2021;40: e21–e27. doi: 10.1097/INF.0000000000002931.
87. Peyron F, Garweg JG, Wallon M, Descloux E, Rolland M, Barth J. Long-term impact of treated congenital toxoplasmosis on quality of life and visual performance. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Jul; 30(7):597-600.
88. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM, Jenum PA, Hedman K, Naessens A: Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at one year of age. *Am J Obstet Gynecol* 1999, 180:410–415.
89. Robert-Gangneux F, Darde M-L. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. *Clinical Microbiology Reviews* 2012 Apr; 25(2):264-296.
90. Gras L, Wallon M, Pollak A, Cortina-Borja M, Evengard B, Hayde M, et al; European Multicenter Study on Congenital Toxoplasmosis. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centers. *Acta Paediatr*. 2005 Dec; 94(12):1721-31.
91. Kodjikian L, Wallon M, Fleury J, Denis P, Biquet C, Peyron F, Garweg JG. Ocular manifestations in congenital toxoplasmosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Jan;244(1):14-21.
92. Khan A, Jordan C, Muccioli C, Vallochi AL, Rizzo LV, Belfort R Jr, et al. Genetic divergence of *Toxoplasma gondii* strains associated with ocular toxoplasmosis, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2006 Jun; 12 (6):942-9.

93. Xia J, Cheng XY, Wang XJ, Peng HJ. Association between *Toxoplasma gondii* types and outcomes of human infection: A meta-analysis. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2017 Sep; 64(3):229-244.
94. Koppe JG, Loewer-Sieger DH, de Roever-Bonnet H. Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. *Lancet* 1986 Feb; 1 (8475):254-6.
95. Andrade GMQ, Resende LM, Goulart EMA, Siqueira AL, Vitor RWA, Januário JN. Deficiência auditiva na toxoplasmose congênita detectada pela triagem neonatal. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2008; 74 (1): 21–28.
96. Wallon M, Kodjikian L, Binquet C, Garweg J, Fleury J, Quantin C, Peyron F. Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Pediatrics*. 2004 Jun; 113(6):1567-72.
97. Mitsuka-Breganó R, Lopes-Mori FMR, Navarro IT (Organizadores). *Toxoplasmose adquirida na gestação e congênita: vigilância em saúde, diagnóstico, tratamento e condutas* [online]. Londrina: Editora da Universidade Estadual de Londrina; 2010.p76 ISBN 978-85-7216-676-8.
98. Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 2002 Feb;185 Suppl 1:S73-82.
99. Marques BA, de Andrade GMQ, Neves SPF, Pereira FH, Talim MCT. Revisão sistemática dos métodos sorológicos utilizados em gestantes nos programas de triagem diagnóstica pré-natal da toxoplasmose. *Rev Med Minas Gerais* 2015; 25 (6): S68-S81.
100. Vieira dos Santos MS, da Silva CGL, de Oliveira PNL, Ribeiro KDB, Júnior AGT, Santos MFA, et al. Diagnosing congenital toxoplasmosis: where are we? A systematic review. *International Archives of Medicine*. 2015 Mar; 8(57). doi 10.3823/1656.
101. Berrebi A, Kobuch WE, Bessieres MH, Bloom MC, Rolland M, Sarramon MF, et al. Termination of pregnancy for maternal toxoplasmosis. *Lancet*. 1994 Jul; 344(8914): 36-9.
102. Thulliez P. Screening programme for congenital toxoplasmosis in France. *Scandinavian journal of infectious diseases* 1992 Supplementum, v. 84, p. 43–5
103. Zachhe-Tonini AC, Fonseca GSF, de Jesus LNPN, Barros GB, Coelho-dos-Reis JGA, Béla SR, et al. Establishing tools for early diagnosis of congenital toxoplasmosis: Flow cytometric IgG avidity assay as a confirmatory test for neonatal screening. *Journal of Immunological Methods*. 2010 Aug; 451: 37–47.
104. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug 15;47(4):554-66.
105. Gilbert RE, Thalib L, Tan HK, Paul M, Wallon M, Petersen E; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Screening for congenital toxoplasmosis: accuracy of immunoglobulin M and immunoglobulin A tests after birth. *J Med Screen* 2007; 14(1):8-13.

106. Lago EG, Oliveira AP, Bender AL. Presence and duration of anti-Toxoplasma gondii immunoglobulin M in infants with congenital toxoplasmosis. J Pediatr (Rio J) 2014 Jul-Aug; 90 (4):363-9.
107. Daffos F, Forestier F, Grangeot-Keros L, Capella Pavlovsky M, Lebon P, Chartier M, Pillot J. Prenatal diagnosis of congenital rubella. Lancet. 1984 Jul 7;2(8393):1.
108. Naessens A, Jenum PA, Pollak A, Decoster A, Lappalainen M, Villena I, et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis in the neonatal period: A multicenter evaluation. J Pediatr 1999 Dec; 135(6):714-9.
109. Guegan H, Stäjner T, Bobic B, Press C, Olariu RT, Olson K, et al. Maternal anti-Toxoplasma Treatment during Pregnancy is Associated with Reduced Sensitivity of Diagnostic Tests for Congenital Infection in the Neonate. J Clin Microbiol. 2021 Jan; 59 (2) e01368-20; doi:10.1128 / JCM.01368-20. PMID: 33208476.
110. Rodrigues IM, Costa TL, Avelar JB, Amaral WN, Castro AM, Avelino MM. Assessment of laboratory methods used in the diagnosis of congenital toxoplasmosis after maternal treatment with spiramycin in pregnancy. BMC Infect Dis 2014 Jun 24;14:349.
111. Lago EG, Bender AL, Glock L, de Carvalho RL, Presotto C, Coelho JC, et al. Comparação entre as concentrações de IgG anti-toxoplasma gondii em recém-nascidos não-infectados e suas mães, no período pós-parto imediato. Sci. med 2004; 14(2): 121-127.
112. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG Placental Transfer in Healthy and Pathological Pregnancies. Clin Dev Immunol. 2012; 2012:985646.
113. Djurkovic-Djakovic O, Romand S, Nobrè R, Couvreur J, Thulliez P. Serologic rebounds after one-year-long treatment for congenital toxoplasmosis. Pediatr Infect Dis J. 2000 Jan; 19(1):81-3.
114. Fortier B, Coignard-Chatain C, Dao A, Rouland V, Valat AS, Vinatier D, et al. Étude des poussées cliniques évolutives et des rebonds sérologiques d'enfants atteints de toxoplasmose congénitale et suivis durant les 2 premières années de vie. Arch Pediatr.1997;4: 940-946.
115. McAuley J, Boyer KM, Patel D, Mets M, Swisher C, Roizen N, et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial. Clin Infect Dis 1994 Jan; 18 (1):38-72. doi: 10.1093/clinids/18.1.38. Erratum in: Clin Infect Dis 1994 Oct;19(4):820. PMID: 8054436.
116. Villena I, Aubert D, Leroux B, Dupouy D, Talmud M, Chemla C, et al. Pyrimethamine-sulfadoxine treatment of congenital toxoplasmosis: follow-up of 78 cases between 1980 and 1997. Reims Toxoplasmosis Group. Scand J Infect Dis. 1998; 30(3):295-300.
117. Couvreur J. Le problème de la toxoplasmose congénitale. L'évolution sur quatre décennies [Problems of congenital toxoplasmosis. Evolution over four decades]. Presse Med. 1999 Apr 10;28(14):753-7.

118. Desmots G, Couvreur J. Histoire naturelle de la toxoplasmose congénitale. *Ann Pediatr.* 1984; 31:799-802.
119. L'Ollivier C, Wallon M, Faucher B, Piarroux R, Peyron F, Franck J. Comparison of Mother and Child Antibodies That Target High-Molecular-Mass *Toxoplasma gondii* Antigens by Immunoblotting Improves Neonatal Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. *Clinical and Vaccine Immunology* 2012 Aug ;19 (8): 1326–1328.
120. Machado AS, Andrade GM, Januário JN, et al. IgG and IgM western blot assay for diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2010; 105:757-761.
121. Schmidt DR, Høgh B, Andersen O, Fuchs J, Fledelius H, Petersen E. The national neonatal screening programme for congenital toxoplasmosis in Denmark: results from the initial four years, 1999-2002. *Arch Dis Child.* 2006 Aug;91(8):661-5.
122. Gilbert R. Treatment for congenital toxoplasmosis: finding out what works. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009 Mar;104(2):305-11.
123. Paul M, Petersen E, Pawlowski ZS, Szczapa J. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in the Poznań region of Poland by analysis of *Toxoplasma gondii*-specific IgM antibodies eluted from filter paper blood spots. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Jan;19(1):30-6.
124. Bessières MH, Berrebi A, Rolland M, Bloom MC, Roques C, Cassaing S, et al. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in a cohort of 165 women infected during pregnancy and influence of in utero treatment on the results of neonatal tests. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001 Jan; 94(1):37-45.
125. Prusa AR, Kasper DC, Olischar M, Husslein P, Pollak A, Hayde M. Evaluation of serological prenatal screening to detect *Toxoplasma gondii* infections in Austria. *Neonatology.* 2013; 103(1):27-34.
126. Lopes-Mori FMR, Mitsula-Breganó R, Capobianco JD, Inoue IT, Reiche EMV, Morimoto HK, et al. Programs for control of congenital toxoplasmosis. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2011 Sept/Oct; 57(5): 581-86
127. De Moraes ELVTR, de Moraes FRR. Management of gestational toxoplasmosis. *FEMINA.* 2019 Dec; 47(12): 893-7.
128. Porto AMF, de Amorim MMR, Coelho ICN, Santos LC. Serologic profile of toxoplasmosis in pregnant women attended at a teaching-hospital in Recife. *Rev Assoc Med Bras* 2008; 54(3): 242-8.
129. Brasil. Ministério da Saúde. Atenção ao pré-natal de baixo risco [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. (Cadernos de Atenção Básica, 32). Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/biblioteca/visualizar/MTIwOQ==>.
130. Brasil. Governo do Estado Mato Grosso do Sul [homepage na internet]. Secretaria de Saúde, em parceria com a APAE, realiza mais de 10 milhões de exames em 629 mil gestantes. [acesso em 02 abr 2021]. Disponível em: <http://www.ms.gov.br/>.

131. Calife K, Lago T, Lavras C, organizadores. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo Atenção à gestante e à puérpera no SUS – SP: manual técnico do pré natal e puerpério. 1.ed. São Paulo: SES/SP; 2010. Disponível em [http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/destaques/atencao-a-gestante-e-a-puerpera-no-sus-sp/manual-tecnico-do-pre-natal-e-puerperio/manual\\_tecnicoii.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/destaques/atencao-a-gestante-e-a-puerpera-no-sus-sp/manual-tecnico-do-pre-natal-e-puerperio/manual_tecnicoii.pdf).
132. Brasil. Secretaria de Estado de Saúde Governo do Estado de Goiás. [homepage na internet]. Pré-Natal. [acesso em 02 abr 2021]. Disponível em: <https://www.saude.go.gov.br/biblioteca/>.
133. Brasil. Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba. [homepage na internet]. Pré-natal e puerpério na Atenção Primária. Rede Mãe Curitibana Vale a Vida. [acesso em 02 abr 2021]. Disponível em: <https://saude.curitiba.pr.gov.br/programas.html>.
134. Mitsuka-Breganó R, Programa de Vigilância em saúde da toxoplasmose gestacional e congênita: elaboração, implantação e avaliação no município de Londrina, Paraná. Londrina. Tese [Doutorado em Ciência Animal] - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrária;2009.
135. Brasil. Prefeitura de Porto Alegre. [homepage na internet]. Saúde da Mulher. [acesso em 02 abr2021]. Disponível em: [https://www2.portoalegre.rs.gov.br/sms/default.php?p\\_secao=684#:~:text=%C3%89%20o%20acompanhamento%20que%20toda,da%20M%C3%A3e%20e%20do%20Beb%C3%AA%E2%80%9D](https://www2.portoalegre.rs.gov.br/sms/default.php?p_secao=684#:~:text=%C3%89%20o%20acompanhamento%20que%20toda,da%20M%C3%A3e%20e%20do%20Beb%C3%AA%E2%80%9D).
136. Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG. . [homepage na internet]. Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita de Minas Gerais. [acesso em 02 abr 2021]. Disponível em: <https://www.nupad.medicina.ufmg.br/programa-e-acoas/programa-de-controle-da-toxoplasmose-congenita-de-minas-gerais/>.
137. Lebech M, Andersen O, Christensen NC, Hertel J, Nielsen HE, Peitersen B, et al. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group. *Lancet* 1999 May; 353(9167):1834-7.
138. Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC, Maguire JH, Lynfield R, Stechenberg B, et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. The New England Regional *Toxoplasma* Working Group. *N Engl J Med* 1994 Jun; 330 (26):1858-63.
139. Röser D, Nielsen HV, Petersen E, Saugmann-Jensen P, Nørgaard-Pedersen B. Congenital toxoplasmosis--a report on the Danish neonatal screening programme 1999-2007. *J Inherit Metab Dis*. 2010 Oct;33(Suppl 2):S241-7.
140. Neto EC, Rubin R, Schulte J, Giugliani R. Newborn screening for congenital infectious diseases. *Emerg Infect Dis*. 2004 Jun; 10(6):1068-73.
141. Neto EC, Anele E, Rubim R, Brites A, Schulte J, Becker D, et al. High prevalence of congenital toxoplasmosis in Brazil estimated in a 3-year prospective neonatal screening study. *Int J Epidemiol* 2000 Oct; 29(5):941-7.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo geral

Avaliar os parâmetros clínicos e laboratoriais utilizados para o diagnóstico da toxoplasmose congênita em uma coorte de crianças suspeitas da doença e participantes do Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita de Minas Gerais (PCTC-MG) no período de 2013 a 2020.

### 4.2 Objetivos específicos

- (1) Descrever a frequência das manifestações clínicas e avaliar a associação entre as manifestações presentes no período neonatal e o diagnóstico de toxoplasmose congênita.
- (2) Descrever a frequência e a idade em que foram detectadas a presença de IgM e IgA anti-*T. gondii* nas crianças.
- (3) Comparar o valor dos índices de anticorpos IgG da criança e da mãe (sorologia pareada realizada pelo mesmo método) na primeira sorologia utilizada para investigação diagnóstica da criança, avaliando a contribuição desse parâmetro para o diagnóstico mais precoce da infecção congênita.
- (4) Verificar a associação entre as alterações presentes nos exames complementares (fundoscopia, avaliação auditiva, exames de imagem do SNC) realizados na avaliação inicial da criança e o diagnóstico da toxoplasmose congênita.
- (5) Descrever o tratamento anti-*T. gondii* recebido pelas mães das crianças durante o pré-natal e investigar a associação entre o diagnóstico clínico e laboratorial das crianças nos grupos de mães tratadas e não tratadas na gestação.
- (6) Descrever a frequência e a idade do desaparecimento da IgG anti-*T. gondii* materna, transferida por via transplacentária, nas crianças com toxoplasmose congênita excluída.

## **5 METODOLOGIA**

### **5.1 Desenho do Estudo**

Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo que avaliou uma coorte de crianças com suspeita de toxoplasmose congênita participante do PCTC-MG, no período de 2013 a 2020.

### **5.2 Cenário e população**

A população estudada foi proveniente do PCTC-MG que engloba os 853 municípios do estado. Em fevereiro de 2013 a Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES-MG), em parceria com a UFMG, iniciou o PCTC-MG, que consistia na triagem pré-natal de gestantes usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) e, quando elas estavam em risco de toxoplasmose aguda (IgM reagente na gestação ou suscetíveis na última triagem pré-natal), seu recém-nascido realizava pesquisa de IgM anti-*T gondii* no mesmo sangue colhido para triagem neonatal. Ainda como parte da avaliação do PCTC-MG, durante um período de quatro meses em 2015, foi realizada a triagem neonatal universal no estado. A execução do PCTC-MG foi realizada pelo Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD), órgão da FM-UFMG. O PCTC-MG interrompeu o rastreamento pré-natal em papel filtro em novembro de 2017, mas continuou recebendo crianças suspeitas de toxoplasmose congênita identificadas nos municípios de Minas Gerais. A população incluída no estudo foi constituída pelas crianças, e respectivas mães, com suspeita de toxoplasmose congênita participantes do PCTC-MG no período de fevereiro de 2013 a fevereiro de 2020. As crianças com diagnóstico suspeito, seja pelo resultado de IgM reagente ou indeterminado na triagem neonatal, seja por apresentar suspeita diagnóstica no município de origem, foram encaminhadas ao NUPAD e, quando necessário, atendidas em Belo Horizonte no ambulatório de toxoplasmose, situado no complexo do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG), por uma equipe multidisciplinar de infectologistas pediátricos, oftalmologistas e fonoaudiólogos.

### **5.3 Protocolo de Atendimento do PCTC-MG**

Durante o PCTC-MG foi realizado o rastreamento da toxoplasmose congênita nos recém-nascidos de mulheres participantes do programa e com provável toxoplasmose aguda na gestação (IgG e IgM específicas reagentes) ou suscetíveis até o último teste de triagem no

pré-natal e em risco de adquirir a toxoplasmose antes do parto. As gestantes participantes do PCTC-MG realizavam a sorologia para toxoplasmose a partir da primeira visita a unidade básica de saúde, sendo as testagens repetidas trimestralmente naquelas que apresentavam sorologia negativa (suscetíveis). A amostra era obtida através da coleta do sangue em papel filtro (PF) por meio da punção digital, sendo investigada a presença dos anticorpos específicos IgM e IgG pelo método ELISA. Amostras reagentes em PF foram retestadas em soro (IgM e IgG pelo método ELFA-VIDAS), incluindo a realização do teste de avides de IgG (método ELFA-VIDAS ou quimioluminescência). Diante de um diagnóstico de infecção aguda confirmada ou provável, orientava-se o início de antiparasitários e a realização do diagnóstico da infecção fetal (Reação em cadeia de polimerase realizada no líquido amniótico).

Nos filhos das gestantes suscetíveis no último exame realizado no pré-natal, assim como nos filhos daquelas com infecção aguda provável ou confirmada, foi realizada a pesquisa de IgM anti *T. gondii* (método imunoenzimático de captura -TOXO IgM Mbiolog) no sangue capilar seco colhido para triagem neonatal e transportado em PF. Crianças com resultado de IgM reagente ou indeterminado, no teste de triagem neonatal, foram orientadas a colher amostra de soro para confirmação ou exclusão do diagnóstico. Esses exames foram realizados em Laboratório de Referência, pela pesquisa pareada (mãe e filho) dos anticorpos anti-*T. gondii* IgM e IgG em soro pela metodologia ELFA-VIDAS (*Enzyme Linked Fluorescent Assay*), BioMérieux SA, Lyon, França, cujos pontos de corte para IgM são: índice  $< 0,55$  para negatividade e  $> 0,65$  para positividade e para o IgG são: índice  $\geq 8$  para positividade, entre 4 e 7,9 indeterminado e  $< 4$  para negatividade. Em algumas crianças o método IgM por eletroquimioluminescência também foi empregado e os anticorpos IgA foram dosados pelo método ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). As mães realizaram o teste de Avides de IgG pelo método ELFA-VIDAS.

As crianças com resultado de IgM e/ou IgA reagente ou indeterminado em soro e aquelas com manifestações clínicas sugestivas da toxoplasmose congênita, independente do resultado reagente na triagem ou mesmo da sua realização, foram encaminhadas pelo município ao NUPAD e atendidas no centro de referência do HC-UFMG – ambulatório de toxoplasmose, onde realizaram propedêutica para infecção congênita, tratamento com antiparasitários específicos, se pertinente, e tiveram o diagnóstico confirmado ou excluído definitivamente. Entre as crianças que tiveram o diagnóstico de toxoplasmose excluído,



muitas não compareceram ao ambulatório, pois, em geral, estavam assintomáticas e apresentavam perfil sorológico pouco compatível com infecção congênita, sendo acompanhadas pelo médico na Unidade Básica de Saúde (UBS) com supervisão dos infectologistas do HC-UFMG e seguidas até a negatização dos anticorpos IgG anti-*T. gondii*, ocasião da alta do PCTC-MG.

No ambulatório de toxoplasmose as crianças foram submetidas à avaliação clínica, exame oftalmológico (fundo de olho) e fonoaudiológico (emissões otoacústicas – EOA, e Potencial Evocado Auditivo de Tronco Cerebral - PEATE ou BERA), com preenchimento de formulário padronizado para utilização no PCTC-MG (ANEXO 1). Na consulta pediátrica foram avaliadas as cadernetas da gestante e da criança e os resultados de exames realizados pela gestante e recém-nascido.

Os exames de imagem do SNC (ultrassonografia transfontanela – USTF, e, quando necessário, tomografia computadorizada de crânio - TCC) foram realizados no município de origem ou em centros de referência pactuados pelos municípios.

O tratamento foi realizado nas crianças com diagnóstico confirmado ou provável (até exclusão do diagnóstico) com o esquema de sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico durante 12 meses. Após interrupção do tratamento foi realizada sorologia específica. As crianças com infecção confirmada realizaram o seguimento clínico, oftalmológico e fonoaudiológico na unidade de referência durante o primeiro ano de vida, em intervalos semestrais ou menores dependendo da necessidade, e continuaram em seguimento anual, após o término do tratamento medicamentoso.

#### **5.4 Amostragem**

Foram incluídas no estudo as crianças com suspeita de toxoplasmose congênita por algum dos critérios abaixo:

1. Crianças com resultado de IgM reagente ou indeterminado no teste de triagem neonatal em PF.
2. Crianças com suspeita de toxoplasmose congênita encaminhadas pelos municípios de origem ou médicos assistentes.
3. Filhos de mães com resultado positivo para *T. gondii* na PCR realizada no líquido amniótico, independente do resultado da triagem neonatal.

Foram excluídas do estudo as crianças com suspeitas de toxoplasmose congênita e algum dos critérios abaixo:

1. Diagnóstico de imunossupressão ou coinfeções.
2. Interrupção do seguimento antes da conclusão do diagnóstico.

### **5.5 Variáveis investigadas**

Foram investigadas características do binômio mãe e filho:

1. Idade.
2. Procedência.
3. Data da última menstruação.
4. Número de consultas realizadas no pré-natal.
5. Resultado dos exames sorológicos realizados no pré-natal
6. Resultado de exames obstétricos: ultrassonografia e PCR em líquido amniótico.
7. Tratamento antiparasitário materno (droga e tempo de uso).
8. Resultado da triagem neonatal e sorologias realizadas após o parto (mãe e criança).
9. Manifestações clínicas presentes na criança.
10. Resultado dos exames de imagem do sistema nervoso central da criança.
11. Resultados da avaliação oftalmológica (fundo de olho) da criança.
12. Resultado da avaliação fonoaudiológica.
13. Tratamento antiparasitário da criança.
14. Diagnóstico final – toxoplasmose congênita confirmada ou excluída na criança.

### **5.6 Definições**

Toxoplasmose congênita confirmada: crianças apresentando IgM e/ou IgA e IgG anti-*T. gondii* presentes nos primeiros seis meses de vida; e/ou persistência de IgG específico ao final de 12 meses de vida, com ou sem manifestações clínicas.<sup>1</sup>

Toxoplasmose congênita excluída: ausência do anticorpo IgG anti-toxoplasma antes de 12 meses de idade. Nas crianças que recebem tratamento, excluir a toxoplasmose se a criança persiste com IgG não reagente após a interrupção da medicação antiparasitária por no mínimo um mês.<sup>2</sup>

Idade gestacional estimada da infecção materna: Para estimar a idade gestacional em que ocorreu a infecção materna, utilizou-se a média entre a data do primeiro exame positivo

(IgM e IgG) e do último negativo realizado durante o pré-natal, desde que o intervalo entre os exames não ultrapassasse 12 semanas. Nas crianças com toxoplasmose congênita confirmada cuja mãe teve a última sorologia não reagente no último trimestre da gravidez, considerou-se como data da provável infecção materna a média entre a idade gestacional da realização da sorologia não reagente e o parto. De acordo com o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG)<sup>3</sup>, o primeiro trimestre corresponde de 0 até 13 semanas e 6 dias de gestação; o segundo, de 14 semanas até 27 semanas e 6 dias de gestação e o terceiro, a partir de 28 semanas.

### **5.7 Análise estatística**

Os dados coletados durante o atendimento dos pacientes pelos médicos assistentes foram armazenados em formulários impressos e padronizados para o atendimento dessa população. As variáveis selecionadas para o presente estudo foram obtidas desses formulários próprios e organizadas no programa estatístico IBM SPSS Statistics versão 19.0, que também foi utilizado para análise. As variáveis quantitativas foram expressas em médias, medianas com seus respectivos desvios padrões, amplitudes e quartis, e representação gráfica. As variáveis categóricas foram expressas em proporções. Para estabelecer a existência ou não de associação entre as variáveis categóricas foi utilizado o teste do qui-quadrado de *Pearson* e, quando necessário, o teste exato de *Fisher*. Para comparação das medianas foi utilizado o teste de *Mann-Whitney*. Regressão linear foi realizada pelo coeficiente de Spearman para avaliar a correlação entre os índices de IgG ao nascer e o tempo de depuração desses anticorpos. Foram consideradas significantes as associações com valor de  $p \leq 0,05$ .

### **5.8 Considerações éticas**

O projeto contou com o apoio da Central de Projetos do NUPAD da FM- UFMG, onde as crianças estão registradas. Foi aprovado nas seguintes instâncias:

- a) Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG (Parecer N° 424)
- b) Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG (Protocolo 4.453.238)

## **REFERÊNCIAS**

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de Notificação e Investigação: Toxoplasmose gestacional e congênita [recurso eletrônico]/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_notificacao\\_investigacao\\_toxoplasmos\\_e\\_gestacional\\_congenita.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_notificacao_investigacao_toxoplasmos_e_gestacional_congenita.pdf) .
2. Maldonado YA, Read JS; Committee on Infectious Diseases. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics* 2017 Feb; 139 (2):e20163860.
3. Committee opinion no 611: method for estimating due date. *Obstet Gynecol.* 2014 Oct;124(4):863-866.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1 Artigo Original 1

#### **Desafios no diagnóstico da toxoplasmose congênita em um programa de rastreamento no estado de Minas Gerais.**

Elisa Maria Silva Vieira<sup>1</sup>, Ericka Viana Machado Carellos<sup>2,5</sup>, Roberta Maia Castro Romanelli<sup>2,5</sup>, Daniel Vitor Vasconcelos-Santos<sup>3,5</sup>, Danuza Oliveira Machado<sup>3</sup>, Luciana Macedo Resende<sup>4,5</sup>, Ana Livia Libardi<sup>4</sup>, Jose Nelio Januario<sup>5</sup>, Gláucia Manzan Queiroz Andrade<sup>2,5</sup>.

1. Mestranda do programa de pós-graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente da UFMG
2. Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG
3. Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da UFMG
4. Departamento de fonoaudiologia da Faculdade de Medicina da UFMG
5. NUPAD – Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG

#### **Resumo**

**Introdução:** A toxoplasmose congênita é prevalente e grave no Brasil. A criança nasce, geralmente, assintomática, mas, se investigada, frequentemente apresenta alterações visuais ou neurológicas. O rastreamento pré-natal e neonatal possibilita a identificação precoce da infecção, tratamento materno e fetal e melhor prognóstico. **Objetivo:** Avaliar o diagnóstico e as manifestações clínicas da toxoplasmose congênita em uma coorte de crianças suspeitas da doença e participantes do Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita (PCTC) em Minas Gerais. **Métodos:** Estudo retrospectivo de uma coorte de crianças suspeitas de infecção congênita entre 2013-2020. As crianças realizaram sorologia (IgM, IgA, IgG) em papel filtro (PF) e soro, exames de imagem do sistema nervoso central, e foram submetidas a avaliação clínica, oftalmológica e auditiva, pela mesma equipe de profissionais de saúde durante todo o

período do estudo. A coleta dos dados foi realizada por meio de prontuários padronizados. O projeto foi aprovado pelo CEP-UFMG. **Resultados:** 347 crianças participaram do estudo, 228 com toxoplasmose congênita confirmada e 119, excluída. A maioria (314/347; 90,5%) realizou triagem neonatal (IgM em PF), sendo 269/314 (85,7%) com resultado reagente/indeterminado (infecção confirmada em 186; 69,1%) e 45/314 (14,3%) com resultado não reagente (infecção confirmada em 17 casos). Nestes, a propedêutica prosseguiu devido a suspeita de toxoplasmose aguda materna. Dentre 228 crianças com toxoplasmose congênita, a maioria (203; 89%) realizou triagem neonatal em PF e teve resultado de IgM reagente/indeterminado (186; 91,6%), mas, em 17/203 (8,4%) o IgM foi não reagente. Sorologias da mãe/filho, colhidas simultaneamente após o nascimento, mostrou índices de IgG da criança superiores ao materno significativamente maior entre os infectados ( $p=0,003$ ). Houve associação entre tratamento na gestação (45/227; 19,8%) e menor número de resultados IgM reagentes em PF ( $p=0,002$ ) e soro ( $p=0,001$ ). Maior idade gestacional esteve associada a maior proporção de IgM reagente na triagem em PF ( $p=0,001$ ) e soro ( $p=0,004$ ). Quatro crianças com toxoplasmose congênita, assintomáticas e com IgM/IgA não reagentes, apresentaram persistência ou aumento dos índices de IgG no primeiro ano de vida. A retinocoroidite (73,2%; 167/228) e as alterações neurológicas (36,9%; 75/203) foram frequentes nas crianças infectadas. A decisão de tratar as crianças deveu-se à presença de IgM/IgA (176/226; 77,9%), ou presença de retinocoroidite (45/226; 19,9%), ou persistência/aumento dos índices de IgG (4/226; 1,8%), ou presença de calcificação intracraniana associada a soroconversão materna (1/226; 0,4%). Nas crianças com toxoplasmose congênita excluída (119), a IgG transferida da mãe para a criança foi totalmente depurada no primeiro ano de vida (mediana=235 dias). **Conclusões:** Rastreamento com sorologia específica e sensível identifica a maioria das crianças infectadas, mas não todas, sendo obrigatória a avaliação oftalmológica e exames de imagem do sistema nervoso central. Ausência de IgM na triagem neonatal não exclui o diagnóstico de toxoplasmose congênita.

**Palavras-chave:** Toxoplasmose congênita; diagnóstico sorológico; triagem neonatal.

## Abstract

**Introduction:** Congenital toxoplasmosis is prevalent and serious in Brazil. The child is usually born asymptomatic, but if investigated, often presents visual or neurological manifestations. Prenatal and neonatal screening enables early identification of infection, maternal and fetal treatment, and better prognosis. **Objective:** To evaluate the diagnosis and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in a cohort of children suspected of the disease and participants in the Congenital Toxoplasmosis Control Program (CTCP) in MG. **Methods:** Retrospective study of a cohort of children suspected of CT between 2013-2020. The children underwent serology (IgM, IgA, IgG) on filter paper (FP) and serum, central nervous system imaging tests, and underwent clinical, ophthalmological and auditory evaluation by the same team of health professionals throughout the period of the study. Data collection was performed using standardized medical records. The project was approved by the CEP-UFMG. **Results:** In total, 347 children participated in the study, and CT was confirmed in 228 children and excluded in 119. The majority (314/347; 90.5%) underwent neonatal screening (IgM in PF), 269/314 (85.7%) with a positive or indeterminate result (confirmed infection in 186; 69.1%). A lower proportion of children (45/314; 14.3%) had non-reactive IgM in neonatal screening and the investigation continued due to suspected maternal acute toxoplasmosis, with CT confirmed in 17 cases. Among 228 children with CT, most (203; 89%) underwent neonatal screening (FP) and had reagent/indeterminate IgM results (186; 91.6%), but in 17/203 (8.4%) IgM was non-reagent. Paired mother and newborn serum samples collected simultaneously after birth, showed significantly higher infant IgG indices than maternal IgG among those infected ( $p=0.003$ ). There was an association between treatment during pregnancy (45/227; 19.8%) and a lower number of reagent IgM results in FP ( $p=0.002$ ) and serum ( $p=0.001$ ). A higher proportion of reagent IgM results on filter paper ( $p=0.001$ ) and serum ( $p=0.004$ ) was associated with increased gestational age. Four children with CT, asymptomatic and with negative IgM/IgA, showed persistent or increased IgG indices in the first year of life. Retinochoroiditis (73.2%; 167/228) and neurological changes (36.9%; 75/203) were frequent in children with CT. The decision to treat the children was due to the presence of IgM/IgA (176/226; 77.9%), or presence of retinochoroiditis (45/226; 19.9%), or persistence/increase in IgG indices (4/226; 1.8%), or presence of intracranial calcification associated with maternal seroconversion (1/226; 0.4%). In children with excluded congenital toxoplasmosis (119), IgG transferred from mother to child was completely cleared by the first year of life (median=235 days). **Conclusions:** Screening with

specific and sensitive serology identifies most but not all children with CT. Ophthalmologic evaluation and CNS imaging are mandatory in this context. The absence of IgM in neonatal screening does not exclude the diagnosis of CT.

**Keywords:** Congenital toxoplasmosis; serologic diagnosis; neonatal screening.

### **Introdução**

A toxoplasmose congênita é uma doença de distribuição mundial, com diferenças regionais na prevalência, genótipo do parasito, manifestações clínicas e manejo.<sup>1</sup> No Brasil, a prevalência da infecção é elevada e predomina grande diversidade parasitária<sup>2,3</sup>, que, muitas vezes, tem sido relacionada à maior gravidade da toxoplasmose ocular e congênita.<sup>4-6</sup> O espectro de manifestações clínicas da doença é variável, desde danos neurológicos e oculares graves até a ausência de sinais clínicos.<sup>1</sup> Mesmo as crianças aparentemente assintomáticas ao nascimento, estão em risco de desenvolver lesões retinocoroideanas no decorrer da vida<sup>7,8</sup>, o que justifica a necessidade de detecção e tratamento precoces, conduta associada a melhor prognóstico nas crianças infectadas.<sup>9</sup>

Dado que as infecções, materna e do recém-nascido, são frequentemente indetectáveis ao exame clínico habitual e a infecção congênita está associada à elevada morbidade entre os neonatos afetados, vários países buscaram estratégias para controle da infecção. Em países onde há programas de triagem pré-natal, como França e Áustria<sup>10-12</sup>, o diagnóstico do recém-nascido torna-se mais simples, tendo em vista que a sorologia seriada no pré-natal possibilita a detecção da idade gestacional na qual a mãe foi infectada<sup>13</sup> e seu tratamento precoce, o que resulta em menor transmissão vertical e redução de danos.<sup>14</sup> Por outro lado, em cerca de 30% dos casos o diagnóstico pré-natal não é realizado devido à infecção tardia durante a gestação, o que torna o diagnóstico pós-natal essencial para identificar neonatos infectados.<sup>9,12</sup> A triagem neonatal, especialmente quando são utilizadas amostras de sangue seco impregnadas em papel filtro (PF), representa um método barato e de fácil execução para o diagnóstico pós-natal, sendo de grande utilidade na identificação da infecção congênita subclínica, principalmente em regiões com baixa prevalência de toxoplasmose ou com grandes extensões territoriais e diversidade socioeconômica populacional, que pode levar a adesão variável aos cuidados de pré-natal.<sup>15-18</sup> No Brasil, o rastreamento das gestantes é sugerido como política pública não obrigatória<sup>19</sup>, o que dificulta o diagnóstico e, muitas vezes, atrasa o início do tratamento ocasionando desfechos desfavoráveis nas crianças infectadas.



O diagnóstico da toxoplasmose congênita é confirmado no período pré-natal pela detecção do *Toxoplasma gondii* no líquido amniótico e, no pós-natal, pela presença de anticorpos anti-*T. gondii* IgM e/ou IgA no soro nos primeiros seis meses de vida.<sup>10,12</sup> Os anticorpos da classe IgG não são marcadores confiáveis de infecção congênita, pois são transferidos da mãe para o filho através da placenta e serão observados nos filhos de mães com anticorpos IgG positivos, mesmo quando não infectados.<sup>1</sup> Como os anticorpos IgM e IgA não cruzam a barreira placentária, sua presença nos primeiros meses de vida confirma a transmissão, porém alguns fatores são capazes de reduzir sua sensibilidade diagnóstica, como a infecção fetal no início da gestação (a criança pode não apresentar IgM ou IgA ao nascimento) e o tratamento materno durante a gravidez.<sup>13, 20,21</sup> Outros métodos diagnósticos podem ser úteis no diagnóstico neonatal, como a detecção do DNA do parasito por reação em cadeia da polimerase (PCR) em sangue ou líquido cefalorraquidiano<sup>20</sup> e a caracterização dos perfis de IgG anti-*T.gondii* da mãe e do RN por Immunoblotting<sup>22</sup>, mas são de difícil acesso no sistema público de saúde, por isso não serão abordados neste artigo.

Estudos têm relatado sensibilidade variável dos anticorpos IgM e IgA para o diagnóstico neonatal da toxoplasmose congênita, logo, resultados de IgM/IgA específicos negativos, no primeiro semestre de vida, não excluem a possibilidade de infecção congênita. Na ausência de detecção de IgM e/ou IgA ao nascimento, deve-se seguir o comportamento do anticorpo IgG, ao longo dos primeiros meses de vida.<sup>21</sup> Na criança não infectada, geralmente os anticorpos maternos são completamente depurados antes dos 10 meses de idade, indicando a ausência de síntese própria. Nesse caso, a toxoplasmose congênita pode ser descartada desde que a criança não esteja em uso de tratamento anti-*T. gondii*.<sup>1</sup> A persistência de anticorpos IgG na criança no final do primeiro ano de idade indica a infecção congênita e é considerada o padrão ouro para a definição do diagnóstico.<sup>23</sup>

Para aumentar a sensibilidade do diagnóstico neonatal e investigar o comprometimento da criança suspeita, busca-se detectar sinais biológicos da infecção congênita, procedendo-se ao exame clínico e neurológico, exame oftalmológico e de neuroimagem, e avaliação audiológica.<sup>10</sup>

Os autores propõem, no presente estudo, abordar alguns aspectos referentes ao diagnóstico sorológico da toxoplasmose congênita.

## **Métodos**

Realizou-se um estudo observacional, retrospectivo, em uma coorte de crianças participantes do Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita de Minas Gerais (PCTC-MG) no período de fevereiro de 2013 a fevereiro de 2020. O projeto foi apoiado pelo Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM-UFMG), onde as crianças estão registradas, e aprovado pela Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG.

O projeto de pesquisa foi desenvolvido no âmbito do PCTC realizado no estado de Minas Gerais, que consistia na triagem pré-natal de gestantes usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) e, nas situações de risco para toxoplasmose congênita (IgM reagente na gestação ou suscetíveis na última triagem pré-natal), o recém-nascido realizava pesquisa de IgM anti-*T. gondii* no mesmo sangue colhido para triagem neonatal. Ainda como parte da avaliação do PCTC-MG, durante um período de quatro meses em 2015, foi realizada a triagem neonatal universal no estado. O PCTC-MG interrompeu o rastreamento pré-natal em PF em novembro de 2017, mas continuou recebendo crianças suspeitas de toxoplasmose congênita identificadas nos municípios do estado e encaminhadas ao NUPAD.

Os critérios de inclusão foram: 1) crianças com resultado de IgM reagente ou indeterminado no teste de triagem neonatal em PF; 2) crianças com suspeita de toxoplasmose congênita encaminhadas pelos municípios de origem ou médicos assistentes devido a suspeita clínica; 3) filhos de mães com resultado positivo para *T. gondii* na Reação em cadeia de polimerase (PCR) realizada no líquido amniótico, independente do resultado da triagem neonatal. Os critérios de exclusão foram: 1) diagnóstico de imunossupressão ou coinfeções e 2) interrupção do seguimento antes da conclusão do diagnóstico.

A amostra estudada foi encaminhada ao NUPAD e, quando necessário, atendida em Belo Horizonte no ambulatório de toxoplasmose, situado no complexo do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG), por uma equipe multidisciplinar de infectologistas pediátricos, oftalmologistas e fonoaudiólogos. Foram considerados casos de toxoplasmose congênita as crianças apresentando IgM e/ou IgA e IgG anti-*T. gondii* nos primeiros seis meses de vida; e/ou persistência de IgG específico ao final de 12 meses de vida, com ou sem manifestações clínicas. A toxoplasmose congênita foi excluída na ausência do anticorpo IgG específico antes de 12 meses de idade nas crianças sem tratamento. Nas crianças que

receberam tratamento, a toxoplasmose foi excluída se IgG persistentemente não reagente após interrupção da medicação antiparasitária por no mínimo um mês.

Para estimar a idade gestacional em que ocorreu a infecção materna, utilizou-se a média entre a data do primeiro exame positivo (IgM e IgG) e do último negativo realizado durante o pré-natal, desde que o intervalo entre os exames não ultrapassasse 12 semanas. Nas crianças com toxoplasmose congênita confirmada cuja mãe teve a última sorologia não reagente no último trimestre da gravidez, considerou-se como data da provável infecção materna a média entre a idade gestacional da realização da sorologia não reagente e o parto. De acordo com o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG), o primeiro trimestre corresponde de 0 até 13 semanas e 6 dias de gestação; o segundo, de 14 semanas até 27 semanas e 6 dias de gestação e o terceiro, a partir de 28 semanas.<sup>24</sup>

Foram avaliadas as variáveis relacionadas ao diagnóstico nos primeiros meses de vida: idade gestacional estimada na realização das sorologias, resultados dos exames sorológicos realizados no pré-natal e após o parto (mãe e criança), uso de antiparasitários para tratamento na gestação, resultado da triagem neonatal, idade da criança na realização dos exames, manifestações clínicas na criança, e toxoplasmose congênita confirmada ou excluída na criança.

Para a detecção de anticorpo IgM específico em sangue seco (papel filtro) foi utilizado o método imunoenzimático de captura (TOXO IgM Mbiolog). Para confirmação do diagnóstico foi utilizado a pesquisa de anticorpos IgG e IgM no soro das crianças e respectivas mães pelo método *Enzyme Linked Fluorescent Assay* - ELFA-VIDAS (BioMérieux SA, Lyon, França). Em algumas crianças o método IgM por eletroquimioluminescência também foi empregado e os anticorpos IgA foram dosados pelo método ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*).

As crianças com diagnóstico confirmado tiveram o tratamento prescrito (pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico) por 12 meses e permanecem em acompanhamento no ambulatório de referência, e as com diagnóstico provável receberam medicação antiparasitária até exclusão da infecção.

Os dados foram coletados de formulários impressos e padronizados para o atendimento dessa população. O banco de dados foi organizado no programa estatístico IBM SPSS Statistics versão 19.0, que também foi utilizado para análise. Foram descritas as frequências absolutas e percentuais e investigadas a existência ou não de associação entre

variáveis pelo teste do qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher. Para comparação das medianas foi utilizado o teste de *Mann-Whitney*. Regressão linear foi realizada pelo coeficiente de Spearman para avaliar a correlação entre índices de IgG ao nascer e o tempo de depuração desses anticorpos. Foram consideradas significantes as associações com valor de  $p \leq 0,05$ .

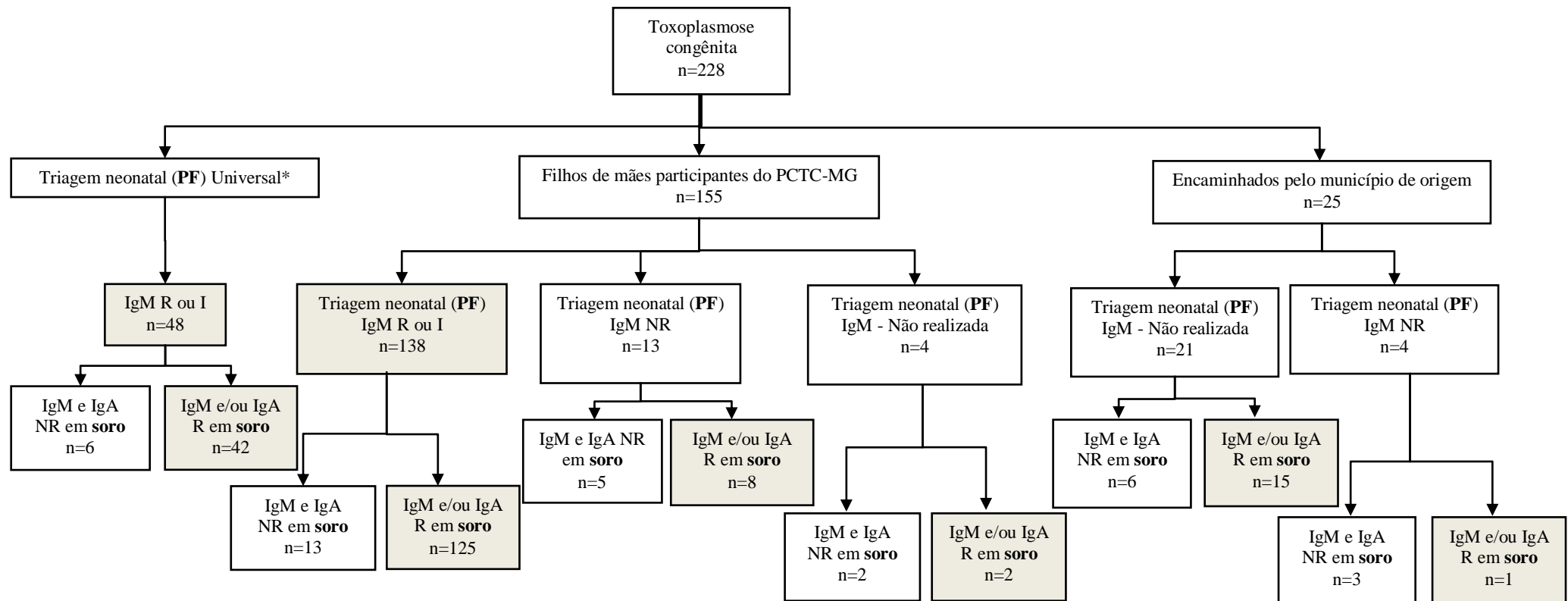
O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, além de contar com o apoio do NUPAD da FM-UFMG onde as crianças estão registradas.

### **Resultados**

No período do estudo, 347 crianças suspeitas de toxoplasmose congênita foram encaminhadas ao NUPAD e submetidas à pesquisa de anticorpos em soro (IgM, IgA e IgG). Dessas, 314 (90,5%) realizaram a pesquisa de IgM em PF e 269 (85,7%) apresentaram resultado reagente ou indeterminado, sendo a toxoplasmose congênita confirmada em 186 (69,1%) casos. Uma proporção menor de crianças (45; 14,3%) apresentou resultado não reagente para IgM na triagem neonatal em PF, mas como a mãe havia apresentado infecção aguda na gestação, a investigação foi continuada e a toxoplasmose congênita foi confirmada em 17 casos. Dentre as 33 crianças que não realizaram a triagem neonatal em PF, 9 (27,3%) eram filhos de mãe participantes do PCTC e 24 (72,7%) foram encaminhadas pelos municípios devido a suspeita clínica ou exames maternos alterados no pré-natal. A infecção congênita foi diagnosticada em 25/33 (75,7%), sendo que 21 (84%) haviam sido encaminhadas pelos municípios de origem. No total, a toxoplasmose congênita foi confirmada em 228 crianças e excluída em 119 (Figura 1). Apenas uma criança foi excluída do estudo devido à perda de seguimento e não definição diagnóstica.

Dentre as 228 crianças com diagnóstico confirmado de toxoplasmose congênita, 203 (89%) realizaram a pesquisa de anticorpos IgM anti-*T. gondii*, no sangue capilar transportado em PF, devido à suspeita de infecção materna (IgM reagente no pré-natal), perfil sorológico materno suscetível na última testagem no pré-natal, ou triagem neonatal universal (Figura 1). Dentre as 203 crianças testadas, 186 (91,6%) apresentaram resultado de IgM reagente ou indeterminado, resultado confirmado em 167/186 (89,8%) crianças pela dosagem dos anticorpos anti-*T. gondii* das classes IgM e/ou IgA em soro. Nas 19 (10,2%) crianças cujo resultado do teste em PF reagente/indeterminado não foi confirmado em soro (IgM/IgA não reagente), o diagnóstico final foi definido pela persistência dos títulos de IgG após completar

12 meses de vida com ou sem achados clínicos consistentes com toxoplasmose congênita. Dentre essas 19 crianças, em 12 (63,1%) a coleta da sorologia confirmatória ocorreu com mais de quarenta dias de vida. Considerando as outras sete crianças, 6 (31,6%) realizaram dentro do primeiro mês de vida, e uma criança realizou a coleta entre trinta e quarenta dias de vida. Ainda considerando essas 19 crianças, 16 (84,2%) apresentavam comprometimento ocular na primeira avaliação (em quatro casos com lesão ativa e um com olho inviable bilateral devido à microftalmia e catarata) e 10 (58,8%), dentre as 17 submetidas ao exame do sistema nervoso central, tinham calcificação e/ou hidrocefalia. Duas crianças estavam assintomáticas na primeira avaliação clínica e oftalmológica, sendo consideradas com infecção subclínica (um dos pacientes ainda não havia realizado exame de neuroimagem).

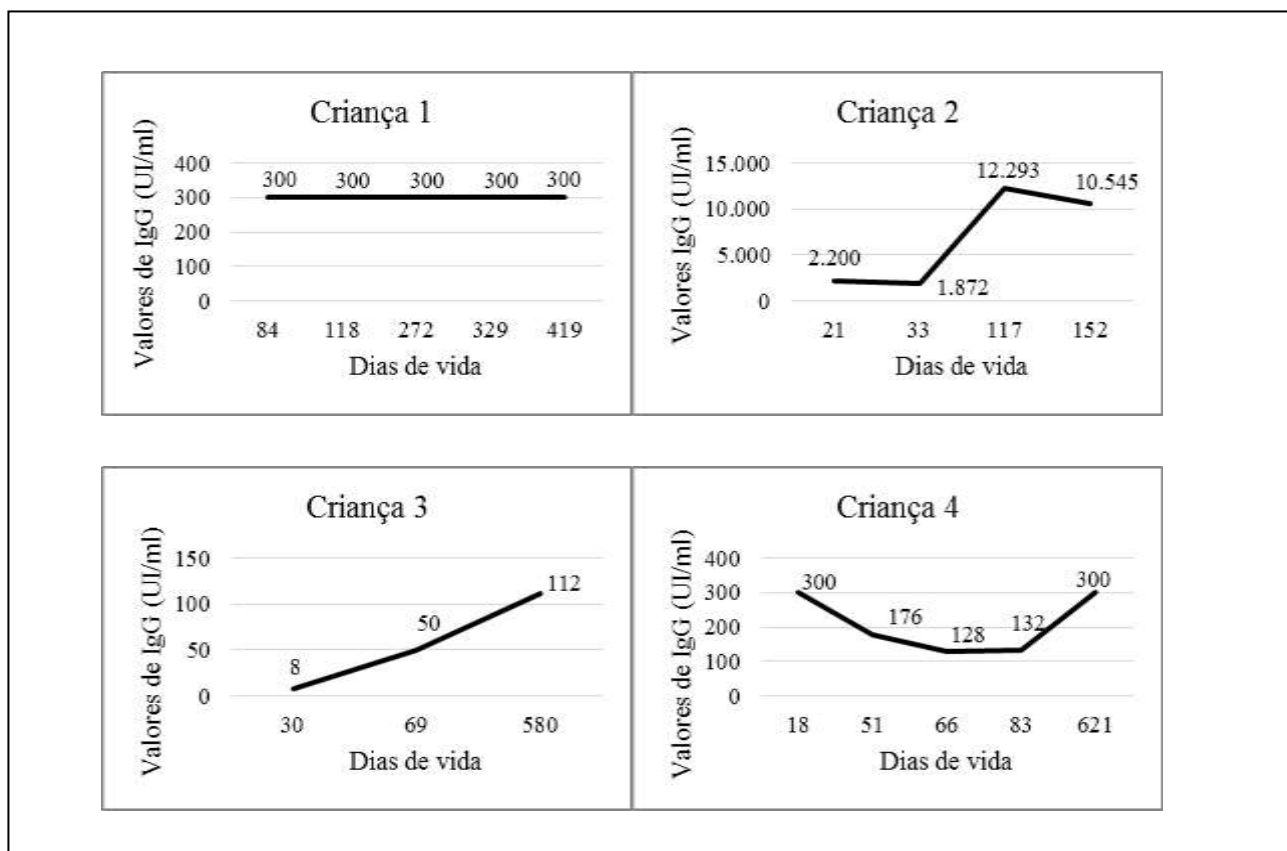


PF- Papel Filtro; R- Reagente; I- Indeterminado; NR- Não Reagente;  
 PCTC-MG - Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita em Minas Gerais  
 IgM e/ou IgA em soro – Anticorpos pesquisados em soro para confirmação do diagnóstico  
 Durante um período de 4 meses, em 2015, e como parte da avaliação do PCTC-MG, foi realizada triagem neonatal universal no estado.

**Figura 1** - Resultados da pesquisa dos anticorpos anti-*T. gondii* no teste de rastreamento (IgM em papel filtro) e nos testes confirmatórios (IgM e IgA em soro) nas 228 crianças participantes do Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita em Minas Gerais (2013-20) com toxoplasmose congênita confirmada.

Nas 17/203 (8,4%) crianças que apresentaram IgM não reagente na triagem neonatal em PF, a suspeita de infecção aguda materna durante a triagem pré-natal (treze pelo PCTC e quatro pelos municípios de origem) motivou a investigação dos recém-nascidos e o diagnóstico. Nesses 17 casos, os anticorpos IgM e/ou IgA estavam presentes no soro de 9 (52,9%) e ausentes no soro de 8 (47%), sendo o diagnóstico confirmado através da persistência dos títulos de IgG nos primeiros 12 meses de vida, com ou sem achados clínicos consistentes com toxoplasmose congênita. Nas 8/17 crianças com PF e sorologia confirmatória negativa, quatro gestantes haviam sido tratadas e a idade gestacional em que ocorreu a infecção materna foi estimada em duas delas, sendo uma no terceiro e outra no segundo trimestre. Sete (87,5%) das oito crianças com ausência de anticorpos IgM e IgA em soro apresentavam retinocoroidite (em três casos com lesões ativas e dois casos com olhos inviáveis, um devido à catarata e outro por impossibilidade de dilatação) na primeira avaliação e, 4/8 (50%), apresentavam comprometimento neurológico (calcificação cerebral, hidrocefalia ou microcefalia).

Na população de 228 crianças com TC estudada (Fig. 2), todas realizaram a pesquisa de anticorpos da classe IgM e 166/228 (72,8%), IgA e IgM. Dentre as 166 crianças que realizaram a pesquisa simultânea dos anticorpos, 45 (27,1%) apresentaram IgA e IgM positivo; 84 (50,6%) somente IgM e 12 (7,2%), apenas IgA. O anticorpo IgM foi detectado em 181/228 (79,4%) crianças e a pesquisa simultânea dos anticorpos permitiu a detecção de 141/166 (84,9%) das crianças. Dentre as 35 (15,3%) que apresentavam IgM e IgA não reagentes, quatro crianças estavam assintomáticas, isto é, sem evidências de doença clínica, sorológica ou oftalmológica na avaliação inicial. Três delas já haviam sido submetidas a exame de imagem e não apresentavam alteração do sistema nervoso central. Nesses casos, a sorologia foi repetida e, devido a persistência ou aumento dos títulos de IgG, a terapêutica foi iniciada, sendo esse o único parâmetro utilizado para iniciar o tratamento (Figura 2). As mães dessas crianças soroconverteram tardiamente, 3 mulheres no terceiro trimestre e uma ao final do segundo trimestre.

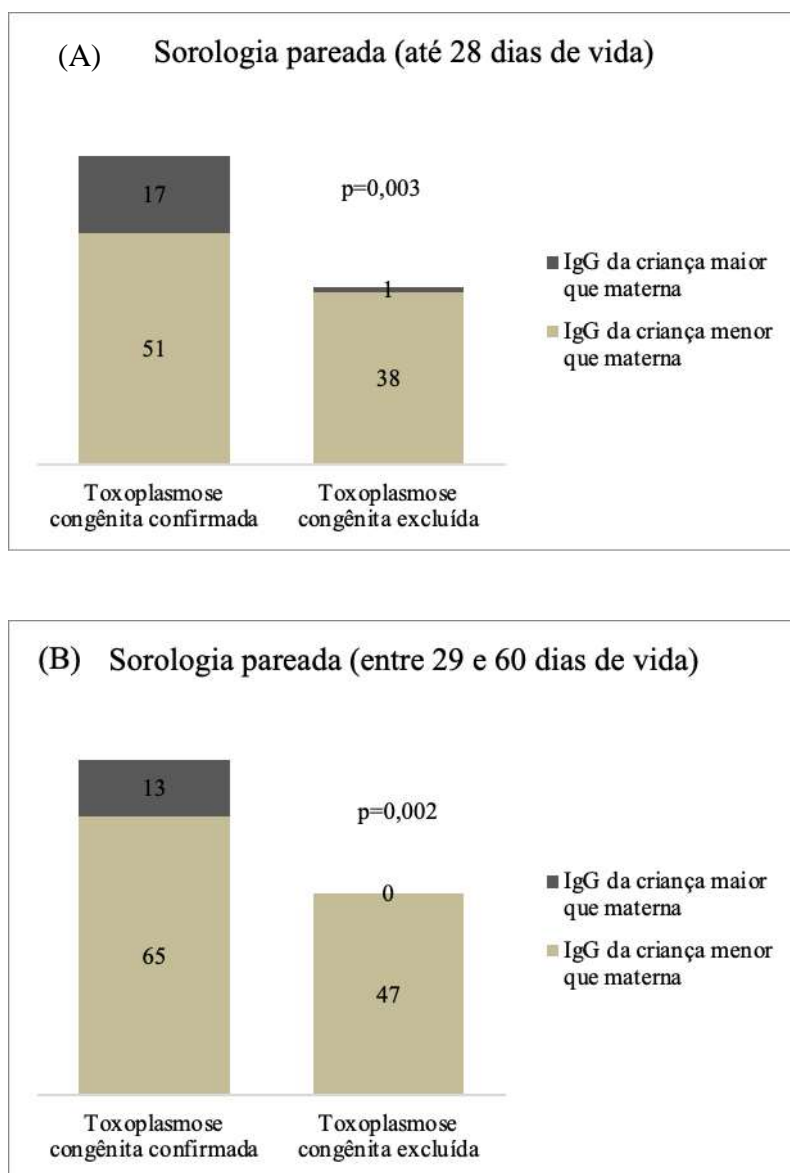


**Figura 2** – Índices de anticorpos da classe IgG em quatro crianças participantes do estudo, com diagnóstico de toxoplasmose congênita, e que não apresentavam manifestação clínica e laboratorial à primeira avaliação.

Amostras simultâneas (amostras pareadas) foram coletadas para comparar os índices de anticorpos anti-*T. gondii* da classe IgG em 314/347 (90,5%) binômios mãe-filho, sendo 196 binômios no grupo de crianças com toxoplasmose congênita confirmada e 118 no grupo com diagnóstico excluído. A mediana de idade das crianças na coleta da sorologia pareada foi de 36 dias ( $P_{25}$  24,0/  $P_{75}$  61,0) e não foi observada diferença significativa da idade entre o grupo de crianças com toxoplasmose congênita confirmada e excluída ( $p=0,517$ ).

Dentre as 107 crianças que realizaram a sorologia pareada antes de 29 dias de vida (Figura 3-A), 18 crianças apresentaram índices de IgG maior que o materno, sendo 17/68 (25%) no grupo das crianças com toxoplasmose congênita confirmada e 1/39 (2,6%) no grupo das crianças não infectadas ( $p=0,003$ ). Nas 125 crianças que realizaram a sorologia entre 29 e 60 dias (Figura 3-B), todas as 13 (16,7%) que apresentaram índices de IgG maiores que os maternos pertenciam ao grupo com toxoplasmose congênita confirmada ( $p=0,002$ ).





**Figura 3** – Frequência de crianças com índice de IgG superior ao materno entre as que tiveram a toxoplasmose confirmada ou excluída, de acordo com a idade da criança no momento da coleta da amostra pareada,  $\leq 28$  dias (Fig.3-A) e entre 29 e 60 dias (Fig.3-B).

Pesquisou-se, na população estudada, a associação entre dois aspectos da toxoplasmose na gestação (idade gestacional da infecção e tratamento materno) e o resultado da sorologia na criança antes dos 60 dias de vida (pesquisa de IgM pela triagem neonatal realizada em papel filtro e o primeiro resultado de IgM/IgA em soro).

Em relação ao tratamento na gestação, dentre as 227 mães das 228 crianças (um par gemelar) com diagnóstico confirmado de toxoplasmose congênita, 45 (19,8%) receberam algum esquema terapêutico antiparasitário, geralmente espiramicina por tempo médio inferior a 30 dias e no final da gestação. Observou-se associação significativa entre tratamento durante a gestação e uma maior proporção de resultados não reagentes na triagem neonatal em PF ( $p=0,002$ ) e, da mesma forma, com uma maior proporção de resultados não reagentes para os anticorpos IgM e/ou IgA em soro ( $p=0,001$ ), como pode ser visto na tabela 1. Ao avaliar as sorologias específicas de forma isolada, observou-se que dentre as 148 crianças com IgM positiva antes de 60 dias de vida, 122 (82,4%) eram filhas de mães não tratadas na gestação e 26 (17,6%) de mães tratadas ( $p=0,004$ ). Não houve diferença significativa quanto ao tratamento materno e a detecção de IgA ( $p=0,501$ ).

**TABELA 1** – Comparação dos resultados do rastreamento em papel filtro e da primeira sorologia realizada para diagnóstico de toxoplasmose congênita nas crianças infectadas.

Tratamento gestante*	Exame sorológico					
	Triagem neonatal em sangue seco positiva/indeterminada (n=201) †			Sorologia IgM e/ou IgA positiva (n=176) ‡		
	Sim	Não	Valor-p	Sim	Não	Valor-p
<b>Sim</b>	26/184 (14,1)	8/17 (47,1)	<b>0,002</b>	26/154 (16,9)	11/22 (50,0)	<b>0,001</b>
<b>Não</b>	158/184 (85,9)	9/17 (52,9)		128/154 (83,1)	11/22 (50,0)	

\* Entre as gestantes com essa informação disponível.

† Crianças submetidas à triagem neonatal com informação sobre o tratamento da gestante.

‡ Sorologia realizada até 60 dias de vida.

Pesquisou-se também a associação entre os resultados da triagem neonatal e da sorologia confirmatória, utilizadas para diagnóstico da criança, de acordo com a idade gestacional em que se deu a infecção materna. Observou-se uma associação direta entre o aumento da idade gestacional e maior proporção de resultados reagentes na triagem neonatal

( $p=0,001$ ) e na sorologia confirmatória ( $p=0,004$ ), como pode ser visto na tabela 2. Quando analisado isoladamente, o anticorpo IgA anti *T. gondii* não esteve associado à idade gestacional da infecção materna ( $p=0,200$ ), diferentemente do IgM, que mostrou associação significativa. Dentre as 65 crianças com sorologia IgM reagente antes de 60 dias de vida foi observado que em 53 (81,5%) a soroconversão materna ocorreu no 3º trimestre e em 12 (18,5%) no 2º trimestre ( $p=0,023$ ).

**TABELA 2** – Comparação dos resultados do rastreamento em papel filtro e da primeira sorologia realizada para diagnóstico de toxoplasmose congênita nas crianças infectadas de acordo com a época de infecção materna.

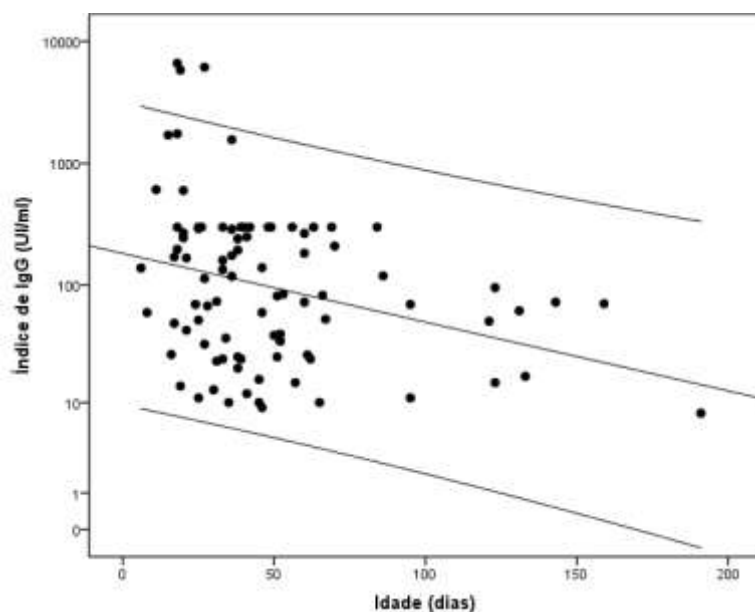
Trimestre de infecção materna*	Exame sorológico					
	Triagem neonatal em sangue seco			Sorologia IgM e/ou IgA		
	positiva/indeterminada (n=80) †		Valor-p	positiva (n=74) ‡		Valor-p
Sim	Não	Sim		Não		
1º trimestre	1/74 (1,3)	1/6 (16,7)	<b>0,001</b>	0/66 (0)	1/8 (12,5)	<b>0,004</b>
2º trimestre	15/74 (20,3)	4/6 (66,7)		11/66 (16,7)	3/8 (37,5)	
3º trimestre	58/74 (78,4)	1/6 (16,7)		55/66 (83,3)	4/8 (50,0)	

\* Entre as gestantes com essa informação disponível.

† Crianças submetidas à triagem neonatal.

‡ Sorologia realizada até 60 dias de vida.

A infecção foi excluída em 119 das 347 crianças investigadas devido a suspeita de toxoplasmose congênita. Foi possível avaliar o declínio dos anticorpos da classe IgG até a sua negativação para as 111 (93,3%) crianças que apresentavam índices de IgG reagentes na primeira coleta. Foi observado uma correlação significativa entre os índices iniciais mais altos de IgG e idade mais tardia para negativação (coeficiente de Spearman = 0,657). A mediana de idade para a completa depuração do IgG transferido da mãe para o filho foi de 235 dias de vida ( $P_{25}$  157,5/  $P_{75}$  300,0) considerando as crianças com queda progressiva dos índices de IgG ao longo do primeiro ano de vida (Figura 4).



Índices de IgG são mostrados em escala logarítmica  
 Metodologia ELFA VIDAS      Valores de referência  $\geq 8$ : positivo (0,90)     $\leq 3$ : negativo (0,49)

**Figura 4** - Gráfico de dispersão mostrando o tempo até negatização dos anticorpos IgG anti-*T gondii*, de origem materna, em crianças não infectadas participantes da coorte do PCTC-MG.

No primeiro exame realizado no ambulatório de toxoplasmose do HC-UFMG, todas as 228 crianças infectadas foram submetidas à sorologia, oftalmoscopia binocular indireta (fundoscopia) e avaliação auditiva (emissões otoacústicas – EOA, e Potencial Evocado Auditivo de Tronco Cerebral - PEATE ou BERA). Noventa e quatro crianças haviam realizado exames de imagem do SNC até a data dessa primeira avaliação e 44 (46,8%) apresentavam calcificações e 18 (19,1%), hidrocefalia. Dentre as 228 crianças que realizaram a fundoscopia, 167 (73,2%) apresentavam retinocoroidite cicatrizada e/ou em atividade inflamatória. Setenta e oito crianças (34,2%) apresentaram sintomas sistêmicos inespecíficos como hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia ou icterícia na avaliação pediátrica.

Foram avaliados os parâmetros utilizados para o diagnóstico da toxoplasmose congênita e a sua contribuição isolada para o diagnóstico e início do tratamento na população estudada (tabela 5). A detecção de anticorpos da classe IgM e/ou IgA foi o parâmetro mais utilizado para início do tratamento medicamentoso (176/226; 77,9%).

**TABELA 3** – Distribuição de frequência dos parâmetros utilizados para decisão de iniciar o tratamento da toxoplasmose congênita nas 226\* crianças tratadas no primeiro ano de vida e participantes do Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita em Minas Gerais (2013 a 2020).

<b>Parâmetros utilizados na decisão de tratar a TC</b>	<b>Frequência (%)</b>
IgM reagente	166/226 (59,3)
IgA reagente	10/164 (6,1)
IgG persistente ou em elevação †	4/226 (1,8)
IgG da criança maior que a materna ‡	0 (0,0)
Retinocoroidite	45/226 (19,9)
Calcificação intracraniana §	1/226 (0,4)

\* Duas crianças não receberam tratamento devido à inserção tardia no PCTC-MG.

† Uma criança apresentou apenas IgG persistente associado a soroconversão materna, e três tiveram aumento e persistência de IgG.

‡ O índice de anticorpos IgG da criança maior que o materno não foi parâmetro único para início do tratamento em nenhuma criança.

§ Uma criança apresentou calcificação associada à soroconversão materna.

TC – Toxoplasmose congênita.

Todas as crianças realizaram sorologia após término do tratamento. Em seis crianças, observou-se rebote sorológico com a positividade dos anticorpos IgM e/ou IgA e 1/3 apresentou rebote de IgG após a suspensão do tratamento. Em nenhuma delas foi observado sinais de reativação ocular.

## **Discussão**

A população estudada foi constituída por uma coorte de crianças participantes do PCTC-MG no período de 2013 a 2020, na qual foi possível confirmar ou excluir a toxoplasmose congênita. A amostra selecionada representa crianças suspeitas a partir da triagem pré-natal e neonatal e pelo encaminhamento de alguns casos pelos municípios de origem, mas a maioria foi incluída devido ao programa de rastreamento neonatal. Nessa população, o teste de triagem (IgM em PF) apresentou boa sensibilidade para identificar os casos de toxoplasmose congênita (91,6%). Outros pesquisadores, estudando amostras selecionadas a partir da triagem neonatal universal, observaram que a pesquisa de IgM em PF é capaz de identificar mais de 75% das crianças infectadas nascidas de mães não tratadas, com baixas taxas de falso-positivo e falso-negativo.<sup>25</sup> No grupo das crianças infectadas, a maioria que apresentou triagem neonatal em PF com resultado reagente ou indeterminado, também

apresentou IgM e/ou IgA em amostras de soro (89,8%), o que está em acordo com estudos que utilizaram a triagem neonatal universal para identificar as crianças com toxoplasmose congênita.<sup>17,25</sup> Mas, em 19 crianças (10,2%) com teste de triagem reagente/indeterminado, a confirmação diagnóstica pela sorologia IgM e/ou IgA não ocorreu e a infecção congênita foi confirmada pela investigação da criança e monitorização dos anticorpos IgG. Nesse grupo observou-se que o intervalo de tempo entre a colheita de sangue na triagem e na sorologia confirmatória foi maior do que 40 dias em 12 crianças (63,1%). Pesquisadores relatam que a não detecção da IgM anti-*T. gondii* no soro pode estar relacionada ao intervalo de tempo decorrido entre a realização da triagem e a coleta da sorologia, pois o período de positividade desse anticorpo diminui com a idade e pode ser fugaz.<sup>20,21,26</sup> Lago e colaboradores (2014)<sup>21</sup> ao estudarem o período de positividade do anticorpo IgM detectaram, em sua amostra, que 19,6% dos recém-nascidos apresentavam IgM negativa com trinta dias de vida. Diante de pacientes suspeitos (IgM reagente/indeterminado na triagem neonatal ou manifestações clínicas compatíveis com infecção congênita) não se deve excluir a possibilidade de infecção congênita, mesmo na ausência de anticorpos de fase aguda (IgM, IgA) no soro<sup>27</sup>, sendo extremamente importante a realização da propedêutica completa em busca de outros parâmetros confirmatórios.

Nessas 19 crianças, foi possível identificar a doença com base em parâmetros clínicos durante a primeira avaliação médica na maioria delas. A retinocoroidite foi o sinal clínico mais frequente, (84,2%), seguida pelos achados neurológicos (calcificação e/ou hidrocefalia), em 58,8%, o que confirma a apresentação mais grave da doença no Brasil em comparação à Europa.<sup>28</sup> Ao exame pediátrico, apenas sete crianças apresentavam sintomas sistêmicos inespecíficos como hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia ou icterícia o que dificultaria o diagnóstico caso não houvesse a investigação de outros parâmetros. Dois pacientes que permaneceram assintomáticos, tinham apenas anticorpos IgG positivos e a monitorização dos títulos sugeriu síntese própria, o que confirmou a toxoplasmose congênita.

Dezessete crianças (8,4%) no grupo das infectadas apresentaram pesquisa de IgM em papel filtro negativa, o que está em acordo com outros pesquisadores<sup>25</sup> que também relataram resultados falso-negativo na pesquisa de IgM pela triagem neonatal em papel filtro em um número pequeno de casos (10,5%). Nesses 17 casos em que a triagem em PF foi negativa, a continuidade da investigação se deu pelo conhecimento do diagnóstico da infecção materna, o

que reforça a importância da triagem pré-natal e seu monitoramento para o diagnóstico precoce da infecção congênita. Outro achado interessante é que a maioria (10/17; 58,8%), das crianças desse grupo apresentou comprometimento neurológico, indicando infecção fetal provavelmente na primeira metade da gestação, o que pode ser uma explicação para o resultado de IgM negativo na triagem, visto que a infecção intrauterina já era de longa duração. Em nove dentre as 17 crianças, a presença de IgM/IgA no soro facilitou o diagnóstico, porém, nos oito com ausência desses anticorpos no soro, os parâmetros clínicos foram essenciais. Sete crianças apresentaram alteração compatível com retinocoroidite no exame oftalmológico. Somente um paciente encontrava-se assintomático e o tratamento iniciado devido à persistência dos títulos de IgG durante monitorização do lactente, indicada devido a soroconversão materna ocorrida nas últimas semanas de gestação. Resultado falso-negativos podem decorrer da inibição da formação de IgM fetal devido a presença de altos títulos de IgG materno transferidos passivamente ao recém-nascido.<sup>29,30</sup> Da mesma forma, o tratamento antiparasitário durante a gestação pode retardar ou interromper a resposta imunológica fetal reduzindo a sensibilidade diagnóstica.<sup>14,31</sup>

No grupo de crianças não infectadas, detectou-se um número alto de resultados falso-positivos na pesquisa de IgM em PF (74,8%), o que pode representar um viés de seleção, pois a amostra foi selecionada entre os suspeitos pelo resultado da triagem neonatal. Resultados semelhantes também foram descritos por Carvalheiro et al. (61,5%)<sup>32</sup>, Evengard et al., (78,6%)<sup>33</sup> e Camargo et al (91%)<sup>39</sup>, apesar da diferença de metodologia utilizada na triagem neonatal. Embora os resultados falso-positivos possam ser responsáveis por aumento nos custos e maior ansiedade nos familiares devido à necessidade de investigação, essa proporção é aceita para testes de triagem, especialmente em regiões com baixa frequência da doença.<sup>32</sup> Em nosso estudo, uma criança foi tratada por dois meses devido a presença de IgA em soro, porém o tratamento foi suspenso após exclusão da doença (novo teste de IgM e IgA negativo, ausência de manifestações clínicas, além da negatificação do IgG após interrupção do tratamento). Esse achado reforça a importância da análise crítica dos critérios diagnósticos e necessidade de seguimento sorológico nas crianças com diagnóstico duvidoso.

A comparação entre os índices de IgG em amostras da mãe e filho, colhidas simultaneamente após o nascimento, poderia contribuir para o diagnóstico da toxoplasmose congênita nos casos em que os anticorpos IgM e IgA estão ausentes. Essa comparação dos

títulos é citada na diretriz da Academia Americana de Pediatria (AAP) que admite o acompanhamento sem início do tratamento apenas nas crianças completamente assintomáticas, com baixo risco de infecção, incluindo a presença de anticorpos IgG menores que o materno.<sup>9</sup> Rodrigues e colaboradores (2014)<sup>27</sup> consideraram a presença de anticorpos IgG do recém-nascido, em índices quatro vezes maiores que o materno, como indicativo de toxoplasmose congênita, dentre outros parâmetros de diagnóstico. A avaliação desse parâmetro na nossa amostra mostrou que os índices de IgG superiores no recém-nascido em relação a sua mãe foram significativamente mais frequentes entre os neonatos infectados, tanto nas amostras colhidas no primeiro mês de vida ( $p=0,003$ ) quanto nas colhidas no segundo mês de vida ( $p=0,002$ ). Porém esse achado como única evidência de infecção congênita deve ser analisado com cautela, pois crianças não infectadas podem apresentar índices superiores ao materno.<sup>1</sup> A IgG (total e específica) materna atravessa a barreira placentária a partir da 13ª semana da gestação e aumenta progressivamente até o 3º trimestre, de forma que, ao nascimento, a IgG do RN é similar à materna na imensa maioria dos casos, mas pode mesmo excedê-la.<sup>35</sup> Lago e colaboradores (2004)<sup>36</sup> analisaram a sorologia pareada em um grupo de crianças não infectadas e suas respectivas mães e evidenciaram que metade (26/52) das crianças apresentavam anticorpos IgG em títulos maiores que o materno. Os autores ressaltam que a transferência transplacentária de IgG é um processo ativo e dependente dos níveis de anticorpos maternos, e concluem que o achado de valor de IgG no recém-nascido superior ao materno não deve ser considerado como critério diagnóstico único de toxoplasmose congênita.

Outro parâmetro utilizado para o diagnóstico da infecção congênita, e já bem descrito na literatura, refere-se à modificação da curva de decréscimo de IgG, seja em termos de estabilização ou aumento dos valores do anticorpo.<sup>37</sup> Esse foi o único parâmetro que utilizamos para iniciar o tratamento em quatro crianças que apresentavam apenas IgG reagente e eram assintomáticas na primeira avaliação médica. O diagnóstico dessas crianças foi confirmado pela persistência de IgG após término do tratamento e, provavelmente, foram infectados tardiamente na gestação. Já está bem descrito que a maioria dos recém-nascidos são assintomáticos quando infectados durante o terceiro trimestre<sup>1</sup>, o que é reforçado pelos dados dessas crianças, que permaneceram sem lesões oculares e neurológicas (apenas uma não havia sido submetida a exame de neuroimagem).



Estudos realizados na Europa e nos Estados Unidos (EUA) relataram que a presença de IgM e IgA ao nascimento pode ser influenciada pela idade gestacional em que ocorreu a infecção na gestação, sendo a idade gestacional média da infecção materna significativamente maior no grupo de recém-nascidos com IgM e IgA reagentes em comparação com os não-reagentes.<sup>38</sup> Essa poderia ser uma explicação para diferentes sensibilidades na detecção desses anticorpos observados em diferentes estudos, seja utilizando amostras de sangue seco em PF ou soro. Esse achado é relevante na triagem neonatal para toxoplasmose, pois crianças infectadas no início da gestação apresentarão com maior frequência ausência desses anticorpos na triagem neonatal, e outras estratégias diagnósticas serão necessárias.<sup>39,40</sup> A síntese de anticorpos no feto pode não começar até a 22ª semana de gestação, o que pode levar à não detecção dos anticorpos no período neonatal quando a infecção fetal ocorreu na primeira metade da gravidez. Da mesma forma, uma resposta imune fetal fugaz pode representar outra possível explicação para o resultado falso-negativo de IgM nas infecções fetais ocorridas no primeiro trimestre de gestação.<sup>38</sup> Apesar de termos conseguido estimar a época de infecção materna apenas para uma amostra pequena de gestantes, foi possível demonstrar que os resultados de IgM/IgA reagentes predominaram nas crianças infectadas no último trimestre da gestação, tanto em amostras de PF ( $p=0,001$ ) quanto soro colhido antes dos 60 dias de vida ( $p=0,004$ ). Esses achados estão em acordo com os estudos de Wallon et al. (1999)<sup>41</sup>, Bessieres et al. (2001)<sup>42</sup>, e Gilbert et al. (2007)<sup>26</sup> que observaram menor detecção de IgM nas crianças cujas mães soroconverteram no primeiro ou segundo trimestre gestacional. Naessens e colaboradores (1999)<sup>38</sup> também avaliaram a proporção de IgM e IgA específicos, demonstrando que resultados reagentes são menos evidentes nas infecções ocorridas antes de 20 semanas do que nas ocorridas após 34ª semana de gestação, respectivamente 0% e 100% para IgM, e 11% e 88% para IgA. Portanto, infecções fetais precoces na gestação podem fazer com que os anticorpos IgM do feto atinjam o seu pico durante a vida intrauterina e estejam negativos ao nascimento, devido a curta duração da resposta imune fetal; e o maior período de tempo entre a infecção placentária e fetal, pode permitir maior passagem de anticorpos maternos e inibição da produção fetal de anticorpos, resultando em ausência de IgM/IgA no período neonatal.<sup>21, 38</sup>

O tratamento antiparasitário durante a gestação também foi associado à diminuição na sensibilidade diagnóstica dos testes sorológicos (IgM/IgA). Observamos que o uso de

medicação durante a gestação esteve associado à menor número de resultados positivos na sorologia em PF ( $p=0,002$ ) e soro ( $p=0,001$ ) colhido antes dos 60 dias de vida. A frequência de detecção dos anticorpos IgM foi menor nas crianças cujas mães receberam tratamento durante a gestação (17,6%) comparado às crianças cujas mães não foram tratadas (82,4%). Não foi encontrada diferença significativa, entre crianças nascidas de mães tratadas e não tratadas, quando foi avaliado a presença de IgA. Achados semelhantes, em soro, foram descritos por Olariu e colaboradores (2019)<sup>14</sup>, nos Estados Unidos, que detectaram uma proporção menor (44%) de IgM nos filhos de mães tratadas em comparação com os filhos das não tratadas (86,6%;  $p<0,001$ ), não evidenciando diferença significativa nesses dois grupos ao avaliar a presença de IgA ou IgE. Também na Europa, Naessens e colaboradores (1999)<sup>38</sup> relataram menor frequência na detecção de IgM e IgA em filhos de mães tratadas comparado às não tratadas, respectivamente, 25% e 85% para IgM e 57% e 80% para IgA. Os autores atribuíram essa diferença à idade gestacional da infecção materna, ou seja, há maior probabilidade de a gestante ser tratada quando a toxoplasmose é adquirida mais cedo na gestação, portanto a idade gestacional representa um fator de confusão para a presença do tratamento. Entretanto, a maioria das gestantes havia sido tratada e a idade gestacional da infecção materna não era bem estabelecida. Recentemente, estudo multicêntrico forneceu evidências de que o tratamento materno pode reduzir a sensibilidade da sorologia no neonato.<sup>31</sup> Esses achados sugerem que a antibioticoterapia administrada no pré-natal pode interromper ou retardar a resposta imunológica do feto, reduzindo a sensibilidade dos testes sorológicos no período neonatal.<sup>31</sup> Em relação ao esquema terapêutico, alguns estudos relataram menor sensibilidade da sorologia quando o tratamento clássico foi utilizado (sulfadiazina e pirimetamina) em comparação com espiramicina<sup>27,43</sup>, enquanto outros pesquisadores não observaram diferença significativa.<sup>26,42</sup> Alguns autores observaram menor sensibilidade da sorologia, especialmente IgM, quando o tempo de tratamento intrauterino foi mais prolongado, superior a oito semanas.<sup>31</sup> Embora este estudo não tenha sido capaz de avaliar diferenças no esquema terapêutico, já que a maioria das gestantes recebeu apenas a espiramicina, novos estudos são necessários para avaliar essa interferência no diagnóstico precoce da toxoplasmose congênita.

O critério universalmente aceito para exclusão da toxoplasmose congênita é o desaparecimento completo dos anticorpos específicos da classe IgG, até o final do primeiro

ano de vida, no caso de crianças não tratadas.<sup>44</sup> Espera-se que a IgG apresente queda em torno de 50% a cada mês de vida, visto que a meia-vida do anticorpo é de 3 a 4 semanas, e não seja mais detectada ao final de 12 meses de vida, refletindo a depuração completa do anticorpo materno e ausência de síntese pelo recém-nascido.<sup>9,44</sup> Em nosso estudo, a mediana de comprovação da negatificação de IgG foi de 235 dias de vida (amplitude: 80-353 dias), considerando 89/111 (80,2%) crianças que realizaram a sorologia no primeiro ano de vida. Entretanto, o acompanhamento sorológico não foi realizado de forma seriada, podendo justificar o maior tempo de depuração de IgG nesse estudo comparado aos 162 dias encontrados por Pessanha e colaboradores (2011).<sup>45</sup> Mas, sabe-se que a transferência de IgG da mãe para seu filho depende dos níveis maternos de IgG total e anticorpos específicos, da idade gestacional, da integridade placentária, da subclasse de IgG e da natureza do antígeno.<sup>35</sup> É possível, em crianças que receberam uma quantidade maior de IgG materna, que esse tempo possa superar os 12 meses.<sup>44</sup> Nesta amostra, houve correlação entre maiores índices de IgG ao nascimento e maior tempo para depuração do anticorpo, além da coleta de sangue para sorologia de controle fora do período estipulado, por algumas crianças, e, esses dois fatores podem explicar o longo tempo observado para negatificação de IgG.

Sabendo que o tratamento pré-natal ou a infecção fetal no início da gestação podem reduzir a sensibilidade diagnóstica, cerca de 20 a 50% das crianças infectadas podem ter resultado falso-negativo<sup>9</sup>, sendo necessários outros parâmetros para contribuir com o diagnóstico. Em nosso estudo, a maioria dos pacientes teve como parâmetro para início de tratamento a presença de sorologia específica (IgM/IgA) positiva nos primeiros seis meses (77,9%). Entretanto, o exame oftalmológico foi decisivo para o diagnóstico da doença em 19,9% dos casos nos quais os anticorpos IgM e IgA eram negativos e somente o IgG positivo. Isso demonstra o quanto o exame oftalmológico cuidadoso e realizado por especialistas pode contribuir para o diagnóstico precoce de casos duvidosos.

Em crianças com infecção congênita pode ocorrer um aumento expressivo dos títulos de anticorpos após o término do tratamento caracterizando o rebote sorológico, que independe do regime de tratamento ou do estado clínico.<sup>46</sup> O mecanismo atribuído ao rebote sorológico ainda é incerto e vários pesquisadores têm sugerido alguns possíveis mecanismos: reativação do parasita<sup>47-49</sup>, re-expressão do antígeno do toxoplasma<sup>50</sup>, ou atraso na resposta imune específica.<sup>50-52</sup> Fortier e colaboradores (1997)<sup>48</sup> evidenciaram com frequência rebotes

envolvendo a IgG e mais raramente com aparecimento secundário de IgM ou IgA. Em nosso estudo foi possível observar que seis crianças apresentaram aparecimento secundário de IgM e/ou IgA associado a um aumento nos índices de IgG após o término do tratamento e a suspensão da medicação. Desmonts e colaboradores (1975)<sup>53</sup> observaram rebote sorológico em 75% dos casos e não houve associação significativa com um risco aumentado de reativação das lesões oculares.

A identificação correta e precoce das crianças infectadas é fundamental para o adequado tratamento e melhor prognóstico da toxoplasmose congênita. Embora tenham ocorrido avanços no conhecimento da doença, os desafios para o diagnóstico da infecção congênita ainda persistem. Como a maioria dos neonatos e lactentes não apresenta manifestações clínicas evidentes ao exame habitual, o diagnóstico da infecção é dependente de exames laboratoriais e avaliações por profissionais da saúde especializados. O desenho do estudo, retrospectivo, é uma limitação para interpretação dos resultados, mas, considerando-se que durante a vigência do programa houve estruturação e padronização dos exames sorológicos e atendimentos médicos, sempre realizados pela mesma equipe de profissionais, essa avaliação das ações em serviço pode contribuir para o melhor entendimento da logística do diagnóstico e organização de programas de rastreamento para toxoplasmose congênita no país. Os resultados desse programa de rastreamento pré-natal e neonatal mostraram que a sorologia (metodologia sensível e específica) identificou a maioria das crianças infectadas, mas alguns casos só foram diagnosticados pelo exame oftalmológico ou exames de imagem do SNC, o que alerta para a necessidade de estruturar uma rede de serviços especializados para diagnóstico de imagem e oftalmológico durante o processo de organização de um programa de rastreamento.

## REFERÊNCIAS

1. Peyron F, Wallon M, Kieffer F, Garweg J. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, ed. Toxoplasmosis. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 949–1042.
2. Dubey JP, Lago EG, Gennari SM, Su C, Jones JL. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. Parasitology 2012 Sep; 139 (11):1375-424.

3. Carneiro AC, Andrade GM, Costa JG, Pinheiro BV, Vasconcelos-Santos DV, Ferreira AM, et al. Genetic characterization of *Toxoplasma gondii* revealed highly diverse genotypes for isolates from newborns with congenital toxoplasmosis in southeastern Brazil. *J Clin Microbiol* 2013 Mar; 51 (3):901-7.
4. Khan A, Jordan C, Muccioli C, Vallochi AL, Rizzo LV, Belfort R Jr, et al. Genetic divergence of *Toxoplasma gondii* strains associated with ocular toxoplasmosis, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2006 Jun; 12 (6):942-9.
5. Delhaes L, Ajzenberg D, Sicot B, Bourgeot P, Dardé ML, Dei-Cas E, et al. Severe congenital toxoplasmosis due to a *Toxoplasma gondii* strain with an atypical genotype: case report and review. *Prenat Diagn* 2010 Sep; 30 (9):902-5.
6. McLeod R, Boyer KM, Lee D, Mui E, Wroblewski K, Karrison T, et al; Toxoplasmosis Study Group. Prematurity and severity are associated with *Toxoplasma gondii* alleles (NCCCTS, 1981-2009). *Clin Infect Dis* 2012 Jun; 54 (11):1595-605.
7. Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatrics* 1980 Nov; 66 (5):767-74.
8. Koppe JG, Loewer-Sieger DH, de Roeber-Bonnet H. Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. *Lancet* 1986 Feb; 1 (8475):254-6.
9. Maldonado YA, Read JS; Committee on Infectious Diseases. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics* 2017 Feb; 139 (2):e20163860.
10. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Apr;25 (2):264-96.
11. Prusa AR, Kasper DC, Olischar M, Husslein P, Pollak A, et al. Evaluation of serological prenatal screening to detect *Toxoplasma gondii* infections in Austria. *Neonatology* 2013;103 (1):27-34.
12. Peyron F, L'ollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F, et al. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens* 2019 Feb; 8(1):24.
13. Pomares C, Montoya JG. Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2016 Oct; 54 (10):2448-54.
14. Olariu TR, Press C, Talucod J, Olson K, Montoya JG. Congenital toxoplasmosis in the United States: clinical and serologic findings in infants born to mothers treated during pregnancy. *Parasite.* 2019; 26:13.

15. Schmidt DR, Hogh B, Andersen O, Fuchs J, Fledelius H, Petersen E. The national neonatal screening programme for congenital toxoplasmosis in Denmark: results from the initial four years, 1999-2002. *Arch Dis Child* 2006 Aug; 91 (8):661-5.
16. Gomez-Marin JE, Gonzalez MM, Montoya MT, Giraldo A, Castaño JC. A newborn screening programme for congenital toxoplasmosis in the setting of a country with less income. *Arch Dis Child* 2007 Jan; 92 (1):88.
17. Vasconcelos-Santos DV, Machado Azevedo DO, Campos WR, Oréfice F, Queiroz-Andrade GM, Carellos EV, et al; UFMG Congenital Toxoplasmosis Brazilian Group. Congenital toxoplasmosis in southeastern Brazil: results of early ophthalmologic examination of a large cohort of neonates. *Ophthalmology* 2009 Nov; 116 (11):2199-205.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.04.042. Epub 2009 Sep 10. PMID: 19744724.
18. Carellos EVM, de Andrade GMQ, Vasconcelos-Santos DV, Januário JN, Romanelli RMC, et al. Adverse Socioeconomic Conditions and Oocyst Related Factors Are Associated with Congenital Toxoplasmosis in a Population-Based Study in Minas Gerais, Brazil. *PLoS ONE* 2014; 9(2): e88588.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Atenção ao pré-natal de baixo risco [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. (Cadernos de Atenção Básica, 32). Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/biblioteca/visualizar/MTIwOQ==>.
20. Olariu TR, Remington JS, McLeod R, Alam A, Montoya JG. Severe congenital toxoplasmosis in the United States: clinical and serologic findings in untreated infants. *Pediatr Infect Dis J* 2011 Dec; 30 (12):1056-61.
21. Lago EG, Oliveira AP, Bender AL. Presence and duration of anti-Toxoplasma gondii immunoglobulin M in infants with congenital toxoplasmosis. *J Pediatr (Rio J)* 2014 Jul-Aug; 90 (4):363-9.
22. L'Ollivier C, Wallon M, Faucher B, Piarroux R, Peyron F, Franck J. Comparison of Mother and Child Antibodies That Target High-Molecular-Mass Toxoplasma gondii Antigens by Immunoblotting Improves Neonatal Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. *Clinical and Vaccine Immunology* 2012 Aug ;19 (8): 1326–1328.
23. Lebech M, Joynson DH, Seitz HM, Thulliez P, Gilbert RE, Dutton GN, et al. Classification system and case definitions of Toxoplasma gondii infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996 Oct; 15 (10):799-805.
24. Committee opinion no 611: method for estimating due date. *Obstet Gynecol.* 2014 Oct; 124(4):863-866.
25. Lebech M, Andersen O, Christensen NC, Hertel J, Nielsen HE, Peitersen B, et al. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group. *Lancet* 1999 May; 353(9167):1834-7.

26. Gilbert RE, Thalib L, Tan HK, Paul M, Wallon M, Petersen E; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Screening for congenital toxoplasmosis: accuracy of immunoglobulin M and immunoglobulin A tests after birth. *J Med Screen* 2007; 14(1):8-13.
27. Rodrigues IM, Costa TL, Avelar JB, Amaral WN, Castro AM, Avelino MM. Assessment of laboratory methods used in the diagnosis of congenital toxoplasmosis after maternal treatment with spiramycin in pregnancy. *BMC Infect Dis* 2014 Jun 24;14:349.
28. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, Bahia-Oliveira LM, Tan HK, Wallon M, et al; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008 Aug; 2 (8):e277.
29. Liu Q, Wang ZD, Huang SY, Zhu XQ. Diagnosis of toxoplasmosis and typing of *Toxoplasma gondii*. *Parasit Vectors* 2015 May; 8:292.
30. Montoya JG, Rosso F. Diagnosis and management of toxoplasmosis. *Clin Perinatol* 2005 Sep; 32(3):705-26.
31. Guegan H, Stājner T, Bobic B, Press C, Olariu RT, Olson K, et al. Maternal anti-Toxoplasma Treatment during Pregnancy is Associated with Reduced Sensitivity of Diagnostic Tests for Congenital Infection in the Neonate. *J Clin Microbiol*. 2021 Jan; 59 (2) e01368-20; doi:10.1128 / JCM.01368-20. PMID: 33208476.
32. Carvalheiro CG, Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, De Souza CB, Maciel LM. Incidence of congenital toxoplasmosis estimated by neonatal screening: relevance of diagnostic confirmation in asymptomatic newborn infants. *Epidemiol Infect* 2005 Jun; 133(3):485-91.
33. Evengård B, Petersson K, Engman ML, Wiklund S, Ivarsson SA, Teär-Fahnehjelm K, et al. Low incidence of toxoplasma infection during pregnancy and in newborns in Sweden. *Epidemiol Infect* 2001 Aug; 127(1):121-7.
34. Neto EC, Anele E, Rubim R, Brites A, Schulte J, Becker D, et al. High prevalence of congenital toxoplasmosis in Brazil estimated in a 3-year prospective neonatal screening study. *Int J Epidemiol* 2000 Oct; 29(5):941-7.
35. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG Placental Transfer in Healthy and Pathological Pregnancies. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012:985646.
36. Lago EG, Bender AL, Glock L, de Carvalho RL, Presotto C, Coelho JC, et al. Comparação entre as concentrações de IgG anti-toxoplasma gondii em recém-nascidos não-infectados e suas mães, no período pós-parto imediato. *Sci. med* 2004; 14(2): 121-127.
37. Villard O, Cimon B, L'Ollivier C, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, Houze S, et al. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection: Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016 Jan; 84(1):22-33.

38. Naessens A, Jenum PA, Pollak A, Decoster A, Lappalainen M, Villena I, et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis in the neonatal period: A multicenter evaluation. *J Pediatr* 1999 Dec; 135(6):714-9.
39. Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC, Maguire JH, Lynfield R, Stechenberg B, et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. The New England Regional *Toxoplasma* Working Group. *N Engl J Med* 1994 Jun; 330 (26):1858-63.
40. Eaton RB, Petersen E, Seppänen H, Tuuminen T. Multicenter evaluation of a fluorometric enzyme immunocapture assay to detect toxoplasma-specific immunoglobulin M in dried blood filter paper specimens from newborns. *J Clin Microbiol* 1996 Dec; 34(12):3147-50.
41. Wallon M, Dunn D, Slimani D, Girault V, Gay-Andrieu F, Peyron F. Diagnosis of congenital toxoplasmosis at birth: what is the value of testing for IgM and IgA? *Eur J Pediatr* 1999 Aug; 158(8):645-9.
42. Bessières MH, Berrebi A, Rolland M, Bloom MC, Roques C, Cassaing S, et al. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in a cohort of 165 women infected during pregnancy and influence of in utero treatment on the results of neonatal tests. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001 Jan; 94(1):37-45.
43. McLeod R, Kieffer F, Sautter M, Hosten T, Pelloux H. Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009 Mar; 104(2):320-44.
44. Remington JS, McLeod R, Wilson CB, Desmonts G. *Toxoplasmosis. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 918-1041.
45. Pessanha TM, de Carvalho M, Pone MVS, Júnior SCG. Abordagem diagnóstica e terapêutica da toxoplasmose em gestantes e as repercussões no recém-nascido. *Rev. Paul. Pediatr* 2011 Sep; 29(3): 341-347.
46. Wallon M, Cozon G, Ecochard R, Lewin P, Peyron F. Serological rebound in congenital toxoplasmosis: long-term follow-up of 133 children. *Eur J Pediatr*. 2001 Sep; 160 (9):534-40.
47. McLeod R, Boyer K, Karrison T, Kasza K, Swisher C, Roizen N, et al; Toxoplasmosis Study Group. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Clin Infect Dis* 2006 May; 42(10):1383-94.
48. Fortier B, Coignard-Chatain C, Dao A, Rouland V, Valat AS, Vinatier D, et al. Étude des poussées cliniques évolutives et des rebonds sérologiques d'enfants atteints de toxoplasmose congénitale et suivis durant les 2 premières années de vie. *Arch Pediatr*.1997;4: 940-946



49. Villena I, Aubert D, Leroux B, Dupouy D, Talmud M, Chemla C, et al. Pyrimethamine-sulfadoxine treatment of congenital toxoplasmosis: follow-up of 78 cases between 1980 and 1997. Reims Toxoplasmosis Group. *Scand J Infect Dis*. 1998; 30(3):295-300.
50. Djurkovic-Djakovic O, Romand S, Nobrè R, Couvreur J, Thulliez P. Serologic rebounds after one-year-long treatment for congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Jan; 19(1):81-3.
51. Couvreur J. Le problème de la toxoplasmose congénitale. L'évolution sur quatre décennies [Problems of congenital toxoplasmosis. Evolution over four decades]. *Presse Med*. 1999 Apr 10;28(14):753-7.
52. Desmonts G, Couvreur J. Histoire naturelle de la toxoplasmose congénitale. *Ann Pediatr*. 1984; 31:799-802.
53. Desmonts G, Couvreur J. Toxoplasmose congénitale. Schema du diagnostic et de la surveillance. *Journées Parisiennes de Pédiatrie*. Flammarion Médecine Sciences ed. Paris, 1975: 308-16.

## 6.2 Artigo Original 2

### **Gravidade das manifestações clínicas na toxoplasmose congênita em crianças identificadas por um programa de rastreamento em Minas Gerais.**

Elisa Maria Silva Vieira<sup>1</sup>, Ericka Viana Machado Carellos<sup>2,5</sup>, Roberta Maia Castro Romanelli<sup>2,5</sup>, Daniel Vitor Vasconcelos-Santos<sup>3,5</sup>, Danuza Oliveira Machado<sup>3</sup>, Luciana Macedo Resende<sup>4,5</sup>, Ana Livia Libardi<sup>4</sup>, Jose Nelio Januario<sup>5</sup>, Gláucia Manzan Queiroz Andrade<sup>2,5</sup>.

1. Mestranda do programa de pós-graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente da UFMG
2. Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG
3. Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da UFMG
4. Departamento de fonoaudiologia da Faculdade de Medicina da UFMG
5. NUPAD – Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG

#### **Resumo**

**Introdução:** A toxoplasmose congênita (TC) é grave no Brasil. A idade gestacional da infecção fetal e o tratamento intrauterino interferem nessa gravidade, mas, outros fatores podem estar envolvidos, relacionados ao parasito ou ao hospedeiro. **Objetivos:** descrever o comprometimento clínico decorrente da toxoplasmose congênita em uma coorte de crianças participantes de um programa de rastreamento pré-natal e neonatal: o Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita de Minas Gerais (PCTC-MG). **Método:** Estudo retrospectivo de uma coorte de crianças suspeitas de toxoplasmose congênita entre 2013-2020. As crianças realizaram sorologia (IgM, IgA, IgG) em papel filtro (PF) e soro, exames de imagem do sistema nervoso central, avaliação clínica, oftalmológica e auditiva. Foram utilizados prontuários padronizados e uma mesma equipe de saúde acompanhou as crianças no período.

O projeto foi aprovado pelo CEP-UFMG. **Resultados:** 347 crianças participaram do estudo e a infecção congênita foi confirmada em 228, a maioria procedente da região central do estado, com melhor organização na assistência pré-natal. A maioria (73,3%) das mães dessas crianças participou do PCTC-MG e iniciou o pré-natal no 1º trimestre (61,9%), quando colheu a primeira sorologia para toxoplasmose. A idade gestacional da infecção materna foi estimada em 86/227 mães (37,9%) e o tratamento foi realizado em 45/227 (19,8%). A ultrassonografia fetal detectou comprometimento em 12/200 (6%) pacientes, a maioria gravemente acometida. O primeiro atendimento na unidade de referência foi realizado no 2º mês de vida (mediana=51 dias) e 78/228 (34,2%) apresentavam manifestações clínicas inespecíficas (icterícia, hepatomegalia, esplenomegalia ou linfadenomegalia) e retinocoroidite (167/228; 73,2%), predominantemente macular e bilateral. Quase metade apresentava lesões de retinocoroidite ativa (80/167; 47,9%). Dentre as 228 crianças, 48 (21%) estavam assintomáticas na avaliação pediátrica e no exame oftalmológico. Alterações neurológicas foram detectadas em 46/94 (48,9%) que haviam realizado exame de neuroimagem. Durante o 1º ano de vida, 203/228 (89%) realizaram exame de neuroimagem e 75 (36,9%) apresentaram calcificações, hidrocefalia ou ambas. A maioria das crianças realizou ultrassonografia transfontanela (USTF) e 35/203 (17,2%) realizaram também a tomografia computadorizada de crânio (TCC), havendo discordância entre os resultados desses exames em 65,7% dos casos. A reativação ocular foi detectada em cinco (2,2%) crianças com mediana de idade igual a 33 meses, e todas apresentavam retinocoroidite no 2º mês de vida. A hidrocefalia foi associada à infecção materna na primeira metade da gestação ( $p < 0,001$ ). A perda auditiva neurossensorial foi rara. As sequelas foram graves em 33% das crianças, com necessidade de reabilitação. **Conclusão:** A TC é grave no Brasil, o diagnóstico da infecção materna é tardio e o tratamento inadequado. Há necessidade de um programa estruturado para o diagnóstico e tratamento precoce da infecção materna e fetal, e estudos para esclarecer os motivos da gravidade da doença e permitir o planejamento de ações para efetiva redução da sua morbidade.

**Palavras-chave:** Toxoplasmose congênita; manifestações clínicas; retinocoroidite; calcificações.

## Abstract

**Introduction:** Congenital toxoplasmosis (CT) is serious in Brazil. Although it is well accepted that clinical manifestations of congenital toxoplasmosis go hand in hand with the gestational age of infection, and probably may be influenced by maternal treatment, other factors related to the parasite or host may be involved. **Objective:** to describe the clinical involvement resulting from congenital toxoplasmosis in a cohort of children participating in a prenatal and neonatal screening program in Minas Gerais (CTCP-MG). **Method:** Retrospective study of a cohort of children suspected of CT between 2013-2020. The children underwent serology (IgM, IgA, IgG) on filter paper (FP) and serum, CNS imaging tests, clinical, ophthalmological, and auditory evaluation. Standardized medical records were used and a single health team assisted the children during the period. The project was approved by the ethics committee of UFMG. **Results:** 347 children participated in the study and CT was confirmed in 228, most coming from the central region of the state, with a better organization in prenatal care. The majority (73.3%) of mothers participated in the CTCP-MG and started prenatal care in the 1st trimester (61.9%), when the first toxoplasmosis serology was collected. The gestational age of maternal infection was estimated in only 86/227 mothers (37.9%) and treatment was performed in 45/227 (19.8%). Fetal ultrasonography detected involvement in 12/200 (6%) patients, most severely affected. The first visit to the referral unit was at 2 months of life (median = 51 days) and 78/228 (34.2%) had nonspecific clinical manifestations (jaundice, hepatomegaly, splenomegaly, or lymphadenomegaly). Retinochoroiditis was found in 167/228 (73.2%), predominantly macular and bilateral. Almost half had active retinochoroiditis lesions (80/167; 47.9%). Among the 228 children, only 48 (21%) were asymptomatic at pediatric evaluation and ophthalmologic examination. Neurological manifestations were detected in 46/94 (48.9%) who had undergone neuroimaging examination. During the 1st year of life, 203/228 (89%) underwent neuroimaging exam and 75 (36.9%) had calcifications, hydrocephalus, or both. Most children underwent head ultrasound, but 35/203 (17.2%) also underwent cranial head tomography. There was a 65.7% disagreement in the results of the exams. Ocular reactivation was detected in five (2.2%) children with a median age equal to 33 months, and all had retinochoroiditis in the 2nd month of life. Hydrocephalus was associated with maternal infection in the first half of pregnancy ( $p < 0.001$ ). Sensorineural hearing loss was rare. Sequelae were severe in 33% of children, requiring rehabilitation.

**Conclusion:** CT is severe in Brazil, diagnosis of maternal infection is late, and treatment is inadequate. There is a need for a structured program for early diagnosis and treatment of maternal and fetal infection, and studies to clarify the reasons for the severity of the disease in our population. That could allow adequate planning of actions to effectively reduce its morbidity.

**Keywords:** Congenital toxoplasmosis; clinical manifestations; retinochoroiditis; calcifications.

### Introdução

A toxoplasmose congênita (TC) está presente em todo o mundo, mas sua prevalência é maior nos países tropicais<sup>1</sup>, como o Brasil, e a frequência da infecção é variável entre as regiões, de acordo com diferenças socioeconômicas e culturais.<sup>2,3</sup> Revisão publicada pela Organização Mundial de Saúde estimou que na sub-região epidemiológica B das Américas, que inclui o Brasil e mais 25 países, nascem 18 crianças com toxoplasmose congênita a cada 10.000 nascidos vivos.<sup>4</sup> Dubey e colaboradores (2012)<sup>3</sup>, realizaram ampla revisão no Brasil e, estimaram que nascem 5 a 23 crianças infectadas para cada 10.000 nascidos vivos, utilizando a metodologia da pesquisa de IgM anti-*Toxoplasma gondii* pela triagem neonatal. Em Minas Gerais, utilizando-se essa mesma metodologia, observou-se uma prevalência de 13 infectados para cada 10.000 nascidos vivos.<sup>5</sup>

A toxoplasmose congênita decorre da transmissão transplacentária do *T. gondii* após a infecção primária materna durante a gravidez.<sup>6</sup> O risco de transmissão vertical aumenta com a idade gestacional em que ocorreu a infecção materna, chegando a quase 71% na 36ª semana de gestação<sup>6</sup> e, inversamente, o risco de comprometimento fetal diminui com o avançar da gestação, sendo mais grave nas infecções adquiridas nas primeiras semanas.<sup>7,8</sup> A maioria das crianças infectadas não apresenta sinais ou sintomas evidentes no exame clínico habitual realizado no nascimento, mas, se investigadas, apresentam alterações oculares, principalmente retinocoroidite (RC) e neurológicas (calcificações cerebrais, hidrocefalia, microcefalia, entre outras), que podem comprometer seu desenvolvimento e qualidade de vida.<sup>5,9,10</sup> A intensidade desse comprometimento é diferente nas coortes de crianças estudadas na Europa e nas Américas<sup>11</sup>, sendo observado, na Europa, baixa frequência de RC ao nascimento, com relatos de 3% a 15%<sup>12,13</sup>, em contraste com a elevada frequência no Brasil (60%-80%).<sup>3,5,14,15</sup> Mesmo

quando assintomáticas ao nascimento, as crianças podem desenvolver sequelas durante a infância ou vida adulta, e o início do tratamento precoce, durante a vida fetal ou logo após o nascimento, está associado a melhor prognóstico.<sup>12</sup> Vários são os fatores aventados para explicar a maior frequência e gravidade da infecção congênita no Brasil, como a diversidade genética do parasito<sup>3,16</sup>, maior carga parasitária associada a infecção por oocistos<sup>17-19</sup>, fatores genéticos do hospedeiro e baixa ocorrência de tratamento intrauterino.<sup>20,21</sup>

Em relação à variabilidade genética do parasito, vários estudos em animais de experimentação<sup>22</sup> e humanos<sup>23</sup> mostraram que o *T. gondii* apresenta menor diversidade genética na Europa, onde predominam poucos genótipos, quando comparado com as Américas, especialmente Estados Unidos (EUA), Colômbia e Brasil, onde centenas de genótipos foram encontrados. Essa diversidade tem sido associada à maior patogenicidade do parasito e, conseqüentemente, ao maior comprometimento das crianças infectadas durante a vida intrauterina<sup>11,16,24</sup>, embora isso não seja consensual<sup>20</sup> e alguns pesquisadores tenham observado um papel menor dos genótipos, em relação à gravidade das manifestações clínicas das crianças, quando as mães estão recebendo tratamento.<sup>25</sup>

A prevenção da transmissão e a redução da morbidade da toxoplasmose congênita envolvem estratégias para evitar as fontes de infecção, diagnosticar e tratar precocemente a infecção na gestante para evitar a transmissão vertical, além do diagnóstico e tratamento precoce da infecção congênita no feto e na criança após o nascimento. O Brasil recomenda o rastreamento pré-natal, de caráter não obrigatório e, mais recentemente, pretende iniciar o rastreamento neonatal em todo o país. Essas estratégias são complementares, não excludentes, e é fundamental o compartilhamento das experiências dos serviços que executam os programas de rastreamento pré-natal e/ou neonatal. Este estudo se propõe a descrever as manifestações clínicas apresentadas por uma coorte de crianças com toxoplasmose congênita, identificadas no Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita de Minas Gerais (PCTC-MG), que incluiu rastreamento pré-natal e neonatal, e discutir os possíveis fatores associados à diferença da gravidade das manifestações clínicas entre o Brasil e outras regiões, aspecto ainda não completamente compreendido da doença.

## **Métodos**

Estudo observacional, retrospectivo, que avaliou uma coorte de crianças participantes do PCTC-MG no período de 2013 a 2020. O programa consistiu na triagem pré-natal em sangue seco (IgM, IgG) de gestantes usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS), e confirmação dos resultados IgM reagente com pesquisa de anticorpos IgM e IgG em soro, associada ao teste de avidéz de IgG. Os recém-nascidos filhos das gestantes em risco de toxoplasmose aguda (IgM reagente na gestação ou suscetíveis na última triagem pré-natal) foram submetidos a pesquisa de IgM anti-*T gondii* no mesmo sangue colhido para triagem neonatal. Ainda dentro do programa, durante quatro meses em 2015, foi realizada uma triagem neonatal universal no estado. As crianças com resultado positivo ou indeterminado em papel filtro foram submetidas à pesquisa de anticorpos em soro (IgM, IgA e IgG) para confirmação ou exclusão do diagnóstico e, quando apresentavam apenas IgG reagente, realizaram sorologia mensal ou bimensal até confirmação ou exclusão do diagnóstico. A execução do PCTC-MG foi realizada pelo Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD), órgão da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). O rastreamento pré-natal em papel filtro, como parte do PCTC-MG, foi interrompido em novembro de 2017, mas continuou recebendo crianças suspeitas de toxoplasmose congênita identificadas nos municípios de Minas Gerais e encaminhadas ao NUPAD.

No período estudado o PCTC-MG utilizou o método imunoenzimático de captura (TOXO IgM Mbiolog) para a detecção de anticorpo IgM específico em sangue seco eluído de papel filtro. Para confirmação do diagnóstico foi utilizada a pesquisa de anticorpos IgG e IgM no soro das crianças e respectivas mães pelo método *Enzyme Linked Fluorescent Assay* - ELFA-VIDAS (BioMérieux SA, Lyon, França). Em algumas crianças o método IgM por eletroquimioluminescência também foi empregado. Os anticorpos IgA foram dosados pelo método ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*).

As crianças encaminhadas ao NUPAD foram atendidas em Belo Horizonte no ambulatório de toxoplasmose, situado no complexo do Hospital das Clínicas da UFMG, por uma equipe multidisciplinar de infectologistas pediátricos, oftalmologistas e fonoaudiólogos. As crianças foram submetidas à avaliação clínica, exame oftalmológico (incluindo exame do fundo de olho com oftalmoscópio indireto) e fonoaudiológico (emissões otoacústicas – EOA, e Potencial Evocado Auditivo de Tronco Cerebral - PEATE ou BERA). Os exames de

imagem do sistema nervoso central (ultrassonografia transfontanela – USTF, e, quando necessário, tomografia computadorizada de crânio - TCC) foram realizados no município de origem ou em centros de referência pactuados pelos municípios. O tratamento foi realizado nas crianças com diagnóstico confirmado ou provável (até exclusão do diagnóstico) com o esquema de sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico durante 12 meses. As crianças com infecção confirmada realizaram o seguimento clínico, oftalmológico e fonoaudiológico na unidade de referência durante o primeiro ano de vida, em intervalos semestrais ou menores, dependendo da necessidade, e continuaram em seguimento anual, após o término do tratamento medicamentoso. Todas as consultas e exames realizados foram registrados em prontuários semiestruturados e padronizados para o programa e, posteriormente, parte dos dados foi registrada no sistema informatizado de atendimento do NUPAD.

Os critérios utilizados para diagnóstico de toxoplasmose congênita foram: presença de IgM e/ou IgA e IgG anti-*T. gondii* no soro, nos primeiros seis meses de vida; e/ou persistência de IgG específica ao final de 12 meses de vida, com ou sem manifestações clínicas. Este último critério, considerado padrão ouro para diagnóstico da infecção, foi aplicado a todas as crianças, independente da presença de IgM/IgA no primeiro semestre de vida. A toxoplasmose congênita foi excluída na ausência do anticorpo IgG específico durante o primeiro ano de vida, se as crianças não estavam em uso da medicação antiparasitária. Se estivessem em tratamento e a IgG específica se tornasse não reagente, a medicação era interrompida e aguardava-se entre 30-60 dias para repetição da sorologia. Se a sorologia (IgM e IgG) permanecesse não reagente, a toxoplasmose congênita era excluída.

Para estimar a idade gestacional em que ocorreu a infecção materna, utilizou-se a média entre a data do primeiro exame positivo (IgM e IgG) e do último negativo realizado durante o pré-natal desde que o intervalo entre os exames não ultrapassasse 12 semanas. Nas crianças com toxoplasmose congênita confirmada cuja mãe teve a última sorologia não reagente no último trimestre da gravidez, considerou-se como data da provável infecção materna a média entre essa sorologia não reagente e o parto. De acordo com o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG), o primeiro trimestre corresponde de 0 até 13 semanas e 6 dias de gestação; o segundo, de 14 semanas até 27 semanas e 6 dias de gestação e o terceiro, a partir de 28 semanas.<sup>29</sup>



As variáveis estudadas foram às relacionadas ao acompanhamento clínico das crianças infectadas: idade do binômio mãe-filho, data da última menstruação, sorologias para toxoplasmose realizadas no pré-natal, idade gestacional da infecção materna, uso de antiparasitários para tratamento na gestação, resultado da triagem neonatal e sorologias realizadas após o parto (mãe e criança), manifestações clínicas presentes na criança, resultado dos exames de imagem do sistema nervoso central da criança, resultados da avaliação oftalmológica e avaliação fonoaudiológica da criança.

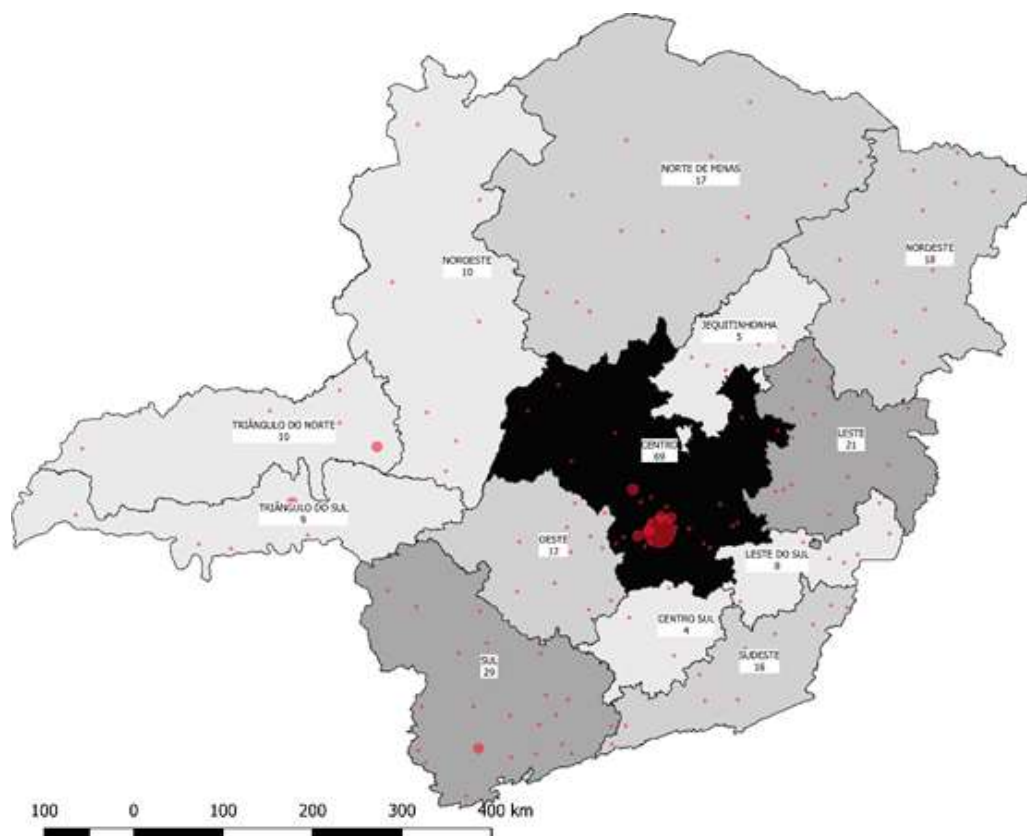
O programa estatístico IBM SPSS versão 19.0 foi usado para organizar o banco de dados e realizar as análises. Foram descritas as frequências absolutas e percentuais e investigadas a existência ou não de associação entre variáveis pelo teste do qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher. Para comparação das medianas foi utilizado o teste de *Mann-Whitney*, sendo consideradas significantes as associações com valor de  $p \leq 0,05$ .

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, além de contar com o apoio do NUPAD da FM-UFMG onde as crianças estão registradas.

## **Resultados**

No período de fevereiro de 2013 a fevereiro de 2020 foram referenciadas ao NUPAD 347 crianças com suspeita de toxoplasmose congênita devido a resultado de testes de rastreamento para diagnóstico (maternos ou neonatais) ou encaminhamento pelos municípios. A toxoplasmose congênita foi confirmada em 228 crianças e excluída em 119. As crianças que tiveram o diagnóstico confirmado foram atendidas no ambulatório de toxoplasmose / NUPAD / UFMG em Belo Horizonte e receberam tratamento antiparasitário com sulfadiazina/pirimetamina e ácido folínico por 12 meses, com exceção de dois pacientes que compareceram tardiamente para o acompanhamento.

As 228 crianças com toxoplasmose congênita confirmada estavam distribuídas nas macrorregiões do estado de Minas Gerais, sendo a maioria procedente da região central do estado (Figura 1).



- Municípios – o tamanho do registro é proporcional à concentração de casos de toxoplasmose congênita.

Macrorregião	Número de crianças com toxoplasmose congênita (%)
Centro	69 (30,3)
Sul	29 (12,7)
Leste	21 (9,2)
Nordeste	18 (7,9)
Norte de Minas	17 (7,5)
Sudeste	16 (7,0)
Oeste	12 (5,3)
Noroeste	10 (4,4)
Triângulo do Norte	10 (4,4)
Triângulo do Sul	9 (3,9)
Leste do Sul	8 (3,5)
Jequitinhonha	5 (2,2)
Centro Sul	4 (1,8)

**Figura 1** – Procedência das 228 crianças com toxoplasmose congênita participantes do Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita em Minas Gerais, no período de 2013 a 2020, de acordo com as macrorregiões do Estado.

Os dados do pré-natal, obtidos durante o atendimento das crianças infectadas participantes do PCTC-MG, estão descritos na tabela 1. A amostra foi constituída de 227 gestantes, sendo uma gestação gemelar.

**TABELA 1** – Características do pré-natal das 227 mães de 228 crianças com toxoplasmose congênita participantes do Programa de Toxoplasmose Congênita de Minas Gerais no período de 2013 a 2020.

<b>Variáveis</b>	<b>Frequência (%)</b>
Número de consultas de pré-natal (n=99) *	
Menos de 6 consultas	25 (25,2)
Mais de 6 consultas	74 (74,7)
Triagem pré-natal para toxoplasmose (n=210) *	
Realizada pelo PCTC-MG	154 (73,3)
Realizada em outros serviços	56 (26,7)
Idade gestacional da primeira sorologia (n=205) *	
1º trimestre	127 (61,9)
2º trimestre	63 (30,7)
3º trimestre	15 (7,3)
Ultrassonografia obstétrica (n=200) *	
Alterada	17(8,5)
Sem alterações	183(91,5)
Idade gestacional estimada da infecção materna (n=86) *†	
1º trimestre	2 (2,3)
2º trimestre	20 (23,2)
3º trimestre	64 (74,4)
Tipo de tratamento antiparasitário (n=45) *	
Espiramicina	26 (57,8)
Sulfadiazina/Pirimetamina	12 (26,7)
Espiramicina alternado com Sulfadiazina /Pirimetamina	5 (11,1)
Azitromicina e espiramicina	2 (4,4)
Idade gestacional do início do tratamento (n=19) *	
2º trimestre	2 (10,5)
3º trimestre	17 (89,5)

\* Gestantes com essa informação disponível.

† Cálculo da idade gestacional estimada em que ocorreu a infecção materna – média entre a data do primeiro exame positivo (IgM e IgG) e do último negativo desde que o intervalo entre os exames não ultrapassasse 12 semanas.

A triagem pré-natal para toxoplasmose foi realizada em 210 gestantes e destas, 154 (73,3%) a realizaram dentro do PCTC-MG. A primeira sorologia foi realizada

predominantemente no primeiro trimestre (61,9%), com mediana de 12 semanas ( $P_{25}$  9,0/  $P_{75}$  17,7). Foi possível estimar a idade gestacional da infecção aguda materna em 86/227 gestantes (37,9%) e nessas, houve predomínio de infecção aguda no terceiro trimestre (74,4%).

A ultrassonografia obstétrica, realizada em 200 mulheres, mostrou alterações compatíveis com toxoplasmose congênita em 12 (6%) fetos – hidrocefalia e/ou calcificação (10), calcificação hepática (1), hidropsia fetal e ascite (1). Outras alterações encontradas foram o crescimento intrauterino restrito (CIUR) (1), pé torto congênito (1) e dilatação da pelve renal (3).

A pesquisa do DNA do *T. gondii* no líquido amniótico pela Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) foi realizada em quatro gestantes (dentre as mães de crianças com toxoplasmose congênita), uma no segundo e três no terceiro trimestre. O resultado foi positivo para uma gestante, no terceiro trimestre.

Dentre as 227 mães das crianças com diagnóstico confirmado de toxoplasmose congênita, 45 (19,8%) receberam algum esquema terapêutico antiparasitário. Entre as 26 com informações sobre o tempo do tratamento, a mediana foi de 17 dias ( $P_{25}$  13,5/  $P_{75}$  39,0). Foi possível estimar a data provável da infecção materna para 21 das gestantes tratadas. Duas (9,5%) provavelmente foram infectadas no 1º trimestre; oito (38%) no 2º trimestre; e 11 (52,4%) no 3º trimestre.

Pouco mais da metade dos recém-nascidos era do sexo masculino (116/228, 50,9%), a maioria nasceu a termo (185/222; 83,3%), com peso médio igual a 2.878g (DP=0,53) e perímetro cefálico médio igual a 33,3 cm (DP=1,93). As alterações sugestivas de toxoplasmose ao nascimento, anotadas nas cadernetas de saúde ou relatórios da maternidade, foram retinocoroidite 38/77 (49,3%) e manifestações inespecíficas como icterícia neonatal, hepatomegalia, esplenomegalia e linfonomegalia em 37/109 (33,9%), sendo a icterícia (17/37; 45,9%) e a hepatomegalia (11/37; 29,7%) mais frequentes. Alterações neurológicas foram relatadas em 37/78 (47,4%), sendo duas crianças com história de convulsão ao nascimento (uma tinha USTF normal e a outra não havia realizado). As características clínicas das crianças atendidas pelo PCTC-MG estão descritas na tabela 2.

**TABELA 2** - Características das crianças com toxoplasmose congênita na primeira avaliação no ambulatório de toxoplasmose/NUPAD/UFMG, no período de 2013 a 2020.

<b>Características das crianças</b>	<b>Frequência (%)</b>
Retinocoroidite	167/228 (73,2)
Calcificações isoladas*	28/94 (29,8)
Hidrocefalia*	2/94 (2,1)
Calcificações e hidrocefalia*	16/94 (17,0)
Alterações no tônus muscular	12/228 (5,3)
História de convulsões	2/228 (0,9)
Microcefalia†	12/228 (5,3)
Hepatomegalia	69/228 (30,3)
Esplenomegalia	48/228 (21,0)
Linfadenopatia	5/228 (2,2)
Sem alterações clínicas e oftalmológicas	48/228 (21,0)
Sem alterações clínicas, oftalmológicas e neurológicas	11/94(11,7%)

\* Exames de neuroimagem – 94 (41,2%) crianças trouxeram resultados desses exames na 1ª consulta.

† Microcefalia – 2 desvios padrão abaixo da média de acordo com a idade (Ministério da Saúde, 2020).<sup>30</sup>

O primeiro atendimento das crianças infectadas no ambulatório de toxoplasmose/NUPAD/UFMG ocorreu com uma mediana de 51 dias (P<sub>25</sub> 33,2/ P<sub>75</sub> 81,0). Dentre essas crianças, 78/228 (34,2%) apresentavam manifestações clínicas inespecíficas como icterícia, hepatomegalia e/ou esplenomegalia, ou linfadenomegalia. A retinocoroidite foi observada em 167/228 (73,2%). Considerando o exame pediátrico habitual, a avaliação oftalmológica e as crianças que haviam sido submetidas a exame de neuroimagem, 11/94 (11,7%) estavam assintomáticas. Em relação à propedêutica neurológica, 94/228 (41,2%) crianças trouxeram exames de imagem do SNC na primeira consulta e, destas, 46/94 (48,9%) apresentavam calcificação e/ou hidrocefalia. Durante o seguimento clínico no ambulatório de toxoplasmose/NUPAD/UFMG, 203/228 (89,0%) realizaram exame de neuroimagem. Foram encontradas alterações em 75 (36,9%) crianças, 5 (6,7%) com hidrocefalia, 53 (70,7%) com calcificação e 17 (22,7%) com hidrocefalia e calcificação.

Das crianças que realizaram exame de neuroimagem, 35/203 (17,2%) foram submetidas tanto à USTF quanto à TCC. Os exames foram concordantes quanto aos achados

em 34,3% (12/35) e discordantes em 65,7% (23/35). Dezenove (82,6%) crianças apresentaram calcificação intracraniana à TCC não detectada pelo USTF.

Alteração auditiva foi observada em 10/192 (5,2%) crianças infectadas na primeira avaliação audiológica. Nas avaliações subsequentes uma criança (0,4%) manteve exame alterado, sendo detectada perda neurossensorial unilateral de grau leve. Apenas uma criança não havia sido avaliada pela equipe de Fonoaudiologia.

Os achados oftalmológicos encontrados na primeira avaliação das crianças com toxoplasmose congênita incluídas no PCTC-MG estão detalhados na tabela 3. Na primeira avaliação oftalmológica, a retinoroidite foi detectada em 167/228 (73,2%), sendo macular em 131/167 (78,4%) e bilateral em 106/167 (63,5%). Pelo menos um olho foi considerado inviável em 12 crianças devido à presença de opacidade vítrea, microftalmia, vasculite, descolamento de retina ou a combinação desses fatores. Em um paciente não foi possível realizar a dilatação pupilar sendo indicada a realização de uma ultrassonografia ocular (ecografia-B) assim como nos pacientes classificados como olho inviável.

**TABELA 3** – Descrição das alterações oftalmológicas encontradas ao diagnóstico das crianças com toxoplasmose congênita participantes do Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita em Minas Gerais no período de 2013 a 2020.

Alteração oftalmológica	Avaliação ao diagnóstico (n=228)	
	Mediana de 51 dias (P <sub>25</sub> =33,2; P <sub>75</sub> =81,0)	
	Nº de olhos (%)	Nº de pacientes (%)
<b>Retinocoroidite</b>	273/456 (59,9)	167/228 (73,2)
<b>Lesão unilateral</b>		61/167 (36,5)
<b>Lesão bilateral</b>		106/167 (63,5)
<b>Lesão em atividade</b>	114/273 (41,7)	80/167 (47,9)
<b>Somente lesão cicatrizada</b>	138/273 (50,5)	79/167 (47,3)
<b>Inviável*</b>	21/273 (7,7)	12/167 (7,2)
<b>Lesão macular</b>	192/273 (70,3)	131/167 (78,4)
<b>Lesão isolada na periferia</b>	52/273 (19)	24/167 (14,4)

\* Catarata, microftalmia, vitreíte, descolamento de retina, vasculite.

Dentre as crianças com lesão de retinocoroidite em atividade na primeira avaliação oftalmológica, 59/80 (73,7%) tiveram recomendação de corticoterapia. A segunda avaliação dessas crianças com retinocoroidite ativa ocorreu com mediana de idade de 91 dias de vida (P<sub>25</sub> 66,0/ P<sub>75</sub> 140,5) e foi observado que seis (7,5%) evoluíram sem lesão cicatricial. Nove (11,2%) ainda permaneciam com lesão em atividade, sendo que duas já apresentavam sinais de resolução. Todas estavam em tratamento antiparasitário específico de forma irregular. A lesão em atividade acometia a região macular em 4/9 (44,4%) crianças e era unilateral em 6/9 (66,7%). A cicatrização das lesões ocorreu com mediana de 217 dias (P<sub>25</sub> 108,5/ P<sub>75</sub> 395,5), sendo que em quatro crianças só foi possível verificar a resolução após o término do tratamento, pois não retornaram durante o tratamento para reavaliação. O intervalo mediano entre essa segunda avaliação e a consulta que possibilitou verificar a cicatrização da lesão foi de 154 dias (P<sub>25</sub> 52,5/ P<sub>75</sub> 350,0).

Durante o seguimento oftalmológico, após o tratamento das crianças no primeiro ano de vida, observamos que cinco (2,2%) apresentaram reativação da lesão ocular com aparecimento de puntactas ativas, unilateral em 4/5 (80%) e macular em 3/5 (60%). Um paciente não teve indicação de tratamento, pois as lesões eram pequenas e já se encontravam em resolução. A mediana de idade da reativação ocular foi de 33 meses (P<sub>25</sub> 21,5/ P<sub>75</sub> 62,5) e nenhum paciente estava em uso de antiparasitário específico para tratamento de toxoplasmose congênita no momento. Todas as crianças que tiveram reativação ocular apresentavam na primeira avaliação oftalmológica, acometimento bilateral e macular e apenas 1/5 (20%) tinha lesão cicatrizada. O tempo médio de seguimento das crianças participantes do estudo foi de 2,32 anos (DP=417,0 dias).

Pesquisou-se, na população estudada, se as manifestações clínicas presentes nas crianças infectadas estavam associadas à idade gestacional da toxoplasmose na gestação e ao tratamento materno (tabela 4). Observou-se que não houve diferença significativa entre a frequência da retinocoroidite e das manifestações sistêmicas com a idade gestacional da infecção materna e o tratamento da gestante. Mas, houve diferença significativa entre a presença de manifestações neurológicas (hidrocefalia) e a idade gestacional da infecção materna ( $p < 0,001$ ). O mesmo não foi observado em relação ao tratamento da gestante.

**TABELA 4** – Associação entre idade gestacional da infecção materna e tratamento durante a gestação com manifestações clínicas apresentadas pelas crianças com toxoplasmose congênita participantes do Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita em MG no período de 2013 a 2020.

Trimestre do diagnóstico e tratamento materno	Toxoplasmose congênita - manifestações clínicas							
	Retinocoroidite		Neurológicas *				Sistêmicas	
	n (%)	Valor-p	Calcificações isoladas		Hidrocefalia com ou sem calcificação		n (%)	Valor-p
	(Total = 167)			Valor-p		Valor-p	(Total = 102)	
<b>IG da infecção materna †</b>								
1º trimestre	2/57 (3,5)	0,316	0/12 (0)	0,357	2/8 (25,0)	<0,001	2/25 (8,0)	0,053
2º trimestre	15/57 (26,3)		5/12 (41,7)		5/8 (62,5)		7/25 (28,0)	
3º trimestre	40/57 (70,2)		7/12 (58,3)		1/8 (12,5)		16/25 (64,0)	
<b>Tratamento gestante †</b>								
Sim	34/165 (20,6)	0,667	15/52 (28,9)	0,194	8/22 (36,4) *	0,108	19/93 (20,4)	0,870
Não	131/165 (79,4)		37/52 (71,1)		14/22 (63,6) *		74/93 (79,6)	

\* Entre as crianças submetidas a exame de neuroimagem (hidrocefalia e/ou calcificações).

† Entre as gestantes com essa informação disponível.



Dentre as 228 crianças com diagnóstico de toxoplasmose congênita confirmado, apenas duas não receberam tratamento antiparasitário devido ao não comparecimento ao ambulatório de referência em tempo adequado. O esquema utilizado foi a associação de sulfadiazina/pirimetamina e ácido fólico, iniciado com idade mediana de 36 dias de vida (P<sub>25</sub> 21,0/ P<sub>75</sub> 62,8) e mantido por 12 meses. Todas as crianças realizaram sorologia após término do tratamento. Em seis crianças, observou-se rebote sorológico com a positividade dos anticorpos IgM e/ou IgA e 1/3 apresentou rebote com aumento dos índices de IgG após a suspensão do tratamento. Em nenhuma delas foi observado sinais de reativação ocular.

Ao longo do primeiro ano do seguimento observou-se que quatro crianças apresentaram hidrocefalia com necessidade de implantação de derivação ventrículo-peritoneal. Três nasceram prematuras (idade gestacional < 37 semanas) e apresentavam hidrocefalia e calcificação no exame de neuroimagem. Três gestantes provavelmente foram infectadas no segundo trimestre e duas receberam tratamento. Achados clínicos adicionais como convulsão, hidranencefalia e atrofia cerebral foram observados em 21/228 (9,2%), 1/228 (0,4%) e 2/228 (0,9%), respectivamente. Ao longo do primeiro ano de seguimento, 31/228 (13,6%) crianças foram encaminhadas para reabilitação com equipe multidisciplinar (terapia ocupacional e fisioterapia), 32/228 (14%) ao neurologista pediátrico, e 28/228 (12,3%) para reabilitação com equipe especializada em baixa visão infantil.

### **Discussão**

Nesse estudo, foi possível descrever de forma detalhada a apresentação clínica em uma coorte de crianças mineiras com toxoplasmose congênita identificada a partir de um programa estadual de rastreamento pré-natal e neonatal (PCTC-MG). Apesar do delineamento retrospectivo, com as limitações inerentes ao desenho do estudo, a maioria das crianças foi identificada pela triagem e os profissionais de saúde que atenderam essas crianças utilizaram formulários padronizados para o atendimento, sempre realizados pela mesma equipe multidisciplinar. A análise crítica da gravidade das manifestações clínicas observadas nessa coorte e a experiência de um serviço de rastreamento com abrangência estadual, como o PCTC-MG, pode contribuir para identificar as limitações e subsidiar avanços na prevenção e controle da doença. As 228 crianças, que tiveram o diagnóstico de toxoplasmose congênita confirmado, estão distribuídas pelo estado, mas se concentram na região central de Minas

Gerais. Esse achado foi divergente do estudo realizado em 2006-2007, através da triagem neonatal universal em Minas Gerais, que observou maior prevalência da infecção em regiões com menor índice de desenvolvimento humano (IDH), como as regiões norte e vale do Jequitinhonha.<sup>31</sup> Uma possível explicação para os diferentes achados está na metodologia empregada para identificação das crianças infectadas. No presente estudo, o objetivo era o rastreamento das gestantes no pré-natal e dos seus recém-nascidos em risco da infecção; no estudo de 2006-2007, foram rastreados recém-nascidos participantes da triagem neonatal no estado. A triagem neonatal em MG é executada pelo NUPAD há algumas décadas e apresenta ampla cobertura dos nascidos vivos, superior a 95%, e conta com a adesão das mães ou familiares à realização do teste na Unidade Básica de Saúde (UBS). Essa mesma adesão não foi verificada com as gestantes, o que pode explicar os achados deste estudo, observando-se maior frequência aos serviços de pré-natal nos grandes centros urbanos e em serviços melhor estruturados, como os presentes na região central de Minas Gerais.

Quando avaliamos algumas variáveis do pré-natal realizado pelas 227 mães das 228 crianças infectadas, observamos que o atendimento geralmente foi iniciado no primeiro trimestre de gestação, momento em que foi realizada a primeira sorologia para toxoplasmose (61,9%), foram realizadas seis ou mais consultas (74,7%) e a maioria participou do PCTC-MG (73,3%). Mas, em seguida, verificou-se que foi possível estimar o trimestre gestacional da infecção materna em 37,9% mães e foi possível tratar apenas 19,8% durante a gestação, mesmo assim, por tempo muito curto e predominantemente com espiramicina. Estudos mostraram que, para ter maior eficácia na prevenção da toxoplasmose, o rastreamento pré-natal deve ser iniciado no primeiro trimestre, as gestantes suscetíveis devem repetir a sorologia em intervalos mensais e o diagnóstico deve ser rápido para permitir o início do tratamento adequado até três semanas da infecção materna.<sup>32,33-37</sup> Esses dados indicam as dificuldades do seguimento pré-natal e do diagnóstico precoce da toxoplasmose aguda na gestação, um desafio para programas de rastreamento no Brasil.

Diante da suspeita de toxoplasmose aguda na gestante, é consenso entre os pesquisadores buscar evidência da infecção fetal através da ultrassonografia fetal. No presente estudo, a ultrassonografia fetal mostrou alterações compatíveis com toxoplasmose congênita em 6% crianças, achado que corrobora com outros estudos em que o exame não mostrou anormalidades em 2/3 dos casos.<sup>6,12</sup> O exame pode detectar alterações do SNC<sup>38</sup>, aumento da

espessura da placenta, hepatomegalia e ascite<sup>39</sup>, entretanto não é possível diagnosticar a retinocoroidite através da ultrassonografia.<sup>38</sup> No presente estudo, foram detectadas calcificação cerebral, hidrocefalia e calcificação hepática que sugeriram toxoplasmose congênita em 11 fetos e, à primeira avaliação clínica, observou-se grave comprometimento nessas crianças. Na avaliação pós-natal dessas crianças houve evidência de lesões na mácula de 7/10 (70%) casos e, desses, três tinham um olho inviável por descolamento de retina, sinéquias posteriores ou vitreíte. Duas crianças tinham ambos os olhos inviáveis (microftalmia e descolamento de retina, vitreíte ou sinéquias). Todas apresentaram hidrocefalia e/ou calcificação intracraniana após o nascimento. Entretanto, as alterações ultrassonográficas em geral são tardias<sup>40</sup> e não devem ser aguardadas para indicação terapêutica.

A pesquisa do DNA do parasito, realizada através da reação em cadeia de polimerase (PCR) em células do líquido amniótico, está indicada para gestantes com infecção aguda confirmada ou cujos fetos apresentam sinais ultrassonográficos sugestivos de toxoplasmose congênita. A sensibilidade e especificidade da técnica são de 92% e 100%, respectivamente<sup>2</sup>, porém a sensibilidade pode variar de acordo com a idade gestacional em que a infecção foi adquirida, uso prévio da terapêutica específica e armazenamento inadequado das amostras.<sup>42</sup> O resultado negativo na amniocentese não descarta a infecção fetal.<sup>42</sup> No PCTC-MG a pesquisa do DNA do parasito foi realizada no laboratório do NUPAD, mas a coleta do líquido amniótico foi realizada na rede assistencial do estado. Embora houvesse possibilidade de realização ampla da pesquisa do DNA no laboratório, apenas quatro exames foram realizados no nosso estudo, com evidência de infecção fetal em um. Essa gestante já estava em uso de sulfadiazina-pirimetamina a partir da suspeita do diagnóstico pela presença de IgM anti-*T gondii* e manteve esse esquema até o parto. A criança nasceu assintomática e persistiu assim no seguimento pós-natal, sendo o diagnóstico confirmado pela sorologia (IgM no primeiro semestre de vida, IgG ao final de um ano). Embora a realização da PCR em LA seja muito útil para diagnóstico da infecção fetal nos serviços de referência em triagem pré-natal<sup>34,35</sup>, ainda temos muita dificuldade para sua realização no SUS.

Observou-se escassez de informações registradas no cartão da criança ou relatório de alta da maternidade em comparação com os achados durante o primeiro exame realizado no ambulatório do Hospital das Clínicas: hepatomegalia, por exemplo, foi registrada em 10,1%

(11/109) dos casos ao nascimento e em 30,3% no HC-UFGM; e retinocoroidite foi registrada em 49,3% (38/77) dos RN e 73,2% no primeiro exame no PCTC-MG. Essa discrepância pode ser explicada pela ausência de suspeita clínica ao nascimento ou pela dificuldade de acesso aos serviços de saúde, tais como profissionais especializados para realização do exame oftalmológico e de imagem do SNC. Na primeira avaliação pediátrica no ambulatório de referência, 65,8% (150/228) das crianças estavam assintomáticas e necessitaram de exames laboratoriais, oftalmológico e de imagem para definição do diagnóstico. Do ponto de vista pediátrico e oftalmológico, apenas 21% (48) não apresentava manifestações clínicas, o que difere dos resultados publicados na Europa.<sup>12</sup> Na tabela 5 podem-se comparar os achados clínicos da população estudada com as manifestações clínicas da toxoplasmose congênita evidentes em outros estudos brasileiros realizados com metodologia semelhante.

**TABELA 5** – Frequência das manifestações clínicas observadas em crianças com toxoplasmose congênita, de acordo com dados de alguns estudos realizados no Brasil e que identificaram os casos pela triagem pré-natal, neonatal ou no parto, a partir da suspeita de infecção materna.

Referência bibliográfica	Presente estudo 2021	Bahia-Oliveira et al, 2001 <sup>43</sup>	Neto et al, 2004 <sup>44</sup>	Carvalho et al., 2005 <sup>45</sup>	Rodrigues et al, 2009 <sup>46</sup>	Inagaki et al, 2012 <sup>47</sup>	Lago et al, 2021 <sup>48</sup>
<b>Manifestações clínicas em crianças com TC</b>	Amostra: Triagem neonatal (IgM em PF) e suspeita materna. Tempo médio de seguimento = 2,5 anos n=228 (%)	Amostra: Triagem neonatal (IgM em PF) em Campos dos Goytacazes, RJ. Tempo médio de seguimento = 5 anos n=5 (%)	Amostra: Triagem neonatal (IgM em PF) de vários locais do país. Tempo médio de seguimento = 2,5 anos n=195 (%)	Amostra: Triagem neonatal (IgM em PF) em Ribeirão Preto, SP. Tempo médio de seguimento = 1,3 anos n=5 (%)	Amostra: RN de mães com toxoplasmose aguda na gestação, em Goiás. Tempo médio de seguimento = 1 ano n=28 (%)	Amostra: Triagem neonatal (IgM em PF) em Sergipe. Tempo médio de seguimento = 1,7 anos n=6 (%)	Amostra: Triagem pré-natal, neonatal ou no parto, em Porto Alegre, RS. Tempo médio de seguimento = 10 anos n=77 (%)
<b>Retinocoroidite</b>	167/228 (73,2)	1 (20,0)	25/195 (12,8)	5 (100,0)	8/28 (28,6)	3 (50,0)	55 (71,4)
<b>Calcificações cerebrais</b>	70/203 (34,5) *	0	14/195 (7,2)	2 (40,0)	SI	1 (16,7)	44/77 (57,1)
<b>Hidrocefalia</b>	22/203 (10,8) *	SI	1/195 (0,5)	1 (20,0)	6/28 (21,4)	0	18/77 (23,4)
<b>Alteração tônus muscular</b>	12/228 (5,3)	SI	SI	SI	SI	SI	7/77 (9,1)
<b>História de convulsões</b>	21/228 (9,2)	SI	SI	SI	1 (3,6)	SI	12 (15,6%)
<b>Microcefalia</b>	12/228 (5,3) †	SI	1/195 (0,5)	1 (20,0)	SI	SI	9/77 (11,7)
<b>Hepatomegalia</b>	69/228 (30,3)	SI	4/195 (2,1)	2 (40,0)	SI	1 (16,7)	18/77 (23,4)
<b>Esplenomegalia</b>	48/228 (21,0)	SI	4/195 (2,1)	2 (40,0)	SI	1 (16,7)	39/77 (50,6)
<b>Linfadenopatia</b>	5/228 (2,2)	SI	SI	SI	SI	SI	8/77 (10,4)
<b>Déficit auditivo neurosensorial</b>	1 (0,4)	SI	SI	0	2 (7,1)	SI	3(3,9)
<b>Sem alterações clínicas e oftalmológicas</b>	48/228 (21,0)	4 (80,0)	138/195 (70,8)	0	2 (7,1)	2 (33,3)	SI

TC- Toxoplasmose congênita; IgM – imunoglobulina anti-*T. gondii*; PF-papel filtro; SI-sem informação; RN- recém-nascido

\* Exames de neuroimagem – 203/228 (89,0%) crianças realizaram esses exames.

† Microcefalia – 2 desvios padrão abaixo da média de acordo com a idade (Ministério da Saúde, 2020).<sup>30</sup>

Lesões retinocoroideanas consistentes com toxoplasmose congênita estavam presentes em 73,2% das crianças estudadas, o que está em acordo com estudo realizado em Minas Gerais, entre 2006-2007, que detectou lesões de retinocoroidite em aproximadamente 80% dos casos, sendo a mediana de idade do primeiro exame muito semelhante entre os dois estudos, 51 e 56 dias de vida, respectivamente.<sup>5</sup> As lesões foram bilaterais em 63,5% dos casos e as alterações predominaram em mácula, achados condizentes com os resultados do estudo comparando os achados oculares em crianças europeias e brasileiras com toxoplasmose congênita.<sup>11</sup> No Brasil, a incidência de lesões ao nascimento é aproximadamente cinco vezes maior em comparação a Europa, além disso, as lesões tendem a serem maiores, mais numerosas e acometer a região da mácula.<sup>11</sup> Uma das possíveis explicações para essa diferença é a maior prevalência de cepas não clonais e mais virulentas na América do Sul<sup>15,24,49</sup>, e a presença dessas cepas já foi documentada em Minas Gerais.<sup>16</sup> Mas, alguns pesquisadores alertam para influência de outros fatores<sup>17,21,50,51</sup> como a infecção por oocistos e exposição à elevada carga parasitária<sup>52-54</sup> e, principalmente, a importância do diagnóstico precoce após a infecção materna e o tratamento da gestante.<sup>28,32,55</sup>

McLeod e colaboradores (2012)<sup>25</sup> estudaram 193 bebês com toxoplasmose congênita, e suas mães, entre 1981 e 2009, no estudo colaborativo de Chicago (NCCCTS), utilizando um ensaio imunoenzimático (ELISA) capaz de distinguir tipos diferentes de *T. gondii*. Os autores classificaram os casos em infectados pelo *T. gondii* tipo II (II) e não exclusivamente tipo II (NE-II) e observaram que ambos os grupos apresentaram comprometimento leve, moderado e grave, mas os tipos NE-II predominaram entre as crianças prematuras e com comprometimento mais grave. Entretanto, verificaram que o tratamento beneficiou igualmente os dois grupos, com ausência de diferença significativa na gravidade dos casos. Os autores argumentaram que outros fatores, como a genética do hospedeiro, podem estar envolvidos na gravidade dos casos de toxoplasmose congênita. Portanto, no Brasil, onde convivemos com grande prevalência, infecção frequentemente por oocistos e diversidade genética do parasito, urge a realização de programas de pré-natal eficientes, que permitam o diagnóstico e tratamento precoce das gestantes, para que seja possível avaliar a influência dos outros fatores na gravidade dos casos e planejar ações de controle.

Manifestações neurológicas foram encontradas em 36,9% das crianças, achados semelhantes a outros estudos brasileiros<sup>46,48,56</sup> e das Américas (19% na América do Norte e

53% na América do Sul), mas em proporção superior aos achados em estudos franceses, que relataram 9%<sup>33</sup>, 11,8%<sup>57</sup> e 13%.<sup>58</sup> Essa diferença pode estar associada, em parte, ao exame de imagem escolhido para investigar as alterações neurológicas, o USTF na Europa e a TCC nas Américas. Como o PCTC-MG é uma ação em serviço, a escolha do exame se deu pela conveniência do município de residência da criança, embora a indicação do serviço de referência fosse pelo exame menos invasivo, o USTF, mesmo ciente que esse exame é examinador dependente. Algumas crianças que apresentaram alterações neurológicas clínicas e resultado de USTF sem alterações significativas ou duvidosas realizaram TCC. Trinta e cinco (17,2%) crianças realizaram ambos os exames e observou-se maior sensibilidade da TCC para detectar a presença de calcificação cerebral, detectando em 19 dos 23 casos em que os resultados dos exames foram discordantes. Embora alguns pesquisadores tenham observado maior prevalência das calcificações cerebrais com o uso da TCC<sup>55</sup>, outros encontraram ótima concordância entre os dois exames de imagem para avaliar alterações neurológicas<sup>59</sup>, o que reforça a importância de melhorar a capacidade dos examinadores para identificar no USTF as alterações mais frequentes na toxoplasmose e outras infecções congênitas.

No presente estudo, observou-se associação significativa entre a ocorrência de hidrocefalia e a infecção materna na primeira metade da gestação, em acordo com outros estudos que relataram associação entre maior gravidade das alterações clínicas e maior seqüela, principalmente neurológica, nas infecções fetais ocorridas na primeira metade da gestação, período de maior imaturidade fetal.<sup>60</sup> Esse efeito não é observado comumente na retinocoroidite, cuja frequência independe da idade gestacional da infecção fetal<sup>60,61</sup>, não tendo sido observada associação significativa entre essas duas variáveis neste estudo.

A perda auditiva neurossensorial foi detectada em apenas uma criança no presente estudo, corroborando achados de outros pesquisadores que encontraram raramente essa alteração<sup>62,63</sup> ou a observaram de forma transitória com desaparecimento após o tratamento antiparasitário.<sup>64</sup> Em revisão sistemática, Brown e colaboradores (2009)<sup>63</sup> relataram menor prevalência de perda auditiva neurossensorial associada ao início do tratamento pós-natal antes de 2,5 meses idade e duração de pelo menos um ano.

Em relação à eficácia do tratamento materno na redução da incidência de manifestações da doença no recém-nascido, os resultados têm sido inconclusivos pela

impossibilidade ética de conduzir ensaios clínicos randomizados, visto a gravidade das sequelas decorrentes da infecção. Em estudos observacionais, alguns autores não observaram impacto do tratamento pré-natal na redução da incidência de retinocoroidite<sup>33, 65</sup>, enquanto outros mostraram que o tratamento realizado nas primeiras quatro semanas após a soroconversão (toxoplasmose aguda) não afetou o aparecimento de lesões oculares, porém diminuiu o risco de calcificação intracraniana.<sup>60</sup> Estudo realizado nos Estados Unidos (EUA) relatou frequência significativamente menor de hidrocefalia em recém-nascido de mãe tratada em comparação às não tratadas.<sup>28</sup> No único ensaio clínico randomizado multicêntrico realizado na França, foi observada redução significativa de alterações cerebrais na ultrassonografia fetal no grupo randomizado para o esquema sulfadiazina-pirimetamina comparado ao que recebeu espiramicina.<sup>36</sup> Em nosso estudo, não foi observada associação significativa entre o tratamento materno e a ocorrência de retinocoroidite ou manifestações neurológicas, o que pode ser justificado pelo tempo decorrido entre a infecção materna, o diagnóstico e o início do tratamento e, também, pelo curto tempo de uso da terapêutica específica, além do uso predominante de espiramicina, tratamento considerado de menor eficácia para redução das manifestações da doença no feto.<sup>35,37,41</sup> Muito se tem que avançar na abordagem adequada da gestante e do feto para redução da incidência da doença e seus agravos.

A toxoplasmose congênita é considerada uma doença crônica neurológica e oftalmológica porque podem ocorrer recidivas e remissões ao longo da vida.<sup>2,66</sup> A lesão ocular pode recorrer na infância, puberdade ou na vida adulta, sendo desencadeada por fatores estressantes<sup>8</sup> ou desconhecidos. Pode ocorrer em indivíduos tratados ou não<sup>67</sup>, mas é menos frequente em indivíduos tratados durante o primeiro ano de vida.<sup>8</sup> Crianças com sequelas neurológicas apresentam maior risco de recorrência das lesões oculares.<sup>8,58</sup> Durante o seguimento das crianças, no presente estudo, identificamos cinco com reativação ocular, com idade média de ocorrência no terceiro ano de vida, o que corrobora outros achados brasileiros em que se verifica pico de reativação na infância entre 3-4 anos de idade.<sup>48</sup> Interessante observar que todas as crianças apresentavam grave comprometimento oftalmológico na primeira avaliação e apenas uma tinha calcificação intracraniana.

As crianças estudadas apresentaram manifestações graves da toxoplasmose congênita, em concordância com outros estudos realizados no Brasil, mas as causas para esses achados



ainda não estão totalmente esclarecidas. São relevantes a idade gestacional da infecção fetal e o tratamento adequado pré-natal e pós-natal. Na amostra estudada foi observada associação entre as manifestações neurológicas e infecção fetal nos primeiros meses da gestação e, embora não tenha sido observada associação significativa entre o tratamento intrauterino e manifestações clínicas mais brandas, isso provavelmente se deu pelo pequeno número de gestantes que foram tratadas de forma adequada. Necessitamos de um programa estruturado para controle da toxoplasmose congênita, que permita o diagnóstico e tratamento adequado e precoce da infecção materna e fetal, além de mais estudos com determinação das cepas do parasito envolvidas, carga parasitária e a resposta imune da criança. Essas informações podem orientar o tratamento do paciente e seu monitoramento. Só assim será possível o planejamento de ações para efetiva redução da morbidade da doença.

## REFERÊNCIAS

1. Petersen E. Toxoplasmosis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007 Jun; 12 (3): 214-23. doi: 10.1016/j.siny.2007.01.011.Epub 2007 Feb 23. PMID: 17321812.
2. Remington JS, McLeod R, Wilson CB, Desmonts G. Toxoplasmosis. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 918-1041.
3. Dubey JP, Lago EG, Gennari SM, Su C, Jones JL. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. *Parasitology* 2012 Sep; 139 (11):1375-424.
4. Torgerson PR, Mastroiacovo P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 2013 Jul; 91(7):501-8.
5. Vasconcelos-Santos DV, Azevedo DOM, Campos WR, Oréfice F, Queiroz-Andrade GM, Carellos EVM, et al; UFMG Congenital Toxoplasmosis Brazilian Group. Congenital toxoplasmosis in southeastern Brazil: results of early ophthalmologic examination of a large cohort of neonates. *Ophthalmology* 2009 Nov; 116 (11):2199-205.
6. Kieffer F, Wallon M. Congenital toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol.* 2013;112:1099–101. Treatment of congenital toxoplasmosis described
7. Gilbert R. Toxoplasmosis. In: Newell ML, McAuley J, editors. *Congenital and perinatal infections.* Cambridge: Cambridge University Press; 2000. p. 305-20

8. McLeod R, Lykins J, Noble AG, Rabiah P, Swisher CN, Heydemann PT, et al. Management of Congenital Toxoplasmosis. *Curr Pediatr Rep.* 2014; 2: 166-194.
9. Carellos EVM, de Andrade JQ, Romanelli RMC, Tibúrcio JD, Januário JN, Vasconcelos-Santos DV, et al; UFMG Congenital Toxoplasmosis Brazilian Group (UFMG-CTBG). High Frequency of Bone Marrow Depression During Congenital Toxoplasmosis Therapy in a Cohort of Children Identified by Neonatal Screening in Minas Gerais, Brazil. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Dec; 36(12):1169-1176.
10. Brandão AO, Vasconcelos GC, Tiburcio JD, Rossi LDF, Andrade, GMQ. Avaliação da funcionalidade em crianças de 4-6 anos apresentando toxoplasmose congênita e retinocoroidite. *Cad. Bras. Ter. Ocup.* 2019 Jan/Mar; 27 (1): 45-53.
11. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, Bahia-Oliveira LM, Tan HK, Wallon M, et al; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008 Aug; 2 (8):e277.
12. Peyron F, Wallon M, Kieffer F, Garweg J. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, ed. *Toxoplasmosis. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 949–1042.
13. Naessens A, Jenum PA, Pollak A, Decoster A, Lappalainen M, Villena I, et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis in the neonatal period: A multicenter evaluation. *J Pediatr* 1999 Dec; 135(6):714-9.
14. Vallochi AL, Muccioli C, Martins MC, Silveira C, Belfort R, Rizzo LV. The genotype of *Toxoplasma gondii* strains causing ocular toxoplasmosis in humans in Brazil. *Am J Ophthalmol* Feb; 139(2):350-1.
15. Khan A, Jordan C, Muccioli C, Vallochi AL, Rizzo LV, Belfort R Jr, et al. Genetic divergence of *Toxoplasma gondii* strains associated with ocular toxoplasmosis, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2006 Jun; 12 (6):942-9.
16. Carneiro AC, Andrade GM, Costa JG, Pinheiro BV, Vasconcelos-Santos DV, Ferreira AM, et al. Genetic characterization of *Toxoplasma gondii* revealed highly diverse genotypes for isolates from newborns with congenital toxoplasmosis in southeastern Brazil. *J Clin Microbiol* 2013 Mar; 51 (3):901-7.
17. Ajzenberg D. Unresolved questions about the most successful known parasite. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011 Feb;9(2):169-71.
18. Carellos EVM, de Andrade GMQ, Vasconcelos-Santos DV, Januário JN, Romanelli RMC, et al. Adverse Socioeconomic Conditions and Oocyst Related Factors Are Associated with Congenital Toxoplasmosis in a Population-Based Study in Minas Gerais, Brazil. *PLoS ONE* 2014; 9(2): e88588. doi:10.1371/ journal.pone.0088588.

19. Santana SS, Gebrim LC, Carvalho FR, Barros HS, Barros PC, Pajuaba ACAM, et al. Cp5A Protein from *Toxoplasma gondii* as a Serological Marker of Oocyst-driven Infections in Humans and Domestic Animals. *Frontiers in Microbiology*. 2015 Nov; 6:1305. doi:10.3389/fmicb.2015.01305
20. Ajzenberg D, Cogné N, Paris L, Bessières MH, Thulliez P, Filisetti D, et al. Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings. *J Infect Dis*. 2002 Sep;186(5):684-9.
21. Xiao J, Yolken RH. Strain hypothesis of *Toxoplasma gondii* infection on the outcome of human diseases. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015 Apr;213(4):828-45. doi: 10.1111/apha.12458. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25600911.
22. Shwab EK, Zhu XQ, Majumdar D, Pena HF, Gennari SM, Dubey JP, et al. Geographical patterns of *Toxoplasma gondii* genetic diversity revealed by multilocus PCR-RFLP genotyping. *Parasitology*. 2014 Apr; 141(4):453-61.
23. Hosseini SA, Amouei A, Sharif M, Sarvi S, Galal L, Javidnia J, et al. Human toxoplasmosis: a systematic review for genetic diversity of *Toxoplasma gondii* in clinical samples. *Epidemiol Infect*. 2018 Nov;147:1-9.
24. Delhaes L, Ajzenberg D, Sicot B, Bourgeot P, Dardé ML, Dei-Cas E, et al. Severe congenital toxoplasmosis due to a *Toxoplasma gondii* strain with an atypical genotype: case report and review. *Prenat Diagn*. 2010 Sep; 30 (9):902-5.
25. McLeod R, Boyer KM, Lee D, Mui E, Wroblewski K, Karrison T, et al; Toxoplasmosis Study Group. Prematurity and severity are associated with *Toxoplasma gondii* alleles (NCCCTS, 1981-2009). *Clin Infect Dis*. 2012 Jun; 54 (11):1595-605.
26. Ekman CCJ. Influência da forma infectante do *Toxoplasma gondii* na doença aguda humana: revisão sistemática de surtos epidêmicos. São Paulo. Dissertação [Mestrado em Doenças Tropicais e Saúde Internacional] - Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo; 2012.
27. Gómez-Marin JE, de-la-Torre A, Angel-Muller E, Rubio J, Arenas J, Osorio E, et al. First Colombian multicentric newborn screening for congenital toxoplasmosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011; 5(5):e1195. doi: 10.1371/journal.pntd.0001195. Epub 2011 May 31. PMID: 21655304; PMCID: PMC3104965.
28. Olariu TR, Press C, Talucod J, Olson K, Montoya JG. Congenital toxoplasmosis in the United States: clinical and serologic findings in infants born to mothers treated during pregnancy. *Parasite*. 2019; 26:13. doi: 10.1051 / parasita / 2019013. Epub 2019, 6 de março.
29. Committee opinion no 611: method for estimating due date. *Obstet Gynecol*. 2014 Oct; 124(4):863-866. doi: 10.1097/01.AOG.0000454932.15177.be. PMID: 25244460.

30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo de Vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC). Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/24/Microcefalia-Protocolo-vigilancia-resposta-versao2.1.pdf>.
31. Carellos EV, Caiaffa WT, Andrade GM, Abreu MN, Januário JN; UFMG Congenital Toxoplasmosis Brazilian Group (UFMG-CTBG). Congenital toxoplasmosis in the state of Minas Gerais, Brazil: a neglected infectious disease? *Epidemiol Infect.* 2014 Mar; 142(3):644-55.
32. Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz M, Kopp CB, et al. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis.* 2013 May; 56(9):1223-31.
33. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet.* 2007 Jan;369(9556):115-22.
34. Prusa AR, Kasper DC, Pollak A, Gleiss A, Waldhoer T, Hayde M. The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992-2008. *Clinical Infectious Disease* 2015; 60(2), e4–e10. doi:10.1093/cid/ciu724
35. Peyron F, L'ollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F, et al. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens* 2019 Feb; 8(1):24.
36. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, Laurichesse-Delmas H, Winer N, Mesnard L, et al; TOXOGEST Study Group. Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Oct;219(4):386.e1-386.e9.
37. Mandelbrot L. Congenital toxoplasmosis: What is the evidence for chemoprophylaxis to prevent fetal infection? *Prenatal Diagnosis.* 2020;40:1693–1702.
38. Berrebi A, Kobuch WE, Bessieres MH, Bloom MC, Rolland M, Sarramon MF, et al. Termination of pregnancy for maternal toxoplasmosis. *Lancet.* 1994 Jul; 344(8914):36-39.
39. Thulliez P. Screening programme for congenital toxoplasmosis in France. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1992;84:43-5
40. Dhombres F, Friszer S, Maurice P, Gonzales M, Kieffer F, Garel C, et al. Prognosis of Fetal Parenchymal Cerebral Lesions without Ventriculomegaly in Congenital Toxoplasmosis Infection. *Fetal Diagn Ther.* 2017; 41(1):8-14.

41. Montoya JG, Remington JS: Management of *Toxoplasma gondii* Infection during Pregnancy. *Clin Infect Dis* 2008, 47:554–566.
42. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet*. 1999 May; 353(9167):1829-33.
43. Bahia-Oliveira LMG, Abreu AMW, Azevedo-Silva J, Oréface F. 2001. Toxoplasmosis in southeastern Brazil: an alarming situation of highly endemic acquired and congenital infection. *Int J Parasitol*. 2001; 32:133-137
44. Neto EC, Rubin R, Schulte J, Giugliani R. Newborn screening for congenital infectious diseases. *Emerg Infect Dis*. 2004 Jun; 10(6):1068-73.
45. Carneiro CG, Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, De Souza CB, Maciel LM. Incidence of congenital toxoplasmosis estimated by neonatal screening: relevance of diagnostic confirmation in asymptomatic newborn infants. *Epidemiol Infect* 2005 Jun; 133(3):485-91.
46. Rodrigues IMX, Castro AM, Gomes MBF, Amaral WN, MM Avelino. Congenital toxoplasmosis: evaluation of serological methods for the detection of anti-*Toxoplasma gondii* IgM and IgA antibodies. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 May; 104(3): 434-440.
47. Inagaki ADM, Carneiro CG, Cipolotti R, Gurgel RQ, Rocha DA, Pinheiro KS, et al. Birth prevalence and characteristics of congenital toxoplasmosis in Sergipe, North-east Brazil. *Tropical Medicine and International Health*. 2012 Nov; 17 (11): 1349–1355. doi:10.1111/j.1365-3156.2012.03079.x
48. Lago EG, Endres MM, Scheeren MFC, Fiori HH. Ocular Outcome of Brazilian Patients with Congenital Toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J* 2021;40: e21–e27. doi: 10.1097/INF.0000000000002931
49. Xia J, Cheng XY, Wang XJ, Peng HJ. Association between *Toxoplasma gondii* types and outcomes of human infection: A meta-analysis. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2017 Sep; 64(3):229-244.
50. Ajzenberg D. High burden of congenital toxoplasmosis in the United States: the strain hypothesis? *Clin Infect Dis*. 2012 Jun;54(11):1606-7.
51. Rico-Torres CP, Vargas-Villavicencio JA, Correa D. Is *Toxoplasma gondii* type related to clinical outcome in human congenital infection? Systematic and critical review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Jul; 35(7):1079-88. doi: 10.1007/s10096-016-2656-2. Epub 2016 May 4. PMID: 27146878.

52. Romand S, Chosson M, Franck J, Wallon M, Kieffer F, Kaiser K, et al. Usefulness of quantitative polymerase chain reaction in amniotic fluid as early prognostic marker of fetal infection with *Toxoplasma gondii*. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Mar; 190(3):797-802.
53. Yamada H, Nishikawa A, Yamamoto T, Mizue Y, Yamada T, Morizane M, et al. Prospective study of congenital toxoplasmosis screening with use of IgG avidity and multiplex nested PCR methods. *J Clin Microbiol*. 2011 Jul; 49(7):2552-6.
54. Costa JG, Carneiro AC, Tavares AT, Andrade GM, Vasconcelos-Santos DV, Januário JN, et al. Real-time PCR as a prognostic tool for human congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 2013 Jun; 51 (8): 2766-2768. doi: 10.1128 / jcm.00982-13 PMID: 23761154
55. Olariu TR, Remington JS, McLeod R, Alam A, Montoya JG. Severe congenital toxoplasmosis in the United States: clinical and serologic findings in untreated infants. *Pediatr Infect Dis J* 2011 Dec; 30 (12):1056-61.
56. Soares JA, Carvalho SF, Caldeira AP: Profile of pregnant women and children treated at a reference center for congenital toxoplasmosis in the northern state of Minas Gerais, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012, 45(1):55–59.
57. Peyron F, Garweg JG, Wallon M, Descloux E, Rolland M, Barth J. Long-term impact of treated congenital toxoplasmosis on quality of life and visual performance. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Jul; 30(7):597-600.
58. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM, Jenum PA, Hedman K, Naessens A: Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at one year of age. *Am J Obstet Gynecol* 1999, 180:410–415
59. Lago EG, Neto EC, Melamed J, Rucks AP, Presotto C, Coelho JC, et al. Congenital toxoplasmosis: late pregnancy infections detected by neonatal screening and maternal serological testing at delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007 Nov; 21(6):525-31.
60. Gras L, Wallon M, Pollak A, Cortina-Borja M, Evengard B, Hayde M, et al; European Multicenter Study on Congenital Toxoplasmosis. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centers. *Acta Paediatr*. 2005 Dec; 94(12):1721-31.
61. Robert-Gangneux F, Darde M-L. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2012 Apr; 25(2):264-296.
62. Andrade GMQ, Resende LM, Goulart EMA, Siqueira AL, Vitor RWA, Januário JN. Deficiência auditiva na toxoplasmose congênita detectada pela triagem neonatal. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2008; 74 (1): 21–28.

63. Brown ED, Chau JK, Atashband S, Westerberg BD, Kozak FK. A systematic review of neonatal toxoplasmosis exposure and sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009 May; 73(5):707-11. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.01.012. Epub 2009 Feb 11. PMID: 19215990.
64. Avelino MM, Amaral WN, Rodrigues IM, Rassi AR, Gomes MB, Costa TL, Castro AM. Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. *BMC Infect Dis*. 2014 Jan;14:33.
65. Freeman K, Tan HK, Prusa A, Petersen E, Buffolano W, Malm G, Cortina-Borja M, Gilbert R; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Predictors of retinochoroiditis in children with congenital toxoplasmosis: European, prospective cohort study. *Pediatrics*. 2008 May;121(5):e1215-22. doi: 10.1542/peds.2007-2169. Epub 2008 Apr 21. PMID: 18426852.
66. Maldonado YA, Read JS. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics*. 2017; 139,2.
67. Koppe JG, Loewer-Sieger DH, de Roever-Bonnet H. Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. *Lancet* 1986 Feb; 1 (8475):254-6.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A toxoplasmose congênita é um problema de saúde pública em Minas Gerais, razão da implementação de estratégias para seu controle. Estudamos uma coorte de crianças atendidas em um programa de triagem pré-natal e neonatal no estado, buscando identificar os desafios para o diagnóstico e tratamento precoce da toxoplasmose congênita durante um programa de prestação de serviço de saúde pública. Na população estudada, a maioria das mães das crianças infectadas iniciou o pré-natal no primeiro trimestre de gestação e realizou seis consultas ou mais. Embora a maioria das gestantes tenha realizado o rastreio para toxoplasmose conforme recomendação do Ministério da Saúde do Brasil, o intervalo entre os exames foi longo, dificultando a determinação da idade gestacional em que ocorreu a toxoplasmose aguda. Adicionalmente o tratamento foi tardio e o esquema terapêutico inadequado para tratamento fetal. Melhorar a assistência pré-natal é um dos grandes desafios a ser enfrentado para redução do número de casos de toxoplasmose congênita e/ou redução de danos para as crianças infectadas.

Em relação ao diagnóstico da criança após o nascimento, nossos achados estão em concordância com outros estudos que também observaram a dificuldade de diagnosticar a toxoplasmose congênita com o exame pediátrico habitual, pois a maioria das crianças (65,8%; 150/228) apresentou-se assintomática, sendo os exames complementares essenciais para o diagnóstico. Entre os exames mais utilizados, a sorologia com determinação de IgM anti-*T. gondii* se destacou e identificou a maioria dos casos infectados utilizando amostras de sangue seco (papel filtro), que foram posteriormente confirmados em amostras de soro (167/186; 89,8%), com baixa taxa de falso-negativo. Um achado interessante foi o resultado discordante entre as amostras de sangue em PF e soro em 19/186 (10,2%) crianças, provavelmente devido ao longo intervalo entre a coleta das duas amostras, reforçando a necessidade de realizar os testes sorológicos o mais rapidamente possível após o nascimento.

Verificamos que o diagnóstico e a decisão de iniciar o tratamento na população estudada se baseou na sorologia e nos resultados dos exames oftalmológico e exames de imagem do sistema nervoso central. A sorologia (IgM ou IgA) foi responsável pela maioria das decisões (176/226; 77,9%), seguida pelo exame oftalmológico (45/226; 19,9%), parâmetro decisivo para o início do tratamento em crianças que apresentavam sorologia



negativa (IgM ou IgA). Outros parâmetros identificaram um pequeno número de casos, como a estabilidade ou elevação dos índices de IgG ao longo do primeiro ano de vida, em quatro casos, e a presença de calcificações cerebrais, em um caso. A comparação dos índices de IgG mostrou uma maior proporção de neonatos com índices de IgG superiores ao materno entre as crianças com toxoplasmose congênita avaliadas até o segundo mês de vida. Esse achado já foi aventado como indicador do risco de infecção congênita ou, de acordo com as diretrizes da Academia Americana de Pediatria, como redução na expectativa do risco nos casos em que neonato for assintomático e apresentar ausência de IgM e IgA e índices de IgG inferiores aos maternos. Pesquisadores argumentam para ter cautela ao considerar esse achado como única evidência de infecção congênita e, no nosso estudo, a diferença dos índices de IgG entre mãe e filho não influenciou na decisão de tratar nenhum caso.

A sorologia (IgM principalmente), tanto em PF como em soro, sofreu interferência do tratamento materno, com maior proporção de resultados não reagentes, corroborando achados de outros pesquisadores. Não foi possível comparar esquemas terapêuticos ou tempo de tratamento, pois as gestantes tratadas utilizaram medicação por curto espaço de tempo, no final da gestação e a grande maioria utilizou apenas a espiramicina. Mas, em programas de rastreamento da toxoplasmose os profissionais devem ficar atentos a maior proporção de resultados falso-negativo no caso de gestantes tratadas. Também foi observado no nosso estudo que, especialmente a IgM, apresenta maior proporção de resultados reagentes à medida que a idade gestacional aumenta.

Crianças assintomáticas, com possível transferência materno-fetal do anticorpo IgG, devem ser acompanhadas até desaparecimento do anticorpo específico, o que sempre ocorre no primeiro ano de vida. No nosso estudo observamos que esse tempo pode variar dependendo da quantidade de anticorpo materno.

As crianças com toxoplasmose congênita que participaram do estudo apresentaram grave comprometimento, principalmente oftalmológico, com ocorrência de retinocoroidite em 73,2% das crianças, com localização predominantemente macular e acometimento bilateral. As alterações neurológicas também foram frequentes (75/203; 36,9%) e as calcificações foram observadas em 70,7% dos casos e a hidrocefalia em 29,3%. A atenção especializada, oftalmológica, exames de imagem, reabilitação, são outros desafios para a implantação de

programas de rastreamento. O déficit auditivo neurossensorial foi raro no nosso estudo, pois quase todas as crianças (exceto duas) foram tratadas no primeiro ano de vida.

Em relação à gravidade do quadro clínico apresentado pelas crianças em Minas Gerais, e no Brasil como um todo, várias hipóteses têm sido formuladas para explicar sua ocorrência, com destaque para a diversidade de genótipos do parasito e os oocistos como forma infectante predominante. Mas, para estudar os vários fatores que podem estar relacionados à gravidade da doença, temos que identificar e tratar os casos precocemente e adequadamente, pois já está bem estabelecido a influência da idade gestacional da infecção e o tratamento intrauterino na manifestação da doença congênita. Portanto, necessitamos de programas de rastreamento pré-natal e neonatal estruturados, em que seja possível o diagnóstico e tratamento precoce da infecção materna e fetal, e novos estudos para esclarecer o impacto das cepas e forma infectante, entre outros, na determinação da gravidade da toxoplasmose congênita no país.

**APÊNDICE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)****TERMO DE ESCLARECIMENTO****SUBGRUPO FAIXA ETÁRIA 0 A 6 ANOS – (PARA PAIS OU RESPONSÁVEIS)**

**Título do projeto de pesquisa:** Avaliação de parâmetros clínico laboratoriais para diagnóstico pós-natal da toxoplasmose congênita em crianças participantes do Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita (PCTC) em Minas Gerais.

**Pesquisadores responsáveis:** Elisa Maria Silva Vieira, Ericka Viana Machado Carellos, Gláucia Queiroz de Andrade.

**Instituição:** Universidade Federal de Minas Gerais

**Nome do Indivíduo:**

**Data:**

**Convite para participar em estudo**

Seu filho (a) está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa que estamos realizando para melhorar o diagnóstico da toxoplasmose congênita. Seu filho (a) foi escolhido por participar do Programa de Controle da Toxoplasmose de Minas Gerais (PCTC-MG) devido a suspeita de toxoplasmose congênita.

**Proposta de Pesquisa**

Estamos convidando seu filho (a) para participar desse estudo, que busca avaliar métodos laboratoriais para o diagnóstico precoce da toxoplasmose congênita. A infecção pode comprometer a criança já ao nascimento ou ao longo do crescimento. Os exames laboratoriais são importantes para identificar precocemente as crianças infectadas que se beneficiarão do tratamento. Acreditamos que este estudo ajudará os médicos a diagnosticar precocemente a toxoplasmose congênita, iniciar tratamento adequado e reduzir o número de tratamentos desnecessários em Minas Gerais.

**Seus direitos**

Sua participação neste estudo é estritamente voluntária. A recusa em participar não irá resultar em nenhuma penalidade ou perda de benefícios. Para se retirar imediatamente do estudo você poderá entrar em contato com a Dra. Elisa Vieira (31-992944991), Dra. Ericka Carellos (31-3496-4718; 31-3239-9090), Dra. Gláucia Andrade (31-3283-2448; 31-3409-9772). Você será informado de qualquer achado novo obtido durante o desenvolvimento deste projeto que possa afetar a disponibilidade do seu filho (a) em participar do estudo.

**Procedimentos**

As crianças participantes desta pesquisa foram submetidas a avaliação pediátrica, oftalmológica e auditiva, foram submetidas a coleta de sangue para realização de exames laboratoriais, e receberam o tratamento, conforme o protocolo habitual do PCTC-MG. Os resultados de exames e achados clínicos das crianças participantes do PCTC-MG são registrados pelos médicos responsáveis pelo atendimento assistencial. Para essa pesquisa serão consultadas as informações do seu filho que se encontram arquivadas no banco de dados do NUPAD/FM/UFMG. O registro de participação das crianças neste estudo será mantido confidencialmente até onde é permitido por lei. Qualquer publicação dos dados não os identificará. Para inclusão do seu filho (a) neste estudo, você (responsável legal da criança) deverá assinar o Termo de Consentimento. Você tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase do estudo, independente do motivo e sem prejuízo do atendimento que está recebendo.

**Riscos**

Seu (sua) filho (a) não coletará nenhum exame para essa pesquisa. As informações das consultas realizadas pelo seu filho (a), assim como os resultados dos exames laboratoriais foram registrados no banco de dados do NUPAD, como parte do seguimento médico da criança. Os dados arquivados no NUPAD serão codificados e a identidade do seu (sua) filho (a) será mantida em sigilo, por isso, os riscos de perda de confidencialidade são pequenos. Só os responsáveis pela pesquisa, o participante e pessoas indicadas por ele (a) poderão ter acesso aos dados. Os dados fornecidos pela pesquisa serão mantidos confidencialmente em um banco de dados pelos pesquisadores e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. A

identidade dos participantes não será divulgada e seu filho (a) não abrirá mão de seus direitos legais após você assinar o termo de consentimento informado.

### **Benefícios**

Não há nenhum benefício direto pela inclusão do seu filho (a) neste estudo. Entretanto, a participação do seu filho (a) pode contribuir para melhorar o diagnóstico da toxoplasmose congênita e início adequado do tratamento.

### **Custos**

O(A) Sr(a) não terá qualquer tipo de despesa para participar da pesquisa e não receberá remuneração por sua participação.

### **Confidencialidade**

Os resultados das avaliações clínicas e exames realizados no seu filho (a) serão fornecidos apenas a você e ao médico responsável pelo acompanhamento clínico do seu filho (a). Estas informações serão anotadas no banco de dados dessa pesquisa, mas não haverá identificação do nome do seu filho (a) e o anonimato será garantido de acordo com a legislação atual.

### **Questões**

Por favor, sinta-se à vontade para fazer qualquer pergunta sobre esta pesquisa ou sobre seus direitos como participante do estudo. Se outras perguntas surgirem mais tarde, você poderá entrar em contato com a Dra. Elisa Vieira (31-992944991), Dra. Ericka Carellos (31-3496-4718; 31-3239-9090), ou Dra. Gláucia Andrade (31-3283-2448; 31-3409- 9772), investigadores principais deste projeto. Se em qualquer período, durante ou após a pesquisa, você desejar discutir o estudo ou seus direitos na pesquisa com alguém que não está associado com o projeto proposto, você poderá entrar em contato com o coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. O número do telefone de contato é (31) 3409-4592. O COEP funciona no Campus da UFMG, na Unidade Administrativa II (prédio da Fundep), 2º andar, sala 2005.

**TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAR DO PROJETO DE  
PESQUISA**

A proposta e procedimentos deste projeto de pesquisa, assim como o desconforto previsível, riscos e benefícios que podem ocorrer, foram explicados para mim. Eu tive a oportunidade de esclarecer minhas dúvidas com o médico responsável pelo estudo. Todas as minhas perguntas foram respondidas.

Responsável (maior de 18 anos)

Eu, \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_, representante legal desta criança, concordo com a sua participação, como voluntário (a), no projeto de pesquisa acima descrito. Eu fui informado que a minha participação no estudo poderá ser interrompida a qualquer momento. Eu recebi uma via deste Termo de Consentimento.

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Assinatura do indivíduo

**DECLARAÇÃO DO INVESTIGADOR**

O investigador principal explicou para o indivíduo mencionado acima a natureza e propósito dos procedimentos descritos acima e possíveis riscos, desconfortos e benefícios que podem ocorrer. Eu perguntei ao indivíduo se qualquer pergunta lhe ocorreu em relação aos procedimentos empregados e respondi essas perguntas da melhor forma possível.

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador responsável

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - Campus da UFMG, Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005. Telefones de contato: (31) 3409-4592. E-mail de contato coep@prpq.ufmg.br

## ANEXO 1 – Ficha padronizada utilizada no PCTC-MG

PROGRAMA DE CONTROLE DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA EM MINAS GERAIS

FORMULÁRIO 1

MÃE

Iniciais da mãe <i>(nome, endereço)</i>	Data de nascimento da mãe (dd/mm/aa)	Data de nascimento da criança (dd/mm/aa)	Código do Nupad	Local de Atendimento
--	--------------------------------------	--	-----------------	----------------------

1. Local de residência nos últimos 12 meses \_\_\_\_\_
2. Número de filhos nascidos vivos \_\_\_\_\_ natimortos \_\_\_\_\_ dado desconhecido
3. Data do início da última menstruação \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
OU  
Data provável do parto \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
4. Idade gestacional ao nascimento (*melhor estimativa*): \_\_\_\_ semanas
5. Quais sinais ou sintomas de infecção por toxoplasmose foram detectados durante a gravidez  
*(favor marcar todos os sinais ou sintomas detectados)*
- Nenhum  Linfadenopatia  Febre  dado desconhecido   
Outro  *(favor especificar)* \_\_\_\_\_
- Data (aproximadamente) em que os sinais ou sintomas foram detectados \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## Tratamento

6. Algum tratamento foi receitado para toxoplasmose? Sim  Não  dado desconhecido   
*Em caso afirmativo, favor indicar todas as drogas utilizadas e datas de uso*

Regime medicamentoso	Data do início	Data do término
<input type="checkbox"/> Espiramicina (somente)	____/____/____	____/____/____
<input type="checkbox"/> Pirimetamina e sulfadiazina (somente)	____/____/____	____/____/____
<input type="checkbox"/> Outro <i>(favor especificar)</i> _____	____/____/____	____/____/____
Ácido fólico: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>		

Comentários adicionais:

## ULTRA-SONOGRAFIA OBSTÉTRICA

7. Data da última sonografia \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
8. Alguma anomalia fetal detectada por sonogramas? Sim  Não  dado desconhecido
- Em caso afirmativo, favor indicar todas as anomalias e quando foram inicialmente detectadas:
- Dilatação ventricular:  Data em que foi detectada pela primeira vez: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
- Calcificação intracraniana  Data em que foi detectada pela primeira vez: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
- Outro *(favor especificar)*  Data em que foi detectada pela primeira vez: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## PROGRAMA DE CONTROLE DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA EM MINAS GERAIS

FORMULÁRIO 1

**MÃE**

Pré-natal	
9. Data do término da gestação	/ /
10. Tipo de parto	
Cesariana emergência	<input type="checkbox"/>
Cesariana eletiva	<input type="checkbox"/>
Parto vaginal	<input type="checkbox"/>
11. Qual foi o resultado da gravidez?	
Outra criança (ordem de nascimento)	<input type="checkbox"/>
Nascido vivo	<input type="checkbox"/>
Natimorto	<input type="checkbox"/>
Aborto espontâneo	<input type="checkbox"/>
12. Peso de nascimento	_____ gramas
13. Sexo: masculino	<input type="checkbox"/>
feminino	<input type="checkbox"/>
14. Se gemelar, esta criança foi:	a primeira <input type="checkbox"/> a segunda <input type="checkbox"/>

**RESULTADOS DE EXAMES DE LABORATÓRIO PARA TOXOPLASMOSE REFERENTES À MÃE**

15. Favor anotar **TODOS** os resultados de sorologia materna para toxoplasmose e/ou amniocentese para confirmar infecção na criança (incluir todos os exames realizados antes do parto) ou mandar cópias dos resultados

Não realizada

Data da amostra	Tipo de exame (anticorpo e método)	Unidades	Resultado Valor de Referência positivo/negativo/duvidoso
___/___/___			
___/___/___			
___/___/___			
___/___/___			
___/___/___			
___/___/___			
___/___/___			
___/___/___			
___/___/___			

16. Questões 1-16 preenchidas por: \_\_\_\_\_ 19. Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_



## PROGRAMA DE CONTROLE DA TOXPLASMOSE CONGÊNITA EM MINAS GERAIS

## FORMULÁRIO 2 O RECÉM-NASCIDO

Favor anotar todos os dados desde o nascimento até 28 dias de idade

Data de nascimento da mãe (dd/mm/aa)	Data de nascimento da criança(dd/mm/aa)	Em caso de gêmeos, favor indicar: Gêmeo 1 <input type="checkbox"/> Gêmeo 2 <input type="checkbox"/>	Código Nupad	Local de atendimento
---	--	--	-----------------	-------------------------

## 1. Resultado de Triagem Neonatal

Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ Não realizada  Positiva  Negativa  Indeterminada 

## CONDIÇÕES DE NASCIMENTO

1a. Idade gestacional RNT  RNPT  Informação não disponível 1b. Apgar (5º minuto) >7  4-6  <3  Informação não disponível 1c. Peso de nascimento \_\_\_ Kg Informação não disponível 

1d. Estatura \_\_\_ cm Perímetro cefálico \_\_\_ cm

Favor completar o restante com toda informação disponível.

## Exame clínico

2. Data do último exame clínico: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

## 3. Manifestações clínicas detectadas durante o período neonatal:

	Presente	Ausente	Dado desconhecido		Presente	Ausente	Dado desconhecido
Linfadenopatia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hidrocefalia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Esplenomegalia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Microcefalia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hepatomegalia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Convulsões	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Icterícia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Postura/tônus anormal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exantema	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Microftalmia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outros (favor especificar)	<input type="checkbox"/>			Estrabismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Comentários

4. A criança já fez algum exame oftalmológico? Sim  Não  Dado desconhecido 

Em caso afirmativo:

Exame realizado por: Oftalmologista  Favor completar Formulário 5: Exame oftalmológicoPediatra/ neurologista Havia alguma evidência de retinocoroidite? Não  Olho direito  Olho esquerdo  Dado desconhecido

## PROGRAMA DE CONTROLE DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA EM MINAS GERAIS

## FORMULÁRIO 2

## O RECÉM-NASCIDO

## TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

5. Algum medicamento foi prescrito para toxoplasmose congênita? Sim  Não  Dado desconhecido

Em caso afirmativo, favor marcar qual medicamento e anotar datas

Regime medicamentoso	Data do início	Ainda toma	Data do término
<input type="checkbox"/> Pirimetamina (1mg/kg/dia) & Sulfadiazina (100 mg/kg/dia)	___/___/___	<input type="checkbox"/>	___/___/___
<input type="checkbox"/> Pirimetamina (1mg/kg 3 vezes por semana) & Sulfadiazina (100mg/kg/dia)	___/___/___	<input type="checkbox"/>	___/___/___
<input type="checkbox"/> Espiramicina (50mg/kg/dia) sozinha	___/___/___	<input type="checkbox"/>	___/___/___
<input type="checkbox"/> Outros (favor especificar) _____	___/___/___	<input type="checkbox"/>	___/___/___
Ácido fólico: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			

Comentários:

6. Algum medicamento foi interrompido devido a efeitos colaterais? Sim  Não  Dado desconhecido

Em caso afirmativo, nome do medicamento

Reação colateral

Este medicamento foi reiniciado? Sim  Não  Se sim, data do início \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

## 7. Diagnóstico por imagens

Exame	Sim Não		Data	Normal	Dilatação Ventricular	Calcificação Intracraniana	Comentários
Ultrassonografia de crânio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Radiografia de crânio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Tomografia de crânio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Outros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

Favor especificar

8. Na sua opinião, esta criança tem toxoplasmose congênita?

Definitivamente sim  Provavelmente  É possível, mas improvável  Definitivamente não

## PROGRAMA DE CONTROLE DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA EM MINAS GERAIS

## FORMULÁRIO 3

## ACOMPANHAMENTO PEDIÁTRICO

Data de nascimento da mãe (dd/mm/aa)	Data de nascimento da criança (dd/mm/aa)	Em caso de gêmeos, favor indicar: Gêmeo 1 <input type="checkbox"/> Gêmeo 2 <input type="checkbox"/>	Acompanhamento aos: 6 meses <input type="checkbox"/> 12 meses <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/>	Código do Nupad	LOCAL DE ATENDIMENTO
--------------------------------------	--	---	--	-----------------	----------------------

## Exame físico

2. Data do exame: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

3. Peso \_\_\_ + \_\_\_ Kg

4. Perímetro cefálico \_\_\_ cm

## 5. Manifestações clínicas detectadas durante o exame físico:

	Sim	Não		Sim	Não
Linfadenopatia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hidrocefalia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Esplenomegalia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Microcefalia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hepatomegalia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	História de convulsões	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Icterícia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tônus/postura anormais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Microftalmia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Estrabismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outros <input type="checkbox"/> (favor especificar)					

Comentários:

6. Desenvolvimento neurológico: Normal  Suspeito  Anormal  Dado desconhecido Em caso anormal, a criança foi enviada a algum especialista? Sim  Não  Dado desconhecido 

Comentários:

7. Exame audiológico: Não realizado  Normal  Anormal  Dado desconhecido Em caso anormal, a criança foi enviada a algum especialista? Sim  Não  Dado desconhecido Tipo de deficiência auditiva: Neurosensorial  Condutiva  Mista  Dado desconhecido Audição no melhor ouvido: < 40 dB  40 - 69 dB  > 70 dB  Dado desconhecido 8. Algum exame oftalmológico foi realizado? Sim  Não  Dado desconhecido Em caso afirmativo, exame realizado por: Oftalmologista  *Favor completar Formulário 5 (Exame oftalmológico)*Pediatra/Neurologista Alguma evidência de retinocoroidite? Nenhuma  Olho esquerdo  Olho direito  Dado desconhecido Alguma lesão em atividade? Nenhuma  Olho esquerdo  Olho direito  Dado desconhecido A lesão ativa está localizada na Mácula  Periférica  Dado desconhecido

PROGRAMA DE CONTROLE DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA EM MINAS GERAIS  
**FORMULÁRIO 3**      **ACOMPANHAMENTO PEDIÁTRICO**

Data do acompanhamento (dd/mm/aa)

**Regime medicamentoso**

9. A criança está recebendo algum regime medicamentoso desde o último acompanhamento? Sim  Não

Dado desconhecido

*Em caso afirmativo, favor preencher os dados abaixo:*

Regime medicamentoso	Data do início	Ainda toma	Data do término
<input type="checkbox"/> Pirimetamina (1mg/kg/dia) & Sulfadiazina (100 mg/kg/dia)	___/___/___	<input type="checkbox"/>	___/___/___
<input type="checkbox"/> Pirimetamina(1mg/kg 3 vezes por semana) & Sulfadiazina (100mg/kg/dia)	___/___/___	<input type="checkbox"/>	___/___/___
<input type="checkbox"/> Espiramicina	___/___/___	<input type="checkbox"/>	___/___/___
<input type="checkbox"/> Outros (favor especificar) _____	___/___/___	<input type="checkbox"/>	___/___/___
Ácido fólico      Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			

Comentários

10. Algum medicamento foi interrompido devido a efeitos colaterais? Sim  Não  Dado desconhecido

*Em caso afirmativo, nome do medicamento e efeito colateral observado*

Este medicamento foi reiniciado? Sim  Não  *Em caso afirmativo, data do início* \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

A dose foi modificada? Sim  Não  *Em caso afirmativo, especificar* \_\_\_\_\_

**11. Diagnóstico por imagens**

Exame	Sim Não		Data	Normal	Dilatação Ventricular	Calcificação Intracraniana	Comentários
	Sim	Não					
Ultra-som de crânio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Radiografia de crânio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Tomografia de crânio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Outros <i>Favor especificar</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

12. Na sua opinião, esta criança tem toxoplasmose congênita?

Definitivamente sim  Provavelmente  É possível, mas improvável  Definitivamente não

13. Você vai examinar esta criança novamente?  Sim  Não  *Em caso negativo, favor explicar*

14. Retorno agendado?  Sim  Não

Data do retorno: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

FORMULÁRIO.4

ACOMPANHAMENTO PEDIÁTRICO

## RESULTADOS DE EXAMES DE LABORATÓRIO PARA TOXOPLASMOSE

## 15. SOROLOGIA EM PAPEL filtro

DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  Não realizada  Negativa  Positiva  Indeterminado

## 16. SOROLOGIA EM SANGUE DE PUNÇÃO VENOSA:

Data da amostra	Tipo de exame (anticorpo e método)	Resultado (e se foi positivo, negativo ou indeterminado)
___/___/___	_____	_____
___/___/___	_____	_____
___/___/___	_____	_____
___/___/___	_____	_____
___/___/___	_____	_____
___/___/___	_____	_____

## 17. HEMOGRAMA

DATA					
Hemácias					
Hemoglobina				<input type="checkbox"/>	
Hematócrito					
Plaquetas					
Leucócitos					
Bastonetes					
Segmentados					
Linfócitos					
Monócitos					
Eosinófilos					
Basófilos					
Linfócitos atípicos					

COMENTÁRIOS:

STUDY NUMBER  
**20**

# TOXO EXTERNO

*\* Para ser preenchido pelo oftalmologista após cada exame*

Data de nascimento da criança (dd/mm/aa)	Em caso de gêmeos, favor indicar: Gêmeo 1 <input type="checkbox"/> Gêmeo 2 <input type="checkbox"/>	Número de registro/ RANCE (BR)	Local de atendimento
--	---	-----------------------------------	----------------------

1. Data do exame \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Olho direito Olho esquerdo

2. Visão testada Sim  Não

Em caso afirmativo a visão foi considerada Normal  Restrita  Normal  Restrita

Método utilizado \_\_\_\_\_

3. Qual era a acuidade visual? \_\_\_\_\_

Exame sob realce  (Usar o olho)

Olho direito Olho esquerdo

4. As pupilas foram dilatadas? Sim  Não  Sim  Não

5. Qual foi a técnica oftalmoscópica utilizada? Indireta  Direta  Indireta  Direta

6. O fundo de olho foi facilmente observado? Sim  Não  Sim  Não

Em caso negativo, indique a razão: Exame difícil  Opacidade maculada  Opacidade vítrea  Opacidade de cristalino

7. Alguma lesão retinocoroidiana foi detectada? Sim  Não  Sim  Não

Em caso afirmativo:  
Qual a localização das lesões: Não posterior  Periférica  Não posterior  Periférica

8. Alguma lesão retinocoroidiana atípica? Sim  Não  Sim  Não

9. Favor descrever TODAS as lesões nos diagramas abaixo: marque com uma letra as lesões ativas (A) e lesões latentes ou inativadas (I) visto do segmento de fundo através da diáscota de digox (DD):

Temporal

II

Nasal

L

Temporal

Comentários

10. Alguma outra anormalidade oftalmológica foi detectada? Sim  Não  Caso descrever

Em caso afirmativo, favor especificar: \_\_\_\_\_

11. Na sua opinião, esta criança possui manifestações sistêmicas de toxoplasmose?  
Definitivamente não  Provavelmente  Possível, mas improvável  Definitivamente sim

12. Formulário preenchido por \_\_\_\_\_ 13. Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Se não foi preenchido pelo oftalmologista, como a informação foi obtida? \_\_\_\_\_

Examinez esse o oftalmologista por motivo  Anomalias do oftalmologista  Outros (especificar)  \_\_\_\_\_

© 2000 BRASIL-EUROPE Multicenter Study on Congenital Toxoplasmosis (BRASIL-EUCOT). All rights reserved. Page 1 of 1

## ANEXO 2 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação de parâmetros clínico laboratoriais para diagnóstico pós-natal da toxoplasmose congênita em crianças participantes do Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita (PCTC) em Minas Gerais

**Pesquisador:** Ericka Viana Machado Carellos

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 34395320.0.0000.5149

**Instituição Proponente:** PRO REITORIA DE PESQUISA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.453.238

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo retrospectivo observacional. A população a ser estudada será composta de crianças, e respectivas mães, participantes do Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita de Minas Gerais (PCTC-MG), com suspeita de toxoplasmose congênita. Como parte do programa as crianças são atendidas no complexo hospitalar da UFMG. O PCTC-MG é uma parceria entre a Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais e o Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (NUPAD/FM/UFMG) que é responsável pela execução do programa. O PCTC-MG foi iniciado em fevereiro de 2013, e abrange os 853 municípios de Minas Gerais. As crianças com suspeita de toxoplasmose congênita são rotineiramente atendidas pela equipe médica que registra os dados clínico e laboratoriais em questionários estruturados que integram o banco de dados do NUPAD/FM/UFMG. Como o estudo é retrospectivo, não haverá recrutamento dos pacientes. Os dados serão coletados a partir da consulta ao banco de dados do Nupad.

#### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo geral:** descrever os parâmetros clínicos e laboratoriais utilizados para diagnóstico da toxoplasmose congênita, em uma coorte de crianças suspeitas da doença e participantes do PCTC em Minas Gerais no período de 2013 a 2018. **Objetivos específicos:** (1) verificar a associação entre as manifestações clínicas presentes no período neonatal e o diagnóstico de toxoplasmose

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.453.238

congenita; (2) descrever a frequência e a idade (em dias) da presença de IgM e IgA anti-T. gondii nas crianças dessa coorte suspeitas de toxoplasmose congênita; (3) comparar o valor dos índices de anticorpos IgG da criança e da mãe (sorologia pareada realizada pelo mesmo método) na primeira sorologia utilizada para investigação diagnóstica da criança, avaliando a contribuição desse parâmetro para o diagnóstico mais precoce da infecção congênita; (4) verificar a associação entre as alterações presentes nos exames complementares (fundoscopia, avaliação auditiva, exames de imagem do SNC) realizados nos primeiros seis meses de vida período neonatal e o diagnóstico da toxoplasmose congênita.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Risco de exposição de dados arquivados no banco de dados do NUPAD/FM/UFMG, que serão minimizados pela codificação dos dados da participante. Os dados arquivados no Nupad serão codificados e a identidade das crianças serão mantidas em sigilo, por isso, os riscos de perda de confidencialidade, são pequenos. São os responsáveis pela pesquisa, o participante e pessoas indicadas por ele (a) poderão ter acesso aos dados.

Os dados fornecidos pela pesquisa serão mantidos confidencialmente em um banco de dados pelos pesquisadores e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. O registro de participação das crianças neste estudo será mantido confidencialmente até onde é permitido por lei. Qualquer publicação dos dados não os identificará. Os dados obtidos com este estudo serão publicados em conjunto por todos os pesquisadores envolvidos. Esses resultados serão tornados públicos independente de serem favoráveis ou não. Os resultados destas discussões serão divulgados na comunidade médica.

**Benefícios:**

O diagnóstico precoce da toxoplasmose congênita permite o início oportuno do tratamento, e reduz o número de crianças não infectadas em tratamento. Os resultados podem alterar o

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de estudo retrospectivo a partir de dados armazenados no NUPAD/FM/UFMG, apresenta a intenção de avaliação de dados com objetivo de identificar se os dados no exames até seis meses de vida poderiam orientar quanto ao diagnóstico e ao tratamento da toxoplasmose congênita.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

# parecer de câmara

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad S/N 2005  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@ppq.ufmg.br



Continuação do Parecer: 4.453.238

# declaração de apoio institucional

#TCUD

#TCLE

# carta resposta respondendo quanto ao Parecer de Câmara e apoio institucional atualizada

**Recomendações:**

sem recomendação

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sou de parecer, SMJ, pela sua aprovação.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1294228.pdf	20/10/2020 15:35:48		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_camara_SEI.pdf	20/10/2020 15:31:25	Ericka Viana Machado Carellos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_apoio_institucional.pdf	20/10/2020 15:29:20	Ericka Viana Machado Carellos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_apoio_institucional_atualizada.pdf	20/10/2020 15:08:45	Ericka Viana Machado Carellos	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_AO_CEP.pdf	20/10/2020 01:52:36	Ericka Viana Machado Carellos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUD_assinado.pdf	20/10/2020 01:38:28	Ericka Viana Machado Carellos	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad B1 2005  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@ppq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.453.238

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ajustado.pdf	11/06/2020 12:54:24	Ericka Viana Machado Carellos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_diagnostico_TC.pdf	03/05/2020 20:28:20	Ericka Viana Machado Carellos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_camara.pdf	03/05/2020 20:22:14	Ericka Viana Machado Carellos	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_Ericka.pdf	03/05/2020 20:21:24	Ericka Viana Machado Carellos	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 10 de Dezembro de 2020

---

**Assinado por:**  
**Crissia Carem Paiva Fontainha**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. Sl 2005  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@ppq.ufmg.br

