



UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
PATRÍCIA EMANUELLA RAMOS MARZOLA

INCIDÊNCIA DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA E FATORES ASSOCIADOS EM
UM HOSPITAL NO SUL DO BRASIL

Palhoça
2021

PATRÍCIA EMANUELLA RAMOS MARZOLA

**INCIDÊNCIA DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA E FATORES ASSOCIADOS EM
UM HOSPITAL NO SUL DO BRASIL**

LINHA DE PESQUISA: Investigação de agravos à saúde de origem infecciosa

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde como requisito parcial para a
obtenção de título de Mestra em Ciências
da Saúde.

Orientadora: Profa. Betine Pinto Moehlecke Iser, Dra.

Palhoça
2021

PATRÍCIA EMANUELLA RAMOS MARZOLA

**INCIDÊNCIA DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA E FATORES ASSOCIADOS EM
UM HOSPITAL NO SUL DO BRASIL**

Esta Dissertação foi julgada adequada
pelo Programa de Pós-graduação em
Ciências da Saúde para obtenção do
título de Mestre (a) em Ciências da

Aprovada pela Banca Avaliadora de Defesa da Dissertação em 23 de fevereiro de
2021.

Doutora Betine Pinto Moehlecke Iser (Orientador)



Doutor Aroldo Prohmann de Carvalho (Avaliador externo – UFSC) – *presente por
videoconferência*

Doutora Clarissa Martinelli Comim (Avaliador interno) – *presente por videoconferência*



Professor Doutor Jefferson Traebert
**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNISUL**

M35 Marzola, Patrícia Emanuella Ramos, 1983.

Incidência de toxoplasmose congênita e fatores associados em um hospital no Sul do Brasil/ Patrícia Emanuella Ramos Marzola. – 2021.

77f. : il. color. ; 30 cm

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Sul de Santa Catarina, Pós-graduação em Ciências da Saúde.

Orientação: Profa. Dra. Betine Pinto Moehlecke Iser

1. Toxoplasmose. 2. Grávidas - Doenças - Diagnóstico. 3. Grávidas - Doenças - Tratamento. 4. Lactentes - Doenças - Diagnóstico. 5. Lactentes - Doenças – Tratamento. I. Iser, Betine Pinto Moehlecke. II. Universidade do Sul de Santa Catarina. III. Título.

CDD (21. ed.) 616.959

Ficha catalográfica elaborada por Carolini da Rocha CRB 14/1215

LISTAS

Lista de abreviaturas

APGAR – Acróstico para: **A**parência, **P**ulso, **G**esticulação, **A**tividade, **R**espiração

Bera – Potenciais evocados auditivos de tronco cerebral (do inglês, *Brainstem Evoked Response Audiometry*)

CD4 – grupamento de diferenciação 4

CDC – Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (do inglês, *Centers for Disease Control and Prevention*)

CID – Classificação Internacional da Doenças

cm – centímetro

dL – decilitros

DIVE – Diretoria de Vigilância Epidemiológica

DNA – Ácido desoxirribonucleico

ELFA – Imunoensaio fluorescente ligado a enzima (do inglês, *Enzyme-Linked Fluorescent Assay*)

ELISA – Ensaio de imunoabsorção ligado à enzima (do inglês, *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*)

e.g. – por exemplo (do latim, *exempli gratia*)

et al. – e outros (do latim, *et alii*)

FEBRASGO – Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

g – gramas

HIJG – Hospital Infantil Joana de Gusmão

HIV – Vírus da imunodeficiência humana (do inglês, *Human immunodeficiency virus Acquired Immunodeficiency Syndrome*)

IC – Intervalo de confiança

IFI – Imunofluorescência indireta

IgA – Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

ISAGA – Ensaio de imunoabsorção de aglutinação (do inglês, *Immunosorbent Agglutination Assay*)

Kg – quilograma

MEIA – Teste imunoenzimático de micropartículas (do inglês, *Microparticle Enzyme Immunoassay*)

mg – miligramas

mm³ – milímetro cúbico

MS – Ministério da Saúde

OMS – Organização Mundial de Saúde

OR – Razão de chances (do inglês, *Odds Ratio*)

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase (do inglês, *Polymerase Chain Reaction*)

RN – Recém-nascido

SES – Secretaria do Estado de Saúde

SG – Semanas gestacionais

SISREG – Sistema Nacional de Regulação

SNC – Sistema Nervoso Central

STORCH – Sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpesvírus simples

STROBE – Fortalecendo o relato de estudos observacionais em epidemiologia (do inglês, *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*)

SC – Santa Catarina

SPSS - Pacote Estatístico para as Ciências Sociais (do inglês, *Statistical Package for the Social Sciences*)

T. gondii – *Toxoplasma gondii*

UI – Unidades internacionais

UNISUL – Universidade do Sul de Santa Catarina

µg – Micrograma

Lista de quadros

Quadro 1 – Condutas recomendadas pelo Ministério da Saúde frente aos resultados de sorologias da IgM e IgG anti <i>T. gondii</i> em gestantes	28
Quadro 2 - Variáveis relacionadas ao estudo.....	47

Lista de figuras

Figura 1 - Representação da filogenia dos Eucariontes.....	15
Figura 2 - Taquizoítos de <i>Toxoplasma gondii</i> , corados com Giemsa, obtidos do fluido peritoneal de inoculação laboratorial em ratos	17
Figura 3 - Bradizoítos de <i>Toxoplasma gondii</i> encistados em tecido cerebral, corados com hematoxilina e eosina.....	18
Figura 4 - Oocisto de <i>Toxoplasma gondii</i> sem coloração.....	19
Figura 5 - Ciclo biológico do <i>Toxoplasma gondii</i> e formas de transmissão	21
Figura 6 - Classificação dos casos em relação à toxoplasmose em gestantes.....	29
Figura 7 - Esquema terapêutico para toxoplasmose congênita em lactentes	36

SUMÁRIO

RESUMO.....	10
ABSTRACT	11
1. INTRODUÇÃO	12
1.1 REFERENCIAL TEÓRICO	14
1.1.1 <i>Toxoplasma gondii</i>	14
1.1.2 Estágios de desenvolvimento e ciclo biológico do <i>T. gondii</i>	16
1.1.3 Toxoplasmose gestacional e congênita	21
1.1.4 Profilaxia e fatores associados à toxoplasmose.....	38
2. OBJETIVOS	42
2.1 OBJETIVO GERAL	42
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	42
3. MÉTODOS	43
3.1 TIPO DE ESTUDO	43
3.2 POPULAÇÃO, LOCAL, TEMPO E AMOSTRA.....	43
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	44
3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	45
3.5 COLETA DE DADOS	45
3.6 DELINEAMENTO DO ESTUDO	46
3.7 VARIÁVEIS DE ESTUDO.....	47
3.8 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS	51
3.9 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA	52
4. RESULTADOS	53
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
REFERÊNCIAS.....	57
APÊNDICE	66
APÊNDICE A – INSTRUMENTO PADRONIZADO PARA COLETA DE DADOS.....	66
APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	70
APÊNDICE C - PRODUÇÃO CIENTÍFICA PUBLICADA DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO	73
ANEXO A – FOLHAS DE APROVAÇÃO DOS COMITÊS DE ÉTICA E PESQUISA	74

RESUMO

Introdução: A toxoplasmose congênita é uma doença infecciosa que pode estar relacionada a sequelas graves quando transmitidas para o feto durante o período gestacional. Em função disso, é preciso conhecer a incidência da doença visando orientar medidas de tratamento e estimulação precoce. **Objetivos:** Avaliar a incidência e os fatores de associados à toxoplasmose congênita em uma coorte realizada em um hospital de referência no sul do país. **Métodos:** Realizou-se um estudo de coorte com crianças atendidas em um hospital de referência da macrorregião de saúde de Florianópolis, no período de 1º de janeiro de 2014 a 31 de outubro de 2019. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, sob CAEE nº 23860719.8.0000.5369 e 23860719.8.3001.5361. **Resultados:** Foram avaliadas as informações de 30 crianças encaminhadas com suspeita de toxoplasmose congênita. Dentre os casos investigados, 46,7% tiveram diagnóstico confirmado para toxoplasmose congênita. A incidência da toxoplasmose congênita encontrada na coorte foi de 1,18 casos a cada 10.000 nascidos vivos. Dentre os fatores associados, o tratamento materno pré-natal apresentou-se como um fator de proteção para a toxoplasmose congênita. **Conclusão:** A incidência de toxoplasmose congênita encontrada no centro de referência estudado foi baixa, a despeito da alta incidência do estado e da região, sugerindo a necessidade de maiores investigações na temática.

Palavras-chave: parasitose; doença infecciosa congênita; *Toxoplasma gondii*.

ABSTRACT

Introduction: A congenital toxoplasmosis is an infectious disease that can be related to severe sequelae when transmitted to the fetus during the gestational period. Thus, it is necessary to know the incidence of the specific disease to guide treatment and early stimulation measures. **Objectives:** To evaluate the incidence and factors associated with congenital toxoplasmosis in a cohort performed at a referral hospital in the country. **Methods:** A cohort study was conducted out children attended at a reference hospital in the health macro-region of Florianópolis, from January 1, 2014 to October 31, 2019. The study was approved by the Research Ethics Committee, under CAEE no. 23860719.8.0000.5369 and 23860719.8.3001.5361. **Results:** The information of 30 children referred with suspected congenital toxoplasmosis was evaluated. Among investigated cases, 46.7% had a confirmed diagnosis for congenital toxoplasmosis. The increase in congenital toxoplasmosis found in the cohort was 1.18 cases per 10,000 live births. Among the associated factors, maternal prenatal treatment presents itself as a protective factor for congenital toxoplasmosis. **Conclusion:** The increase in congenital toxoplasmosis found in the reference center studied was low, despite the high incidence of the state and region, suggesting the need for further investigations.

1. INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma infecção causada pelo *Toxoplasma gondii*, um parasita intracelular obrigatório. Tem como hospedeiro definitivo o gato e inúmeros outros vertebrados homeotérmicos¹.

Esta zoonose pode ser transmitida ao homem principalmente por meio da ingestão de alimentos contaminados ou pela via transplacentária. Pode apresentar-se de forma crônica e assintomática em humanos, mas possui especial relevância durante a gestação, tendo em vista o risco de acometimento fetal².

Destacam-se os principais achados clínicos da toxoplasmose congênita: restrição do crescimento intrauterino, prematuridade, lesões oculares, hidrocefalia, microcefalia ou macrocefalia, calcificações cerebrais, retardo mental e hepatoesplenomegalia².

Apesar da toxoplasmose ser uma infecção de ampla distribuição global, não é conhecida com precisão a prevalência da parasitose. Estima-se que um terço da população mundial seja infectada pelo *Toxoplasma gondii*^{1,3}.

Cerca de 400 a 4.000 crianças nascem com toxoplasmose congênita anualmente nos Estados Unidos⁴. Na América do Sul, a toxoplasmose congênita é um importante problema de saúde pública⁵. No Brasil, o Ministério da Saúde estima uma prevalência entre 3 a 20 casos a cada 10.000 nascidos vivos². Dados de incidência apresentam variação regional, segundo o estudo: de 3,3 casos/10.000 nascidos vivos, em Sergipe⁶ a 10 casos/10.000 nascidos vivos em Belém⁷. No estado de Santa Catarina, um estudo aponta uma prevalência de toxoplasmose congênita de 10 casos/10.000 nascidos vivos⁸.

Existem poucos estudos longitudinais que relacionam fatores de risco com toxoplasmose. Algumas associações têm sido apontadas, tais como o sexo masculino, consumo de carne malpassada e leite não pasteurizado, assim como consumo de ostras cruas⁹.

Há alguns resultados divergentes das hipóteses comumente difundidas em literatura científica, sobretudo quanto a não associação significativa entre retinocoroidite em crianças com toxoplasmose congênita e as seguintes variáveis: idade de soroconversão materna, tratamento anti *T. gondii* na gravidez, início de tratamento materno anti *T. gondii* tardio, assim como diferentes esquemas

terapêuticos maternos anti *T. gondii*¹⁰. Resultados discrepantes como esses justificam a necessidade de maior investigação na temática.

Um estudo transversal conduzido no estado de Santa Catarina indica uma alta susceptibilidade a toxoplasmose na população catarinense, o que aumenta a probabilidade de infecções congênitas, enfatizando a importância de estudos de incidência e prevalência de toxoplasmose na região¹¹.

Frente ao exposto, este projeto está em consonância com a Política Nacional de Promoção à Saúde¹² e aos princípios da “Rede Cegonha”, do Sistema Único de Saúde, instituído pela portaria nº 1.459 de 24 de junho de 2011¹³ que visa garantir atenção e promoção, proteção e recuperação à saúde desde o momento pré-natal até os 24 meses de idade. Além disso, a Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina (SES/SC)¹⁴, em conformidade com os “Objetivos do Desenvolvimento do Milênio” da Organização Mundial de Saúde OMS¹⁵, estabeleceu prioridades na “Linha de Cuidado Materno Infantil”, que tem como objetivo reduzir a morbimortalidade em gestantes e crianças até os 24 meses de vida.

A SES/SC destaca que a atenção ao pré-natal tem forte associação com os desfechos perinatais e que quando este é realizado de forma adequada, é capaz “de prevenir riscos na gestação e melhorar a saúde do conceito, reduzir complicações no parto e puerpério e na mortalidade materno infantil”¹⁴.

De acordo com a “Carta de Búzios”, escrita como documento final do Congresso Centenário do *T. gondii*, foi proposta a necessidade de incentivo a estudos epidemiológicos e de avaliação de fatores de risco para toxoplasmose na população brasileira¹⁶.

Considerando as recomendações citadas em políticas públicas e pesquisas e tendo em vista a alta prevalência da infecção no Brasil, a gravidade dos sintomas em recém-nascidos, além da carência de estudos na região, esta pesquisa objetivou responder a seguinte pergunta de pesquisa: Qual a incidência da toxoplasmose congênita em um centro de referência no Sul do país e quais os fatores de risco associados à infecção relacionados a questões maternas pré-natais e do lactente?

1.1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1.1 *Toxoplasma gondii*

O *Toxoplasma gondii* é um parasita intracelular obrigatório que infecta o gato e inúmeras outras espécies de vertebrados homeotérmicos¹⁷. Possui ciclo de vida heteroxeno, em que o gato e outros felídeos são os hospedeiros definitivos, e os demais mamíferos (incluindo o homem) e aves são hospedeiros intermediários¹⁸.

A transmissão do *T. gondii* para o hospedeiro intermediário pode ocorrer por meio da ingestão de cistos teciduais (bradizoítos) por carnivorismo (alimentando-se de carne crua ou malpassada), saprofagismo, pela ingestão direta de oocistos (alimentos sem higiene adequada ou água contaminada) ou pela transmissão materno-fetal durante a gestação (taquizoítos)^{18,19}. Eventualmente pode ocorrer a infecção quando pessoas recebem doação de órgãos ou sangue contaminados²⁰.

A toxoplasmose é considerada pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), dos Estados Unidos da América, como uma infecção parasitária negligenciada²¹, que eventualmente pode manifestar-se como doença.

Conforme a atual nomenclatura, o *T. gondii* pertence ao domínio Eukarya, e tem como demais ranqueamentos: SAR, Chromoalveolata, Alveolata, Apicomplexa, Coccidiasina (Figura 1). Enfatiza-se que Alveolata possivelmente é um grupo polifilético, sendo, portanto, uma classificação artificial e que sofrerá mudanças^{22,23}.

Os Apicomplexos apresentam pelo menos um estágio do ciclo de vida com uma vesícula subpelicular achatada e um complexo apical consistindo em um ou mais anéis polares, róptrias, micronemas, conóides e microtúbulos subpeliculares. Todas as espécies são parasitas¹⁷.

A classificação anterior, baseada em Levine²⁴, categorizava o *T. gondii* como um “protozoário”. Contudo Adl *et al.* não recomendam mais esta nomenclatura visto que este táxon não representa um grupo monofilético, ou seja, não possui valor taxonômico. Apesar disso, a expressão ainda é frequentemente utilizada para se referir a organismos unicelulares eucariotos heterotróficos²⁵.

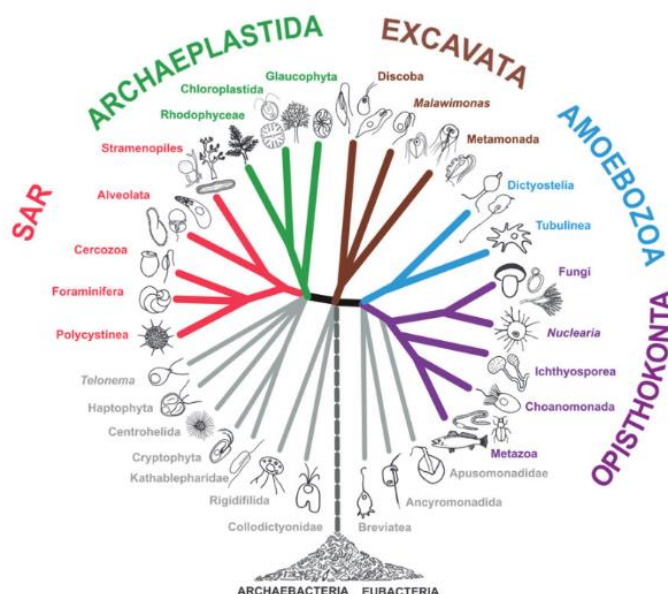


Figura 1 - Representação da filogenia dos Eucariontes

Fonte: Adl, Simpson, Lane, Lukes, Bass, Bowser *et al*, 2018²³

Acreditava-se originalmente que a estrutura populacional do *T. gondii* era clonal, apresentando três linhagens predominantes, os genótipos I, II e III. Contudo hoje é conhecido que o parasito possui grande variabilidade genética, incluindo formas não clonais ou atípicas (reprodução sexuada). Alguns genótipos possuem padrão de distribuição geográfica bem definida^{26,27}.

Na Europa e América do Norte, há um predomínio dos tipos clonais II e III. Na América do Norte também há destaque da cepa tipo 12. Na América Central e América do Sul, existe uma abundância da cepa atípica (não clonal), sem genótipo dominante²⁶.

As cepas dos tipos II e III possuem baixa virulência e raramente estão relacionadas a sintomas graves ou doença^{26,27}. Os genótipos não clonais exibem graus diversificados de virulência, sendo mais virulentos que o tipo clonal II²⁷.

Uma revisão sistemática publicada recentemente²⁸ encontrou diferença entre as cepas de *T. gondii* nos diversos continentes. Foi observada uma prevalência dos tipos I e II nas Américas, Europa, África e Ásia. O tipo II foi encontrado predominantemente nas Américas e Europa. Foram relatadas infecções mistas na Europa e Américas. Este mesmo estudo relata uma predominância no continente europeu da cepa do tipo II (50,3%), destacando-se na França, com 90,5% dos casos. Na Espanha há predomínio da cepa do tipo I. Nas Américas, os parasitos do tipo II

foram amplamente encontrados nos Estados Unidos. Na Colômbia e México há predomínio do tipo I.

No Brasil não há predominância no tipo de cepas, mas são encontradas com frequência cepas denominadas atípicas. Estas cepas também são encontradas na Tunísia e com menor frequência, no México^{19,26,28}.

Na população amostral estudada na revisão sistemática conduzida por Rico-Torres *et al.*²⁸, foram encontradas evidências do genótipo I estar mais frequentemente associado a infecções no primeiro trimestre gestacional e com casos clinicamente graves. Os parasitos com genótipo do tipo II ativam precocemente o sistema imunológico que destroem os taquizoítos e induzem a formação de cistos, conforme detalhado mais adiante (item 1.1.3). Contudo, neonatos infectados com cepas do tipo II no primeiro trimestre gestacional apresentam problemas clínicos graves, sugerindo imaturidade na resposta imunológica²⁸.

O genótipo tipo III inibe precocemente a produção pró-inflamatória das citocinas e induzem a formação de cistos, induzindo a infecção crônica em humanos e animais. Os casos relatados no estudo são prioritariamente na segunda metade da gestação e costumam ser assintomáticos²⁸.

As cepas atípicas originam pacientes com toxoplasmose congênita assintomática até graves, dependendo do período gestacional de infecção. Rico-Torres *et al.* enfatizam a necessidade da classificação das cepas atípicas em subgrupos para melhor compreensão entre achados clínicos e a genotipagem²⁸.

Outros estudos sugerem que existe uma relação entre a virulência das cepas presentes no Brasil e a gravidade dos sintomas encontrados, em comparação com outros países^{2,29-34}. Apesar disto, Jones *et al.* destaca que as implicações clínicas relacionadas as cepas de *T. gondii* ainda não são completamente compreendidas²⁰.

1.1.2 Estágios de desenvolvimento e ciclo biológico do *T. gondii*

Os estágios de desenvolvimento do *T. gondii* são: taquizoítos, bradizoítos e oocistos. Os taquizoítos são os estágios de desenvolvimento com multiplicação rápida (*taqui* = “rápido” em grego), encontrados na fase aguda da infecção. A multiplicação ocorre por sucessivas endogênias (brotamento interno de dois organismos). Taquizoítos também são conhecidos como trofozoítos, endodiozoítos ou endozoítos.

Estas formas possuem formato elíptico (Figura 2) com 6 μm x 2 μm e são obrigatoriamente intracelulares de células nucleadas¹⁹.

Embora a multiplicação dos taquizoítos destrua a célula hospedeira, a produção ou não de lesões depende da capacidade de autorregeneração das células hospedeiras. Estas formas são as responsáveis pela transmissão vertical para o feto via placenta. Quando livres, são extremamente lábeis a fatores externos^{17,18}.

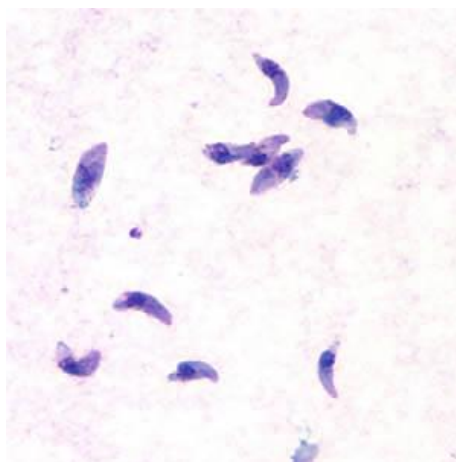


Figura 2 - Taquizoítos de *Toxoplasma gondii*, corados com Giemsa, obtidos do fluido peritoneal de inoculação laboratorial em ratos

Fonte: *Centers for disease control and prevention, 2019*²¹

Em resposta ao estresse ambiental, os taquizoítos diferenciam-se nas formas de bradizoítos (*bradi* = “lento”, em grego)³¹. Estes são os estágios de desenvolvimento que se multiplicam muito lentamente (ou podem manter-se em repouso) e medem aproximadamente 7 μm x 1,5 μm . O desenvolvimento dessas formas em vários locais do corpo define a fase crônica do ciclo assexuado. Os bradizoítos (Figura 3) são capazes de resistir a digestão péptica e trípica, o que está de acordo com sua transmissão pela via oral^{17–19}.

Após a diferenciação na forma bradizoítos é formada uma membrana e matriz de parasitóforo, que constitui a parede cística e dá origem ao cisto tecidual, estrutura característica da fase crônica da infecção¹⁹.

Os cistos teciduais (bradizoítos) podem permanecer latentes por toda vida sem causar uma resposta inflamatória ou imunológica no hospedeiro, evitando, assim, sua destruição. Contudo, eventualmente podem romper-se e ocorrer a diferenciação de bradizoítos em taquizoítos (conversão), que reinvasam outras células hospedeiras e

se rediferenciam novamente em bradizoítos (interconversão), formando um novo cisto tecidual¹⁹.

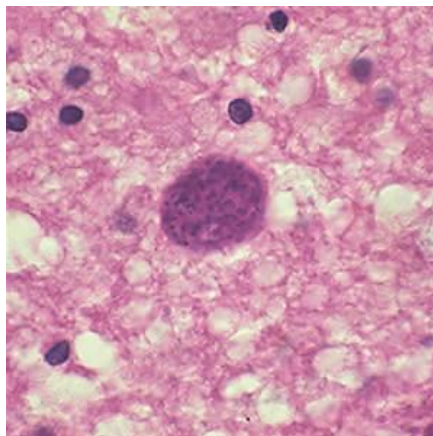


Figura 3 - Bradizoítos de *Toxoplasma gondii* encistados em tecido cerebral, corados com hematoxilina e eosina

Fonte: *Center for disease control and prevention, 2019*²¹

Os oocistos são as formas de resistência que possuem parede dupla muito resistente às condições do meio ambiente (Figura 4). São produzidos no epitélio intestinal dos felídeos, e posteriormente são eliminados junto com as fezes no ambiente, onde sofrem maturação³⁵.

A formação de oocistos ocorre mediante reprodução sexuada, exclusiva de gatos domésticos ou outros felídeos, na região jejunoileal do intestino delgado. O ciclo sexuada pode iniciar a partir de qualquer forma infectante do parasito, os taquizoítos, bradizoítos ou oocistos. O tempo de pré-patência e a frequência da liberação de oocistos dependem da forma infectante ingerida pelo felídeo:

- 3-10 dias após ingerir cistos teciduais (bradizoítos);
- 13 dias ou mais após a ingestão de taquizoítos;
- 18 dias ou mais dias após ingestão de oocistos¹⁹.



Figura 4 - Oocisto de *Toxoplasma gondii* sem coloração

Fonte: *Center for disease control and prevention, 2019*²¹

A fase assexuada ou extra intestinal ocorre quando um mamífero (incluindo felídeos) ou aves ingerem oocistos maduros eliminados pelas fezes de gatos/felídeos. Estes oocistos contêm 2 esporocistos com 4 esporozoítos cada um³⁶. Esta fase também pode ocorrer pela ingestão de cistos teciduais (bradizoítos) presentes em carnes cruas ou malcozidas, por via congênita (taquizoítos)³⁶ e raramente por taquizoítos através da alimentação¹⁹.

No tubo digestivo do hospedeiro intermediário, os esporozoítos são liberados e penetram nas células do sistema fagocitário mononuclear, sendo levados para os linfonodos e diferentes órgãos. Dentro dos vacúolos citoplasmáticos, multiplicam-se rapidamente em processos sucessivos denominados endogênias (brotamento interno)³⁶. Esta multiplicação ocorre na fase aguda da infecção e caracteriza a parasitemia. A velocidade dessa multiplicação está diretamente relacionada com a virulência da cepa³⁶.

Os taquizoítos são levados pela circulação sanguínea e linfática aos órgãos e tecidos, sem tropismo eletivo para qualquer tipo de célula em hospedeiro adulto. Em tecido embrionário observa-se um tropismo do *T. gondii* para o sistema nervoso³⁶.

No interior das células, ocorre a transição do estágio de taquizoítos para bradizoítos. Isto requer intervenção de um sistema imunológico bem desenvolvido. Os bradizoítos multiplicam-se lentamente, caracterizando a fase crônica da infecção. Estas formas são envoltas por membrana dupla que forma uma cápsula resistente e elástica, que protege o parasito dos mecanismos imunológicos do hospedeiro. Formam-se cistos na retina, cérebro, músculo esquelético e cardíaco. Estes cistos não provocam reação inflamatória do hospedeiro e podem persistir por muito tempo^{36,37}.

Eventualmente, por depressão no sistema imunológico do hospedeiro, os bradizoítos podem romper-se e penetrar em outras células formando novos taquizoítos, que originarão novos cistos teciduais³⁶.

A fase sexuada ou enteroepitelial ocorre quando o gato/felídeo ingere cistos contendo bradizoítos (carnivorismo). Estes cistos são liberados pela ação dos sucos digestivos e penetram nas células epiteliais do intestino delgado ou cólon. Dentro de um vacúolo citoplasmático, transformam-se em trofozoítos, aumentando de tamanho e iniciando a fase esquizogônica (reprodução assexuada em que uma célula se fragmenta dando origem a várias outras). Todavia, a esquizogonia não é uma fase clássica, tendo tempo de duração, número de merozoítos formados e números de ciclos esquizogônicos variados de acordo com a cepa do *T. gondii*³⁶.

Os merozoítos formados penetram novas células epiteliais e se transformam em formas sexuadas masculinas e femininas, os gametócitos. Após processo de maturação, estes darão origem a microgametas, contendo dois flagelos, e macrogametas, imóveis³⁵.

A fecundação do macrogameta ocorre na célula epitelial em que ocorreu sua maturação, formando o zigoto, antes de ser liberado para o intestino como oocisto imaturo (esporoblasto). Os oocistos são liberados nas fezes do gato/felídeo 5 a 10 dias após a infecção, permanecendo a eliminação por 1 a 2 semanas. Felídeos podem liberar mais de 10 milhões de oocistos por dia durante os primeiros 20 a 24 dias de infecção^{36,37}.

Estes oocistos amadurecem no meio externo em 2 a 5 dias. Para isto, requerem oxigênio e temperaturas entre 20 e 30°C. Nestas condições, apresentam no seu interior dois esporocistos, cada qual com quatro esporozoítos e uma massa de citoplasma residual. Quando maduros, se tornam infectantes se ingeridos por qualquer animal susceptível: aves e mamíferos^{17,18}.

O *T. gondii* apresenta nos felídeos os dois tipos de reprodução, tanto o ciclo sexuada quanto o assexuada, sendo estes considerados “hospedeiros completos”. Os demais mamíferos e aves mantêm apenas fases assexuadas do ciclo e transmitem a infecção apenas quando suas carnes servirem para a alimentação de outros animais (cistos teciduais, os bradizoítos) ou por via congênita (taquizoítos)^{17,18}.

Muitas vezes os macrogametas não são fertilizados, mas são capazes de formar oocistos no intestino de felídeos através do processo de partenogênese,

gerando linhagens clonais³⁸. A Figura 5 contém uma representação esquemática do ciclo biológico do *T. gondii* e as principais formas de transmissão ao homem.

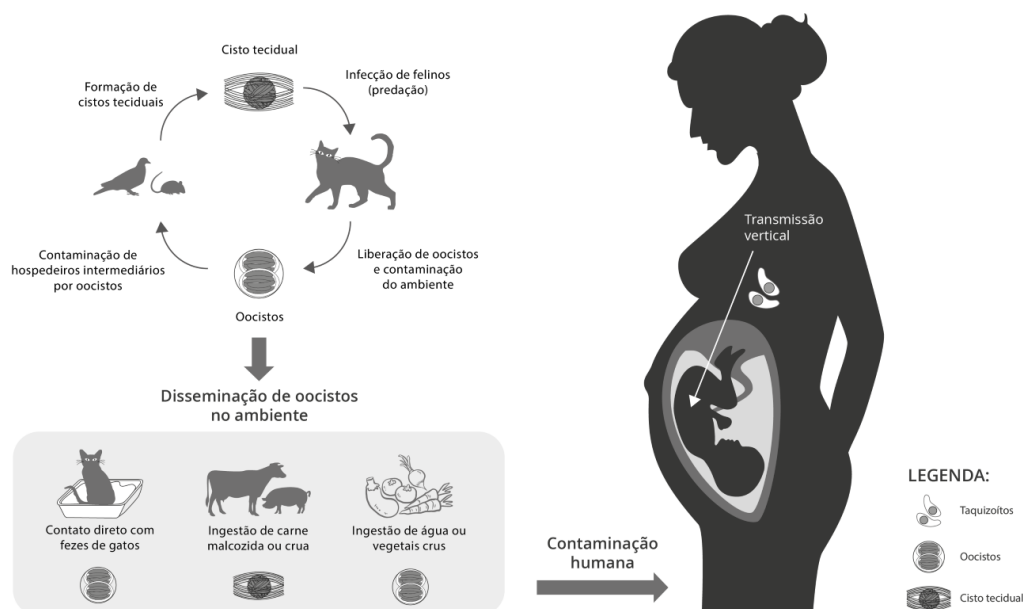


Figura 5 - Ciclo biológico do *Toxoplasma gondii* e formas de transmissão

Fonte: Elaborada pela autora

1.1.3 Toxoplasmose gestacional e congênita

A toxoplasmose é um problema de grande impacto em saúde pública no binômio mãe-filho, especialmente em países tropicais que possuem condições ambientais propícias para o desenvolvimento de altas prevalências da parasitose¹⁹.

Quando a mulher é infectada pelo *T. gondii* durante a gravidez, há possibilidade de ocorrer a transmissão materno-fetal do parasito, resultando em casos de toxoplasmose congênita. A gestante, na maioria das vezes, é assintomática quanto à infecção^{18,19}.

O risco de transmissão fetal depende de vários fatores, incluindo a virulência da cepa e o período gestacional em que ocorreu a infecção materna¹⁹. O risco de ocorrência de infecção congênita é estimado em 17% quando a infecção aguda ocorre no primeiro trimestre gestacional, 25% no segundo e 65% no terceiro trimestre².

Dados de estudos internacionais apontam que cerca de 85% dos recém-nascidos com toxoplasmose congênita não apresentam quadro clínico evidente ao nascimento. Entretanto, avaliações mais detalhadas podem evidenciar alterações como anormalidades líquóricas e cicatrizes de retinocoroidite². Cerca de 85% destes

apresentarão cicatrizes de retinocoroidite nas primeiras décadas de vida e 50% evoluirão com anormalidades neurológicas. Sequelas tardias são frequentemente relacionadas à toxoplasmose congênita não tratada².

Destaca-se que estudos brasileiros mostram que lesões oftalmológicas podem ser mais frequentes que as encontradas na literatura internacional, manifestando-se ao nascimento e chegando a ocorrer em 80% dos recém-nascidos. Nestes estudos têm-se observado uma maior gravidade, possivelmente devido a exposição a cepas mais virulentas do *T. gondii* ou maior susceptibilidade da população brasileira^{1,2,29,30,34,39}.

A retinocoroidite é a lesão mais frequente associada a toxoplasmose congênita¹⁸. As lesões coriorretinianas ou retinocoroidianas são encontradas em processos inflamatórios e/ou infecciosos do complexo retina-coroide. Elas recebem a denominação de acordo com o principal sítio de inflamação⁴⁰:

- Retinocoroidite: quando o processo retiniano afeta secundariamente a coroide (por exemplo: toxoplasmose, herpes e toxocaríase);
- Coriorretinite: quando o processo inicial é coróideo e afeta posteriormente a retina (por exemplo: histoplasmose, sífilis e tuberculose)⁴⁰.

A retinocoroidite geralmente é bilateral em infecções congênicas. A lesão ativa é focal e branco-amarelada, com limites imprecisos, associada à vitreíte. A maioria das lesões cura-se espontaneamente por mecanismos imunológicos do hospedeiro. Ocorre a cicatrização centrípeta com pigmentação. A lesão focal aguda recorrente adjacente a uma cicatriz antiga de retinocoroideite é o achado mais comum e patognomônico de coriorretinite por toxoplasmose⁴¹.

A diminuição da acuidade visual é variável e depende da localização da lesão e da intensidade da turvação vítrea. Outros achados incluem estrabismo, microftalmia, microcórnea, catarata, anisometropia, nistagmo e deslocamento de retina⁴¹⁻⁴³.

Conforme as Diretrizes de Atenção à Saúde Ocular na Infância do Ministério da Saúde, a retinocoroidite por toxoplasmose é uma das principais causas de deficiência visual em estudantes (menores que 19 anos), juntamente com outras causas como catarata, retinopatia por prematuridade e alterações do nervo óptico⁴⁴.

Haddad *et al.*⁴⁵ realizaram um estudo de 385 casos de baixa visão em clínicas de São Paulo e concluíram que as principais causas de deficiência visual nesta amostra eram: glaucoma congênito (30,6%), retinocoroidite por toxoplasmose

congenita (16,6%), catarata congênita (12,7%), desordens hereditárias retinianas e maculares (11,7%) e atrofia óptica (10,1%).

Além da retinocoroidite, outras alterações em perinatais/lactentes relacionadas à toxoplasmose congênita podem ser encontradas^{2,18}:

- Restrição do crescimento intrauterino
- Prematuridade
- Baixo peso
- Icterícia
- Anemia
- Anormalidades líquóricas
- Erupção cutânea
- Hepatoesplenomegalia
- Linfonomegalia
- Hidrocefalia
- Calcificação cerebral
- Macro ou microcefalia
- Crises convulsivas
- Distermia
- Sangramentos (hemorragia submacular)

Sabin descreveu as sequelas neurológicas clássicas da toxoplasmose congênita, conhecidas como “Tétrade de Sabin”¹⁸:

- Corioretinite;
- Calcificação cerebral e convulsões;
- Retardo psicomotor e mental;
- Micro ou macrocefalia.

As manifestações neurológicas da toxoplasmose congênita variam de encefalite aguda até síndromes neurológicas sutis¹⁸. A hidrocefalia é uma manifestação neurológica possível da toxoplasmose congênita e, quase sempre, necessita de colocação de derivação. A hidrocefalia pode aparecer no período pré-natal e progredir durante todo o período perinatal, e menos comumente na fase tardia⁴³.

As convulsões associadas possuem padrões variados, incluindo convulsões motoras focais, pequenas e grandes, contrações musculares, opistótono, hipsarritmia. O envolvimento espinhal ou bulbar pode se manifestar por meio de paralisia das extremidades, dificuldade de deglutição e angústia respiratória⁴³.

A norma técnica nº 3 do Governo de Santa Catarina⁴⁶ recomenda que todas as crianças nascidas com microcefalia e/ou alterações no Sistema Nervoso Central sejam encaminhadas aos Centros de Especialidade em Pediatria do Estado e tenham notificação imediata.

A toxoplasmose congênita sintomática e não tratada está relacionada a prejuízos nas funções cognitivas e atraso no desenvolvimento. O comprometimento intelectual pode ser observado em crianças com infecção subclínica, independente da presença ou não de tratamento⁴³.

Cerca de 25 a 50% dos lactentes assintomáticos ao nascimento, com toxoplasmose congênita, são prematuros. Também é frequente a presença de retardo do crescimento intrauterino, baixos escores de APGAR (Acróstico para: Aparência, Pulso, Gesticulação, Atividade, Respiração) e instabilidade da temperatura. Outras manifestações sistêmicas incluem linfonodomegalia, hepatoesplenomegalia, miocardite, pneumonite, síndrome nefrótica, vômitos, diarreia e problemas de deglutição⁴³.

A toxoplasmose congênita é considerada um indicador de risco para deficiência auditiva. Esta perda auditiva neurosensorial pode ser leve a grave. Não é conhecido se este déficit é estável ou evolutivo. Alguns autores afirmam que o tratamento está associado a menores ocorrências destas sequelas^{43,47}.

1.1.3.1 Epidemiologia

Apesar da toxoplasmose ser uma infecção de ampla distribuição global, não são conhecidos com precisão dados de prevalência e incidência da parasitose, sendo necessários mais inquéritos epidemiológicos¹⁹.

Nos Estados Unidos, a incidência da toxoplasmose aguda gestacional é estimada entre 0,2/1.000 e 1,1/1.000 gestantes, enquanto a incidência de toxoplasmose congênita é estimada entre 0,5 e 0,82 casos por 10.000 nascidos vivos⁴⁸.

Na Áustria, a incidência de toxoplasmose aguda gestacional foi de 8,5 casos de toxoplasmose gestacional a cada 10.000 partos e a incidência de toxoplasmose congênita foi de 1 caso de toxoplasmose congênita a cada 10.000

casos (taxa média de transmissão de 13%)⁴⁹. Na Dinamarca, a incidência de toxoplasmose congênita foi 1,9 casos por 10.000 nascidos vivos⁵⁰.

Uma série temporal realizada na França entre os anos de 1995 a 2010 relatou que a prevalência da infecção de toxoplasmose aguda em gestantes diminuiu de 54,3% para 36,7% nos respectivos anos⁵¹.

No Vietnã foi observada uma baixa prevalência de toxoplasmose aguda gestacional, nos valores de 4,5% (IC_{95%}: 2,7–7,0) em Hanoi e 5,8% em Thai Binh (IC_{95%}: 3,7–8,6). Thai Binh é uma região considerada como a “província dos gatos” devido à alta densidade populacional de gatos na região e, notadamente, foi encontrada uma baixa prevalência de toxoplasmose⁵².

Na Alemanha, a taxa de transmissão de toxoplasmose da mãe para o filho foi de 20% (IC_{95%}: 15,0–26,0%). Extrapolando estes valores para a população alemã, acredita-se que anualmente nasçam 1.290 crianças (IC_{95%}: 950–1.662) com toxoplasmose congênita, sendo 345 destas (27%) sintomáticas⁵³.

No Japão, um estudo calculou a taxa de mortes anuais em crianças de 0 a 4 anos por toxoplasmose congênita). No período de 1974 a 2007 morreram 161.195 crianças menores de 1 ano, 100.090 crianças na faixa de 1 a 2 anos e 99.663 crianças entre 2 a 4 anos, e foram autopsiadas nas respectivas faixas etárias: 32.465, 21.619 e 5.604 crianças. Considerando o número de mortes de criança por toxoplasmose congênita dividido pelo número de crianças autopsiadas, foram obtidos nas autópsias os valores médios de infecção por toxoplasmose congênita de 0,29 na faixa menor que 1 ano, 0,82 na faixa etária entre 1 e 2 anos e 2,09 na faixa entre 2 a 4 anos⁵⁴.

Estima-se que no Brasil a prevalência de toxoplasmose aguda gestacional varie entre 56,4 e 91,6%^{17,55}. Uma pesquisa realizada no Maranhão, apontou prevalência da toxoplasmose crônica em gestantes de 77,9% e a susceptibilidade (possibilidade de a gestante adquirir a infecção) de 22,1%. Quanto à infecção ativa, foi encontrada uma prevalência de 0,9%⁵⁵.

Em Goiânia, capital do estado de Goiás, a prevalência da toxoplasmose crônica em gestantes é de 65,8%⁵⁶. Um outro estudo na mesma cidade mostrou prevalência mais elevada, de 89% (IC_{95%}: 87,37–94,37), enquanto apenas 10,9% (IC_{95%}: 8,37–14,37%) eram soronegativas, ou seja, susceptíveis⁵⁷. Devido ao

risco epidemiológico elevado, foi estabelecido já no ano de 2003 um programa estadual de controle da toxoplasmose congênita⁵⁶.

Em um estudo conduzido em Gurupi, no estado do Tocantins, foi detectada a toxoplasmose crônica em 63,03% das gestantes analisadas (IC_{95%}: 58,74–67,32%). Os casos de infecção aguda foram de 5,33% (IC_{95%}: 3,3–7,3%)⁵⁸.

No sul do estado de Santa Catarina foi conduzido um estudo transversal em que se avaliou presença da toxoplasmose crônica em 25% das gestantes, o que indica uma alta susceptibilidade à infecção durante o período gestacional e possível infecção congênita¹¹.

Outro estudo transversal realizado na região sul catarinense calculou uma prevalência de toxoplasmose aguda gestacional de 0,57/1.000 gestantes. Dentre as gestantes de alto risco, a prevalência de toxoplasmose aguda gestacional foi de 12,7 casos por 1.000 gestantes⁵⁹.

Existem poucos estudos sobre incidência de toxoplasmose congênita no Brasil, um país considerado com alta prevalência de infecção^{39,60}. Um estudo retrospectivo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, avaliou 741 pacientes durante 10 anos e relatou a incidência de toxoplasmose congênita de 6 casos para 10.000 nascidos vivos. A incidência de casos sintomáticos foi de 79,2%, muito superior à de estudos europeus³⁹.

Uma coorte realizada em Belém, em 2012, avaliou 1.000 recém-nascidos e estimou uma incidência de toxoplasmose congênita de 10/10.000 nascidos vivos⁸. Outro estudo de coorte realizado em Ribeirão Preto, estado de São Paulo, no ano de 2005 acompanhou 15.162 lactentes. A incidência obtida no estudo foi de 3,3 casos de toxoplasmose congênita em 10.000 nascidos vivos (IC_{95%}: 1,0–7,7)⁷.

Um estudo prospectivo de 2003 avaliou 1.195 recém-nascidos no Rio Grande do Sul, na cidade de Passo Fundo, e encontrou uma incidência de 8 casos para 10.000 nascidos vivos (IC_{95%}: 0,2–44,5)⁶¹.

A prevalência média de toxoplasmose congênita em Minas Gerais é de 1 a 3 casos por 1.000 nascidos vivos, dependendo da região. Essa elevada prevalência suscita aos pesquisadores algumas hipóteses: a dificuldade ao atendimento pré-natal pela gestante e o baixo índice econômico da população⁶².

Outro estudo em Minas Gerais investigou o envolvimento ocular em recém-nascidos com toxoplasmose congênita em um programa de *screening* no estado. A prevalência de toxoplasmose congênita encontrada foi de 1,3 casos a cada 1.000 nascidos vivos³⁰.

Um estudo transversal realizado em 2012 no estado de Sergipe analisou cerca de 35.000 crianças e encontrou uma prevalência de 4 casos a cada 10.000 nascidos vivos (IC_{95%}: 1,4–8,0)⁷.

No ano de 2010, estudo de prevalência realizado em vários estados brasileiros analisou 800.164 amostras de sangue de recém-nascidos. A prevalência média obtida no Brasil de toxoplasmose congênita foi de 6 casos para cada 10.000 nascidos vivos. Os estados com maior prevalência foram Pará, Rondônia e Mato Grosso, com 20, 20 e 19 casos por 10.000 nascidos vivos, respectivamente. No estado de Santa Catarina foi obtida uma prevalência de 10/10.000 nascidos vivos. Apesar destes resultados, os autores recomendam mais estudos populacionais epidemiológicos relacionados à toxoplasmose congênita no Brasil⁶.

1.1.3.2 Diagnóstico da toxoplasmose aguda em gestantes

O diagnóstico da toxoplasmose é muito complexo, sendo muitas vezes difícil de distinguir a infecção aguda da crônica. O rastreamento sorológico permite identificar gestantes susceptíveis à infecção com a finalidade de prevenção da infecção aguda por medidas de prevenção primária e detecção precoce. O Ministério da Saúde recomenda a rastreamento universal de toxoplasmose em gestantes, principalmente em regiões onde a prevalência é alta. O Ministério da Saúde reconhece que idealmente a mulher deveria conhecer sua sorologia anti *T. gondii* antes mesmo da concepção¹.

As sorologias devem ser solicitadas na primeira consulta pré-natal ou no primeiro trimestre. A detecção precoce tem como finalidade prevenir a transmissão fetal e proporcionar o tratamento, caso haja transmissão intrauterina. Caso seja confirmada a infecção materna, a gestante deve ser encaminhada ao pré-natal de alto risco. É importante avaliar se a gestante

adquiriu a infecção recentemente ou no passado, pois se esta ocorreu na gestação, há risco de infecção fetal^{1,2}.

O diagnóstico é baseado principalmente em métodos indiretos, como as sorologias para detecção da Imunoglobulina G (IgG), Imunoglobulina M (IgM), Imunoglobulina A (IgA) anti *T. gondii* e determinação de avididade da IgG. Alguns dos testes utilizados para a detecção e quantificação de anticorpos anti *T. gondii* no soro são¹:

- Teste do corante de Sabin-Feldman: é sensível e específico e mensura principalmente anticorpos IgG⁴³. É um teste padrão de referência até o momento. Utiliza taquizoítos vivos de *T. gondii*. Se houver anticorpos, os parasitos são lisados e não incorporados ao corante azul de metileno. Contudo, o procedimento apresenta risco de infecção pelo uso de parasitos vivos⁶³.
- Teste de aglutinação: consiste na aglutinação de parasitos inteiros na presença de anticorpos anti *T. gondii*. É uma técnica precisa, simples de executar e barata, mas que apresenta baixa reprodutibilidade⁶³.
- Imunofluorescência indireta (IFI): utiliza parasitos fixados em lâmina de microscopia e anticorpos anti-imunoglobulinas humanas marcados com fluoresceína. A reação é observada em microscópio de fluorescência e possibilita a distinção entre IgM e IgG anti *T. gondii*. É uma técnica trabalhosa, e exige soros de referência para padronização. Não detecta IgM residual (que são anticorpos persistentes em títulos baixos por meses após a infecção aguda)^{43,63}.
- Ensaio imunoenzimático ELISA (do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*): detecta várias classes de anticorpos (IgM, IgG, IgA, Imunoglobulina E- IgE). São testes que podem ser automatizados para uso populacional e têm resultados precisos, reprodutíveis e padronizados por leitura de cor em espectrofotômetros. São úteis para detecção de anticorpos anti *T. gondii*. Os resultados obtidos de kits comerciais devem ser analisados com cautela pois as reações falso-positivas não são raras^{43,63}.
- Como variações da técnica original do ELISA, podem ser realizadas o ELISA de captura, o *Microparticle Enzyme Immunoassay* (MEIA) e o

Enzyme-Linked Fluorescent Assay (ELFA), capazes de detectar o IgM residual⁶³.

- Quimioluminescência IgM ou IgG: detecta anticorpos anti *T. gondii* por meio de imunoglobulinas anti-IgG ou anti-IgM marcadas com compostos luminescentes e detectam IgM residual⁶³.
- Reação de aglutinação por Imunoabsorção (ISAGA, do inglês *Immunsorbent Agglutination Assay*): é um método que combina o aprisionamento da IgM anti *T. gondii* de um paciente a uma superfície sólida com o uso de micro-organismos fixados em formalina ou partículas de látex revestidas com o antígeno. É um teste de aglutinação. Não há falsos positivos pelo fator reumatoide ou anticorpos antinucleares. É mais sensível do que a IFI e os ensaios imunoenzimáticos para diagnóstico de infecção aguda^{43,63}.
- Teste de avidéz da IgG anti *T. gondii*: é utilizado para discriminar infecção recente de infecção crônica. O teste mede a avidéz dos anticorpos IgG anti *T. gondii*. Na fase aguda normalmente apresentam baixa afinidade com os antígenos do *T. gondii*. A capacidade de ligação (avidéz) aumenta progressivamente².

O índice de avidéz é um teste que permite estimar o momento em que ocorreu a infecção aguda. Quando colhido no 1º trimestre gestacional, um alto índice de avidéz significa que a infecção aguda materna aconteceu antes da gestação, o que indica um baixo risco de infecção fetal. Um resultado de avidéz forte, quando o teste é coletado com menos de 16 semanas gestacionais indica que a infecção foi adquirida antes da gestação, não havendo necessidade de repetição dos testes^{64,65}.

Este exame não deve ser analisado isoladamente, tendo em vista que seus valores podem manter-se baixos (menor que 30%) por mais de um ano. Resultados de baixa avidéz não são suficientes para indicar quadros agudos de infecção. Valores entre 31 e 59% são inconclusivos e devem ser repetidos^{1,2}.

Na gestante a sorologia IgG anti *T. gondii* pode ser detectada cerca de 1 a 2 semanas após a infecção aguda, ocorrendo um aumento progressivo nos títulos sorológicos até atingir um pico máximo em 3-6 meses. Em seguida, os

valores diminuem lentamente durante meses ou anos, persistindo positivamente baixos por toda a vida². Os anticorpos IgM anti *T. gondii* podem ser detectados na primeira ou segunda semana após a infecção aguda e podem permanecer elevados por 2-3 meses, podendo ter positividade por até 12 anos².

Assim sendo, uma sorologia positiva para IgM anti *T. gondii* durante a gestação não significa necessariamente uma infecção recente. Esta infecção pode estar relacionada a infecção prévia, resultado falso positivo ou reação cruzada^{2,65}. Visualiza-se no Quadro 1 algumas condutas recomendadas pelo Ministério da Saúde mediante o resultado das sorologias de IgM e IgG anti *T. gondii* em gestantes¹.

Os métodos de diagnóstico direto utilizados são técnicas moleculares de reação em cadeia da polimerase (PCR e PCR em tempo real), isolamento (cultivos celulares e inoculação em camundongo) e histológico ou imunohistológico¹.

A amniocentese é um procedimento invasivo que está indicado preferencialmente entre 17 e 21 semanas gestacionais², não devendo ser realizado após as 32 semanas gestacionais pelo risco ao feto⁶⁵. O procedimento é indicado em casos de soroconversão, na presença de quadro clínico materno com a confirmação pela sorologia e em casos com alterações ultrassonográficas sugestivas de toxoplasmose congênita. Neste procedimento é realizada a coleta para realização do exame de PCR (reação em cadeia da polimerase, preferencialmente o PCR em tempo real) de líquido amniótico para detectar possível infecção fetal^{19,65}.

A sensibilidade do diagnóstico por PCR no líquido amniótico varia de 81 a 100%⁶⁵ e o valor preditivo positivo de até 100%². Esses valores variam conforme a idade gestacional da coleta².

A ultrassonografia obstétrica pode revelar anormalidades fetais inespecíficas, como hidrocefalia, calcificações cerebrais e hepáticas, hepatoesplenomegalia, ascite, cardiomegalia e anormalidades placentárias².

Na figura 6, observa-se a classificação de casos suspeitos, prováveis e confirmados em gestantes quanto à toxoplasmose gestacional, conforme o protocolo de notificação do Ministério da Saúde¹.

CASO SUSPEITO

- IgM + (reagente) ou indeterminado
- História clínica compatível
- Ultrassonografia obstétrica ou exames de imagem sugestivos para toxoplasmose congênita
- Gestante identificada em situação de surto de toxoplasmose

CASO PROVÁVEL

Caso suspeito com uma das condições:

- IgM + (reagente) e IgG com baixa avidéz ou avidéz intermediária
- Títulos acidentais de anticorpos IgG em amostras seriadas (intervalo mínimo 2 semanas) e IgM+ (reagente)
- 1ª sorologia após 16 SG com IgG elevado (>300 UI/dL) e IgM +(reagente)

CASO CONFIRMADO

Caso suspeito com uma das condições:

- Soroconversão de IgG e IgM durante a gestação
- Detecção do DNA do *T. gondii* no líquido amniótico, em tecido placentário, fetal ou órgãos
- Mãe de criança que teve toxoplasmose congênita confirmada

Figura 6 - Classificação dos casos em relação à toxoplasmose em gestantes

SG= semana gestacional. UI= unidades internacionais

Fonte: Brasil, 2018¹

1.1.3.3 Diagnóstico da toxoplasmose congênita em lactentes

A investigação de toxoplasmose congênita deve sempre iniciar a partir da investigação do estado sorológico materno. Deve-se investigar se a infecção foi adquirida recentemente ou no passado².

Os títulos sorológicos da IgG anti *T. gondii* do recém-nascido e materno são muito semelhantes no momento do parto. Estes anticorpos serão gradativamente destruídos pela criança durante o primeiro ano de vida. Em função desta dificuldade diagnóstica, muitas vezes no recém-nascido a toxoplasmose congênita só é confirmada ou descartada pelo acompanhamento da evolução dos títulos da IgG anti *T. gondii* ao longo do primeiro ano de vida.

Caso os anticorpos IgG anti *T. gondii* produzidos pela criança persistam ou aumentem, a criança é considerada infectada².

A infecção pode ser excluída pela negativação dos anticorpos IgG anti *T. gondii* antes de 1 ano de idade caso a negativação seja confirmada com novo exame colhido com dois meses de intervalo. No caso de crianças que receberam tratamento anti *T. gondii*, a soronegativação só pode ser considerada após dois meses da suspensão das drogas antiparasitárias^{1,2}.

Normalmente, títulos da criança 4 vezes maiores que o título materno (preferencialmente realizados em testes pelo mesmo ensaio e paralelos com o da mãe) podem sugerir infecção congênita⁶⁶

Testes sorológicos para detecção da IgM anti *T. gondii* idealmente devem ser confirmados em sangue periférico em torno de 2 a 5 dias de vida e conseguem detectar no máximo 75% dos recém-nascidos infectados, independente da presença de sinais ou sintomas. A sensibilidade destes testes nos recém-nascidos é menor ainda quando a mãe recebeu o esquema tríplice (sulfadiazina, pirimetamina, ácido fólico) para toxoplasmose durante a gestação. Este esquema interfere na cinética e produção de IgG e IgM anti *T. gondii* quando a infecção aguda ocorre na 1ª metade da gestação².

Um estudo⁶⁷ realizado na Fundação *Palo Alto*, nos Estados Unidos no ano de 2019, determinou que a sensibilidade, em recém-nascidos, de IgM anti *T. gondii* (ISAGA) é de 44% e IgA anti *T. gondii* (ELISA) de 60%.

No Brasil, entre os testes sorológicos disponíveis, o ELISA de captura de IgM anti *T. gondii* é considerado o de melhor sensibilidade, devendo ser preferencialmente utilizado pois evita falsos-positivos ou falsos-negativos. O teste de imunofluorescência indireta têm sensibilidade de cerca de 25%².

É muito comum ocorrerem falsos positivos nos primeiros dias de vida devido a presença do fator reumatoide ou contaminação por sangue materno durante a coleta de sangue de cordão². Recomenda-se repetir os testes sorológicos pelo menos 10 dias após o nascimento (a meia-vida dos anticorpos anti *T. gondii* IgM é de aproximadamente 5 dias e IgA anti *T. gondii* é de 10 dias)⁴⁸.

Conforme a Academia Americana de Pediatria, nos casos em que a mãe foi infectada tardiamente na gestação, a IgG e IgM anti *T. gondii* da criança

devem ser repetidos 2 a 4 semanas após o nascimento e então a cada 4 semanas até os 3 meses de idade. Caso os exames sejam inicialmente negativos, deve-se considerar que sejam por atraso na produção destes anticorpos⁴⁸.

Quando disponível, recomenda-se solicitar a detecção da sorologia IgA simultânea com IgM. A interpretação da IgA é semelhante à da IgM, contudo alguns estudos relatam maior sensibilidade da IgA (ISAGA) em relação a IgM².

O Ministério da Saúde² considera como caso de toxoplasmose congênita comprovada, crianças com IgM anti *T. gondii* positiva que possuam entre 2 a 6 meses de idade que:

- Durante o acompanhamento apresentem persistência de positividade de IgG após 12 meses de vida, independente da presença de sinais ou sintomas; ou
- Apresente sinais e/ou sintomas sugestivos de toxoplasmose congênita, filhas de mães com IgG positiva para toxoplasmose, após a exclusão de outras possíveis etiologias (e.g. sífilis, citomegalovírus, rubéola); ou
- As mães apresentaram PCR positiva para toxoplasmose no líquido amniótico.

Além disto, o recém-nascido deve ser submetido a avaliação clínica cuidadosa com a finalidade de identificar a presença de possíveis anormalidades sugestivas de toxoplasmose congênita. A investigação complementar deve incluir²:

a) Em recém-nascidos suspeitos:

- Hemograma completo (contagem de plaquetas e reticulócitos, avaliar anemia e plaquetopenia, reticulocitose, leucopenia, atipia linfocitária, e eosinofilia; a eosinofilia é importante diagnóstico diferencial da toxoplasmose)⁶⁸;
- Fundoscopia ocular (avaliar sinais de uveíte e retinocoroidite);
- Ultrassonografia transfontanelar: é indicada para crianças com a fontanela aberta, o que se verifica até os 6 meses de idade. É a primeira opção em exame de imagem visto que a tomografia computadorizada envolve alta

carga de radiação e que sua realização em lactentes com frequência exige sedação⁶⁹.

b) Em recém-nascidos com toxoplasmose congênita comprovada ou filhos de mães com toxoplasmose gestacional aguda comprovada ou provável, adicionar os exames:

- Análise de líquido cefalorraquidiano (bioquímica e celularidade – observar pleocitose com predominância de linfócitos e monócitos; eosinoflorraquia e hiperproteinorraquia são alterações características da infecção. Nível de proteína acima de 1g/dL é característico de toxoplasmose grave no SNC e geralmente é acompanhado por hidrocefalia)^{43,68};
- Tomografia (sem contraste) ou ultrassom de crânio (útil para observar calcificações intracranianas e dilatações ventriculares)⁶⁸;
- Avaliação da função hepática;
- Avaliação auditiva (teste da orelhinha e Bera, quando indicado).

1.1.3.4 Tratamento da toxoplasmose em gestantes

A orientação do Ministério da Saúde, até o ano de 2019, no caso de toxoplasmose aguda em gestantes, é o uso imediato do tratamento com espiramicina (Rovamicina®) na dose de 1g (3.000.000 UI) de 8 em 8 horas, via oral, caso a infecção ocorra antes da 30ª semana gestacional. O tratamento deve perdurar por toda a gestação^{2,64,65}.

A espiramicina é um antibiótico macrolídeo que não atravessa a barreira placentária, portanto não é recomendada quando há certeza ou grande probabilidade de infecção fetal (como em gestantes que adquirem a infecção após a 30ª semana). Nestes casos, o Ministério da Saúde recomenda a implementação do esquema tríplice^{2,64,70}. No ano de 2020, o Ministério da Saúde atualizou as recomendações sobre o tratamento da toxoplasmose gestacional, indicando o uso da espiramicina até a 16ª semana gestacional. A partir disso, recomenda-se o uso do esquema pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico⁷².

A finalidade do tratamento com espiramicina materno é impedir ou retardar a passagem do *T. gondii* ao feto, diminuindo os acometimentos fetais.

Ressalta-se que as concentrações fetais do medicamento são muito precárias, de forma que a espiramicina não apresenta ação efetiva sobre o feto^{2,19}.

O esquema tríplice materno recomendado consiste em:^{2,64}:

- Pirimetamina (25mg de 12/12 horas por via oral);
- Sulfadiazina (1.500 mg de 12/12 horas por via oral);
- Ácido folínico (10 mg/dia).

A pirimetamina (Daparin®) age no metabolismo dos folatos, sequencialmente à ação dos sulfamídicos, pela inibição da di-hidrofolato redutase, antagonizando a formação do ácido tetra-hidrofólico. A absorção é rápida e possui meia-vida de cerca de quatro dias (80-120 horas)¹⁹.

Este medicamento tem maior atividade que os sulfamídicos e é, portanto, preferencial no tratamento da toxoplasmose humana, principalmente nos casos de maior gravidade. Os principais efeitos colaterais da pirimetamina incluem supressão da medula óssea, com plaquetopenia, leucopenia e anemia¹⁹.

Tendo em vista que a pirimetamina está relacionada a aplasia de medula óssea, dose-dependente, e normalmente reversível, para atenuar este efeito adverso é recomendado que após os 3 primeiros dias, sua administração seja utilizada a cada 2 ou 4 dias, com a concomitante utilização do ácido folínico (Leucovorin®). O ácido folínico é antagonista da ação inibitória da pirimetamina em células de mamíferos, mas não é metabolicamente aproveitado pelo *T. gondii*¹⁹.

A sulfadiazina (Sulfadiazina®) é a mais utilizada das sulfonamidas. São igualmente ativas a sulfamerazina, a sulfametazina e a sulfapirazina, com a mesma posologia. Associações dessas sulfas são igualmente recomendadas¹⁷.

A sulfadiazina age no metabolismo dos folatos (inibição da di-hidropteroato sintetase), antagonizando a formação do ácido di-hidrofólico. Os principais efeitos colaterais incluem reações alérgicas como febre e erupção cutânea. Também podem ser apresentadas manifestações gastrointestinais, nefrotoxicidade, toxicidade da medula óssea, hepatite medicamentosa e anemia hemolítica¹⁹.

Em alguns casos o esquema tríplice pode apresentar toxicidade, principalmente pela sulfadiazina, devendo ser interrompido. É possível substituir

este medicamento pela clindamicina. A dose de clindamicina recomendada por via oral é de 300 mg, a cada 6 horas, associada à pirimetamina^{73,74}.

O esquema de tratamento tríplice, com a combinação de sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico foi introduzido há cerca de 60 anos, e esta combinação ainda é considerada a primeira escolha no tratamento para toxoplasmose. Este esquema terapêutico age apenas na fase dos taquizoítos, sendo ineficaz na fase crônica, em que se apresentam bradizoítos encistados¹⁹.

Cortina-Borja *et al.* realizaram uma análise de coortes prospectivas sobre a efetividade do tratamento pré-natal e a redução de efeitos neurológicos graves ou morte. Esta análise encontrou um valor de OR (*Odds ratio*) de 0,236 (IC_{95%}: 0,071– 0,708) para qualquer tratamento pré-natal comparado com não tratamento, com análise ajustada para idade gestacional. Este estudo não encontrou evidências de que o esquema tríplice para toxoplasmose é mais efetivo do que a espiramicina, que é menos tóxica⁷⁵.

Olariu *et al.* sugeriram em seu estudo que existe uma menor prevalência de achados oftalmológicos (62,5%) e hidrocefalia (38,5%) no grupo de crianças nascidas de mães tratadas comparadas com as crianças nascidas de mães não tratadas, que apresentaram doenças oftalmológicas (92,2%) e hidrocefalia (67,7%). Contudo, uma grande limitação deste estudo é que não foi considerada a idade gestacional em que ocorreu a infecção materna. É reconhecido que quando a infecção materna ocorre precocemente na gestação, a probabilidade de gravidade dos sintomas é maior⁶⁷.

Entretanto, estudos de revisões sistemáticas e metanálises^{33,76} não têm mostrado fortes evidências entre o tratamento pré-natal e a diminuição do risco de transmissão vertical de toxoplasmose ao feto.

Uma revisão sistemática publicada no Cochrane por Peyron *et al.* (2000) avaliou 329 trabalhos e verificou que as evidências destes trabalhos são insuficientes para confirmar que o tratamento pré-natal evita a infecção fetal. Contudo, não excluem a possibilidade deste benefício⁷⁶.

O *Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis* (SYROCOT) avaliou 26 coortes internacionais contendo 1.745 gestantes e 691 crianças infectadas com toxoplasmose congênita no período de 1980 a 2002. O estudo não

encontrou evidências significativas que o tratamento pré-natal reduza o risco de manifestações clínicas³³.

Mandelbrot *et al.*⁷⁷ publicaram em 2018 um ensaio clínico randomizado que comparou o esquema de pirimetamina com sulfadiazina em relação a espiramicina na redução de risco de transmissão transplacentária de toxoplasmose. A taxa de transmissão foi duas vezes menor quando utilizado pirimetamina e sulfadiazina *versus* espiramicina, mas sem significância estatística. Uma limitação que pode ter interferido nos resultados é que o estudo foi interrompido antes do planejado por falta de financiamento.

Apesar de alguns autores concordarem que não há evidências de relações sobre o uso dos medicamentos pré-natais e prevenção de toxoplasmose congênita, permanece a recomendação de que o uso destes seja continuado até que surjam novas evidências^{70,77,78}.

Gilbert sugere que estudos de eficácia do tratamento na Europa e América do Norte não podem ser extrapolados para outras regiões do mundo, como o Brasil, pela predominância de cepas mais virulentas. Isto porque pode haver diferença nos riscos de transmissão da infecção, variações na replicação do parasito, interação hospedeiro e parasito, imunidade do hospedeiro e na farmacodinâmica⁵.

1.1.3.5 Tratamento da toxoplasmose congênita em lactentes

De acordo com o Ministério da Saúde e com a Academia Americana de Pediatria, em função das dificuldades diagnósticas, é recomendado iniciar o tratamento desde o nascimento em todos os recém-nascidos com toxoplasmose congênita comprovada ou provável, principalmente quando a infecção materna ocorreu no final da gestação, independente da presença de sintomas^{2,42,48}.

Os medicamentos de primeira escolha para o tratamento de toxoplasmose congênita são o esquema tríplice, sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico, utilizados continuamente durante todo o primeiro ano de vida. No caso de retinocoroidite ou hiperproteínorraquia (proteína no liquor acima de 1.000 mg/dL), deve-se associar prednisolona², preferencialmente 72 horas após

o início do tratamento com o esquema tríplice^{48,79}, que deve ser mantida até que ocorra melhora do quadro².

Como pode ser visualizado no Quadro 2, a dose recomendada para crianças de sulfadiazina (comprimido de 500mg) é de 100mg/kg/dia divididos em 2 doses diárias durante 1 ano. A recomendação de pirimetamina (comprimido de 25mg) é de 1mg/kg/dia em 1 dose diária, durante 2 a 6 meses, dependendo da gravidade do acometimento. Posteriormente utilizar 1mg/kg, 3 vezes por semana até completar 1 ano de utilização do medicamento. O ácido folínico (comprimido de 15 mg) deve ser administrado 3 vezes por semana, na dose de 10mg. O ácido folínico não pode ser substituído por ácido fólico².

SULFADIAZINA (Comprimido 500mg)	PIRIMETAMINA (Comprimido 25 mg)	ÁCIDO FOLÍNICO Comprimido 15mg)
•100mg/kg/dia •2 doses diária •1 ano	•1mg/kg/dia •1 dose diária •2 a 6 meses (gravidade do caso) •depois manter a mesma dose •3 vezes na semana até completar 1 ano tratamento	•10 mg •3 vezes por semana

Figura 7 - Esquema terapêutico para toxoplasmose congênita em lactentes

Fonte: Brasil, 2014²

Alguns centros brasileiros seguem a recomendação da Academia Americana de Pediatria e utilizam uma dose de ataque de pirimetamina maior do que a recomendada pelo Ministério da Saúde, com 2mg/kg/dia, via oral, por 2 dias, de 12 em 12 horas, e posteriormente introduzem a dose de manutenção, conforme o esquema da tabela acima (dose máxima recomendada é 25 mg/dose)^{48,68,71}.

O Ministério da Saúde não recomenda a alternância do uso de sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico com espiramicina em ciclos de 4 a 6 semanas, como ocorre em muitos centros europeus. A espiramicina não evita a ocorrência de neurotoxoplasmose².

O tratamento anti *T. gondii* atua predominantemente contra as formas taquizoítos, na fase aguda da doença. Desta forma, nenhuma terapêutica é

recomendada para toxoplasmose congênita após 12 meses de idade, com exceção de reativação de toxoplasmose ocular².

O esquema terapêutico pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico demonstra melhorar sintomas no primeiro ano de vida em casos assintomáticos ou leves de toxoplasmose congênita. Todavia, são necessários estudos de seguimento longitudinais de longo prazo para comprovar a eficácia do tratamento em crianças com toxoplasmose congênita⁸⁰.

Conforme McLeod *et al.*⁸⁰, apenas 31% (IC_{95%}: 23-41%) das crianças dos Estados Unidos com toxoplasmose congênita tratadas durante o primeiro ano de vida desenvolveram nova lesão de retinocoroidite durante o estudo de seguimento a longo prazo.

Peyron *et al.*⁸¹ realizaram um estudo de coorte prospectivo na França para avaliar a qualidade de vida e função visual em pacientes adultos que receberam tratamento pré-natal e pós-natal anti *T. gondii*. Os resultados revelaram que pacientes que receberam tratamento de toxoplasmose congênita terão pouco efeito na qualidade de vida e na função visual.

Quanto a estudos com crianças com toxoplasmose congênita não tratadas, existem algumas evidências de resultados neurológicos desfavoráveis em aproximadamente 50% dos casos. Contudo, não há estudos de seguimento a longo prazo comparando os grupos tratados e não tratados⁷⁹.

Não há tratamento específico para a microcefalia. Existem ações de suporte que podem auxiliar no desenvolvimento do bebê e da criança. As possíveis complicações decorrentes da microcefalia podem ser respiratórias, neurológicas e motoras, consequentemente o acompanhamento por diferentes especialistas vai depender das funções que ficarem comprometidas⁸².

A Portaria nº3.502 de 19 de dezembro de 2017 do Ministério da Saúde instituiu uma estratégia que tem objetivo apoiar os Estados, o Distrito Federal e os municípios para a organização do cuidado integral de crianças diagnosticadas com síndrome congênita relacionada ao Zika vírus e outras síndromes congênitas causadas por Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus e Herpesvírus simples (STORCH). Esta visa garantir a realização de um conjunto mínimo de avaliações clínicas e laboratoriais, bem como o acompanhamento da criança, considerando suas diferentes necessidades. São preconizados inclusive

kits de estimulação precoce ao paciente, mediante notificação da doença pelo município⁸³.

Em função dos efeitos colaterais da pirimetamina, o Ministério da Saúde recomenda a realização semanal de exames hematológicos durante os dois primeiros meses de tratamento em crianças. Ocorrendo estabilidade na contagem dos neutrófilos periféricos, a avaliação pode ser a cada duas semanas por mais dois meses e posteriormente, deve ser mantida mensalmente até o final do tratamento².

1.1.4 Profilaxia e fatores associados à toxoplasmose

Ainda não estão bem definidas as relações entre os fatores de risco e toxoplasmose. Algumas orientações genéricas costumam classicamente ser dadas a fim de prevenir a toxoplasmose aguda gestacional²:

- Não ingerir carne crua ou malpassada;
- Não consumir água que não seja filtrada ou fervida;
- Lavar bem frutas e verduras antes do consumo;
- Evitar contato com fezes do gato;
- Evitar contato com areia, terra ou jardins sem uso de luvas;
- Higienizar bem as mãos após manipular alimentos;
- Lavar as facas e utensílios de cozinha após o uso.

A maioria dos estudos relacionados a fatores de risco com toxoplasmose, inclusive a toxoplasmose gestacional e congênita, são estudos com delineamento transversal, ou seja, não podem fazer inferências causais em função da atemporalidade inerentes ao delineamento dos estudos^{57,84-87}.

Jones *et al.*⁹ realizaram um estudo caso controle entre pacientes que foram testados no Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory, nos Estados Unidos. O estudo teve como objetivo determinar o fator de risco da infecção recente por *T. gondii* e a porcentagem de infecção que pode ser atribuída a cada fator de risco identificado. Nesta amostra foi encontrada uma associação significativa entre toxoplasmose e o consumo de ostra crua e mexilhões, sexo (masculino), trabalhar com carne, ter mais de três gatos, comer

carne curada, malpassada, seca ou defumada, e beber leite de cabra não pasteurizado. Houve um aumento no risco pelo consumo de água não tratada, mas não foi estatisticamente significativo. Trabalhar com carne foi associado a infecções recentes. O uso de micro-ondas reduziu o risco de infecções recentes.

Um estudo transversal conduzido por Jones *et al.*⁸⁸ relacionaram um aumento da prevalência de IgG anti *T. gondii* com o aumento da idade, assim como um aumento da soropositividade para IgM. Alguns fatores foram relacionados como hipóteses para o aumento da soroprevalência da IgM com a idade:

- Aumento do consumo de carne, aumentando a chance de consumo de cistos (bradizoítos);
- Pessoas mais velhas possuem hábito de jardinagem nos Estados Unidos, aumentando a exposição aos oocistos. Contudo este estudo não conseguiu testar a variável jardinagem.

Ainda de acordo com Jones *et al.*⁸⁸, a relação de idade com a reativação da infecção crônica em pacientes imunodeprimidos, mesmo em pacientes com imunossupressão grave, é um evento raro.

Minkoff *et al.* conduziram uma coorte de gestantes imunocomprometidas (HIV – do inglês, *Human Immunodeficiency Virus*) e concluíram que transmissão do *T. gondii* para o feto (reativação da infecção crônica) é um evento raro, mas pode ocorrer em situações de imunossupressão severa ($CD4^+ < 200$ células/mm³)⁸⁹.

Wang *et al.* publicaram em 2017 uma revisão sistemática sobre toxoplasmose e HIV⁸⁶. Esta revisão sugere que pacientes com HIV possuem uma alta carga de infecção pelo *T. gondii*, principalmente na África Subsaariana e Ásia, enfatizando a necessidade de triagem para *T. gondii* em pacientes com HIV.

Lewis *et al.*⁹⁰, no editorial da revista *Rheumatology*, levantam a hipótese de que terapias imunossupressoras podem estar relacionadas com o aumento do risco de reativação de toxoplasmose. Contudo, não existem evidências para avaliar este risco pela carência de estudos na temática.

Uma meta-análise publicada por Jiang *et al.*⁹¹ concluiu que a soroprevalência do *T. gondii* é mais alta na população chinesa com câncer

(20,59%) comparada com a população sem câncer (6,31%). O risco relativo de infecção por *T. gondii* foi significativamente maior em pacientes com câncer do que os sem câncer (*Odds ratio*: 3,90; IC_{95%}: 3,00-5,07).

Sobre fatores associados à toxoplasmose congênita, Freeman *et al.*¹⁰ conduziu no ano de 2008 um estudo multicêntrico com delineamento de coorte prospectiva realizado em seis países europeus. Este estudo não encontrou relação estatisticamente significativa entre soroconversão em idade gestacional avançada e decréscimo do risco de retinocoroidite. Também não foi observada relação significativa entre tratamento, tipo de tratamento, tempo de tratamento ou atraso no início do tratamento pré-natal e a detecção de retinocoroidite.

No Brasil, um estudo transversal conduzido em Ivaiporã, localizada no estado do Paraná, encontrou associação estatística por análise multivariada entre vulnerabilidade socioeconômica, idade avançada, analfabetismo, não ocupação, ausência de caixa da água em domicílio e a infecção pelo *T. gondii*. Por outro lado, não houve associação estatística bem estabelecida entre ingestão de carne, ter animais de estimação, contato com areia e sexo⁸⁴.

Outro estudo transversal recente realizado em Cássia dos Coqueiros, uma cidade do interior de São Paulo com características rurais, avaliou a prevalência e fatores de risco associados. Foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre a prevalência da infecção e a idade em adultos, corroborando com a hipótese de risco aumentando, proporcional à idade, conforme descrito na literatura⁸⁵.

Contudo, o estudo não encontrou associação estatística entre nível educacional, renda per capita, classe econômica, consumo de carne crua ou malcozida. Os autores enfatizam ainda que o resultado foi inesperado pelo fato de muitos dos moradores serem criadores de porcos e não seguirem regulamentações, mantendo más condições de higiene no tratamento destes animais⁸⁵.

Em Goiânia, em uma pesquisa de delineamento transversal, foram estatisticamente significantes as associações de fatores sociodemográficas com a infecção pelo *T. gondii*: ter mais de 30 anos, viver em Goiânia por um ano ou mais, ter oito anos ou menos de escolaridade. Já as características relacionadas a hábitos alimentares (comer carne crua ou malcozida), hábitos de bebidas,

aspectos clínicos e comportamentais não tiveram associação significativa com a infecção⁵⁷.

Considerando a gravidade dos sintomas relacionados a toxoplasmose congênita, a carência de estudos regionais, a importância da promoção, proteção e recuperação do binômio mãe-filho, o presente projeto tem como objetivo contribuir com informações para o sistema de saúde local sobre a incidência da toxoplasmose congênita.

A literatura sugere que o esquema terapêutico anti *T. gondii* melhora os sintomas no primeiro ano de vida em casos de toxoplasmose congênita⁸⁰. Isto justifica estudos de seguimento longitudinais como este para apoiar evidências clínicas sobre o tratamento em crianças com toxoplasmose congênita e subsidiar futuros estudos intervencionais.

Como contribuição para os estudos epidemiológicos sobre toxoplasmose congênita, este trabalho pretende avaliar fatores maternos pré-natais associados à infecção no Brasil, considerando a hipótese de existir cepas de *T. gondii* mais virulentas que as descritas em estudos semelhantes realizados em países europeus e norte-americanos^{57,84-87}.

Os estudos relacionados a fatores de risco realizados no Brasil possuem delineamento transversal, justificando um estudo como o presente, gerando a possibilidade de fazer inferências causais⁸⁷.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estimar a incidência de toxoplasmose congênita e os fatores associados em um centro de referência na macrorregião de saúde de Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os dados demográficos, maternos, pré-natais e relacionados ao nascimento da população em estudo.
- Pesquisar os exames diagnósticos realizados nas mães e nas crianças com suspeita de toxoplasmose.
- Avaliar o tratamento materno e do lactente para toxoplasmose.
- Identificar os sinais clínicos observados nas crianças com diagnóstico confirmado, provável ou suspeito.
- Definir a taxa de incidência de toxoplasmose congênita na população em estudo.
- Verificar associação entre toxoplasmose congênita e o sexo da criança.
- Verificar associação entre toxoplasmose congênita e os dados maternos pré-natais.

3. MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo epidemiológico com delineamento de coorte retrospectiva.

3.2 POPULAÇÃO, LOCAL, TEMPO E AMOSTRA

Foram analisados os prontuários médicos das crianças admitidas no ambulatório de Infectologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) no período de 1º de janeiro de 2014 a 31 de outubro de 2019, com diagnóstico confirmado, suspeito ou provável de toxoplasmose congênita. A coleta foi realizada entre janeiro a outubro de 2020.

O HIJG, localizado na capital catarinense, é um hospital do Sistema Único de Saúde considerado como Centro Especializado em Pediatria, referência em atendimento pediátrico no estado de Santa Catarina. Além deste hospital, o Estado conta com dois outros Centros Especializados em Pediatria considerados como referência, o Hospital Infantil Dr. Jeser Amarante Faria, localizado em Joinville, no norte do estado, e o Hospital Regional do Oeste, situado em Chapecó.

O Hospital Infantil Joana de Gusmão está situado na macrorregião de saúde de Florianópolis, que engloba os municípios de Águas Mornas, Alfredo Wagner, Angelina, Anitápolis, Antônio Carlos, Biguaçu, Canelinha, Florianópolis, Garopaba, Governador Celso Ramos, Leoberto Leal, Major Gercino, Nova Trento, Palhoça, Paulo Lopes, Rancho Queimado, Santo Amaro da Imperatriz, São Bonifácio, São João Batista, São José, São Pedro de Alcântara e Tijucas⁹².

Conforme a Diretoria de Vigilância Epidemiológica (DIVE) de Santa Catarina, estima-se que sejam atendidos 27 casos de toxoplasmose congênita anualmente no estado. Contudo, esta informação refere-se a dados anteriores a 2016, quando a toxoplasmose congênita não era considerada doença de notificação compulsória¹.

Neste estudo, não foi realizado cálculo amostral em função da baixa prevalência da doença. Desta forma, foi realizado um censo, sendo analisados todos os participantes atendidos no ambulatório do Hospital Infantil Joana de Gusmão que atendiam os critérios de inclusão do projeto.

Foram consideradas perdas os participantes que deixarem de ser atendidos no ambulatório de Infectologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão por qualquer outro motivo antes da alta médica.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram considerados como critérios de inclusão, crianças atendidas no ambulatório de Infectologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão, no período 1º de janeiro 2014 a 31 de outubro de 2019, com diagnóstico confirmado, suspeito ou provável para toxoplasmose congênita.

Para a definição de casos suspeitos, provável e confirmado de toxoplasmose congênita, foram adotados critérios do Ministério da Saúde estabelecidos no “Protocolo de notificação e investigação: Toxoplasmose gestacional e congênita”, conforme descrito a seguir:

a) Caso suspeito¹:

Lactente menor que 6 meses:

- Cuja mãe era suspeita, provável ou confirmada para toxoplasmose gestacional (conforme tabela 2);
- Com clínica compatível para toxoplasmose e IgG anti *T. gondii* reagente;
- Com exames de imagem fetal ou pós-parto compatível com toxoplasmose e IgG anti *T. gondii* reagente.

b) Caso provável¹:

Suspeito que apresente uma das seguintes situações:

- Sorologia indeterminada ou não reagente para IgM e/ou IgA anti *T. gondii* até 6 meses de idade e IgG anti *T. gondii* em títulos estáveis;
- Que evoluiu a óbito antes de realizar exames confirmatórios;
- Manifestações clínicas ou exames de imagens compatíveis com toxoplasmose congênita e IgG reagente com IgM ou IgA não reagente e

que não tenha coletado exames laboratoriais que excluam outras infecções congênitas antes de completar 12 meses de idade;

- Crianças assintomáticas em investigação, durante os 12 primeiros meses de idade.

c) Caso confirmado⁹³:

Suspeito que apresente uma das seguintes situações:

- Presença de DNA de *T. gondii* em amostra de líquido amniótico da mãe ou em tecidos fetais, líquido, sangue ou urina da criança;
- Resultado de anticorpos IgM ou IgA e IgG anti *T. gondii* reagente até 6 meses de vida;
- Níveis séricos de IgG anti *T. gondii* em ascensão em pelo menos duas amostras seriadas com intervalo de, no mínimo, 3 semanas, durante os primeiros 12 meses de vida;
- IgG anti *T. gondii* persistentemente reagente após 12 meses de idade;
- Retinocoroidite ou hidrocefalia ou calcificação cerebral (ou associação entre os sinais) com IgG reagente e afastadas outras infecções congênitas (e.g. citomegalovírus, herpes simples, rubéola, sífilis, arboviroses) e com mãe confirmada na gestação.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram considerados critérios de exclusão deste projeto os participantes com prontuários incompletos, que impossibilitaram a coleta de dados, além de participantes com diagnóstico diferencial confirmado para as demais doenças congênitas, como as conhecidas como STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpesvírus) e arboviroses.

3.5 COLETA DE DADOS

As informações desta pesquisa foram obtidas por meio da análise retrospectiva de prontuários. A coleta de dados foi realizada nos meses de janeiro de 2020 a outubro de 2020.

As crianças são encaminhadas ao ambulatório de Infectologia pelo serviço de atenção básica e/ou emergencial com agendamento prévio via Sistema Nacional de Regulação (SISREG). Conforme o “Protocolo de acesso da regulação estadual ambulatorial SES/SC: consulta em infectologia pediátrica”⁹³, os casos de toxoplasmose congênita não podem ser resolvidos na unidade básica de saúde e devem ser encaminhados ao ambulatório de infectologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão, seguindo os critérios de prioridade estabelecidos no documento.

Todos os prontuários de participantes admitidos no ambulatório de Infectologia do HIJG, no período supracitado, com diagnóstico confirmado, suspeito ou provável de toxoplasmose congênita foram investigados nesta pesquisa.

Utilizou-se para avaliação dos prontuários um questionário pré-estruturado formulado pelos pesquisadores, disponível no apêndice B, contendo as seguintes informações:

- Dados de identificação e sociodemográficos;
- Dados pré-natais disponíveis, como a idade gestacional da soroconversão (trimestre gestacional), exames maternos solicitados (IgG, IgM, teste de Avidéz, PCR), tratamento materno (medicamentos anti *T. gondii*), comorbidades maternas associadas ao risco aumentado da infecção (e.g. HIV, uso de imunossupressores etc.);
- Dados relacionados ao nascimento (sexo, peso, comprimento, perímetro cefálico, idade gestacional ao nascer);
- Sorologias anti *T. gondii* da criança (IgM, IgG, IgA) e sorologia materna no momento do puerpério (auxílio diagnóstico);
- Sinais clínicos compatíveis com toxoplasmose congênita;
- Tratamento para toxoplasmose congênita;
- Dados relacionados ao encaminhamento do participante.

3.6 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Realizou-se uma coorte retrospectiva em que foram analisados prontuários de crianças encaminhadas ao ambulatório de Infectologia do

Hospital Infantil Joana de Gusmão, seguindo os critérios de seleção previamente mencionados. Os lactentes são encaminhados ao HIJG, após o nascimento, através de agendamento prévio via SISREG, em caráter de urgência.

O período para inclusão de participantes na análise foi de 1º de janeiro 2014 até 31 de outubro de 2019. A coleta de dados foi realizada nos meses de janeiro a outubro de 2020. Os participantes foram acompanhados por um período máximo de um ano ou até que o caso fosse descartado.

Para o cálculo da taxa de incidência, utilizou-se no numerador o número de casos de toxoplasmose congênita confirmados, conforme os critérios estabelecidos na metodologia, de crianças nascidas na macrorregião de saúde de Florianópolis no período de 1º de janeiro de 2014 a 31 de outubro de 2019. No denominador foi utilizado o número total de crianças nascidas na macrorregião de saúde de Florianópolis no período mencionado. Os dados referentes ao número de crianças nascidas na macrorregião de saúde de Florianópolis foram obtidos do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos.

Durante esta coorte, os lactentes foram acompanhados quanto à manifestação de sintomas da toxoplasmose congênita, e posteriormente estas informações foram associadas quanto a presença de eventuais fatores de risco ou associados à toxoplasmose, tais como tratamento materno/pré-natal, idade gestacional de soroconversão, presença de comorbidades maternas e idade materna.

3.7 VARIÁVEIS DE ESTUDO

As variáveis, suas classificações, natureza e propostas de utilização, estão listadas no quadro a seguir (Quadro 2):

Quadro 2 - Variáveis relacionadas ao estudo

Variáveis	Tipo	Natureza	Proposta de utilização
Toxoplasmose congênita	Dependente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim ou não. Em proporção.
Diagnóstico da criança – Sorologia IgM anti <i>T. gondii</i> ao nascimento	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Reagente ou não reagente. Em proporção.

Diagnóstico laboratorial da criança – IgG anti <i>T. gondii</i> da criança ao nascimento	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Reagente ou não reagente. Em proporção.
Diagnóstico laboratorial da criança – Queda na titulação de IgG anti <i>T. gondii</i> da criança	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim ou não. Em proporção.
Auxílio diagnóstico da criança – IgG anti <i>T. gondii</i> materno ao nascimento	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Reagente ou não reagente. Em proporção.
Características clínicas: calcificação intracraniana	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim ou não. Em proporção.
Características clínicas: retinocoroidite	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim ou não. Em proporção.
Características clínicas: Qualquer outra manifestação clínica relacionada a toxoplasmose congênita	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim ou não. Nominar. Em proporção.
Condições relacionadas ao nascimento	Tipo	Natureza	Proposta de utilização
perímetro cefálico	Independente	Quantitativa contínua	Em centímetros. Média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartílico.
Idade gestacional ao nascer	Independente	Quantitativa contínua	Em semanas gestacionais mais dias. Média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartílico.
Idade gestacional ao nascer	Independente	Qualitativa ordinal	Em proporção. Classificada em:

			39 a 41 semanas: termo 37 a 38 semanas: termo precoce 34 semanas + 0 dias a 36 semanas + 6 dias: pré-termo moderado 28 + 0 dias a 31 semanas + 6 dias: muito pré-termo < 28 semanas + 0 dias: extremo pré-termo ⁹⁶ .
Peso ao nascer	Independente	Quantitativa contínua	Em gramas. Média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartilico.
Peso ao nascer	Independente	Qualitativa ordinal	Em proporção. Classificado em: < 1.500 gramas: muito baixo peso <1.000 gramas: extremo baixo peso ²
Comprimento ao nascer	Independente	Quantitativa contínua	Centímetros. Média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartilico.
Condições relacionadas ao histórico pré-natal	Tipo	Natureza	Proposta de utilização
Sorologia materna IgM anti <i>T. gondii</i>	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Reagente ou não reagente. Em proporção.
Sorologia materna IgG anti <i>T. gondii</i>	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Reagente ou não reagente. Em proporção.
Teste de avidéz IgG materno anti <i>T. gondii</i>	Independente	Quantitativa contínua	Média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartilico.

Teste de avidéz IgG materno anti <i>T. gondii</i>	Independente	Qualitativa ordinal	Em proporção. < 30%: Baixa avidéz 31% a 59%: Inconclusivo >60%: Alta avidéz ²
PCR em líquido amniótico (amniocentese)	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Positivo ou negativo. Em proporção.
Idade gestacional da soroconversão	Independente	Quantitativa continua de razão	Semanas gestacionais mais dias. Média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartílico.
Comorbidade materna (HIV, câncer, uso de medicamentos imunossupressores)	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim ou não. Nominar. Em proporção.
Tratamento materno anti <i>T. gondii</i>	Independente	Qualitativa nominal policotômica	Em proporção. Classificadas em: • Espiramicina • Espiramicina + Sulfadiazina + Pirimetamina + Ácido folínico • Sulfadiazina + Pirimetamina + Ácido folínico • Sem tratamento¹⁰
Tratamento para toxoplasmose congênita	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim ou não. Em proporção.
Tratamento para toxoplasmose congênita – Caso sim, duração tratamento	Independente	Qualitativa ordinal	Classificadas em: < 1 mês 1-2 meses 2-3 meses 3-4 meses 4-6 meses 6-12 meses

Idade materna	Independente	Quantitativa discreta de razão	Em anos completos. Média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartílico.
Sexo da criança	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Masculino ou feminino. Em proporção.
Município de residência	Independente	Qualitativa nominal policotômica	Nominal por local de residência.
Dados de encaminhamento – Tempo entre nascimento e 1ª consulta no ambulatório de Infectologia	Independente	Qualitativa ordinal	Em proporção. Classificadas em: <30 dias de vida 30 – 60 dias de vida 60 – 90 dias de vida 90 – 180 dias de vida >180 dias de vida
Se encaminhamento ao ambulatório de Infectologia HIJG foi > 30 dias – criança estava recebendo tratamento?	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim ou não. Em proporção.
Se encaminhamento ao ambulatório de Infectologia foi > 30 dias – qual foi o desfecho?	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Doente ou não doente. Em proporção.

3.8 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS

As análises estatísticas foram realizadas nos *softwares* Microsoft Excel e IBM SPSS *Statistics* versão 21.0. Os resultados foram sumarizados como números absolutos e percentuais para variáveis nominais e média e desvio padrão para variáveis numéricas. Foram realizados testes do Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher e foram comparadas as incidências segundo características de interesse por meio do Risco Relativo (RR) e intervalo de confiança (IC) de 95%. A avaliação da tendência temporal de casos no período 2014-2019 foi realizada por meio da Regressão Linear Simples, tendo o ano como variável independente (y) e as taxas como variáveis dependentes (x). Os

dados foram considerados estatisticamente significantes quando o valor de “p” era menor que 0,05.

3.9 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Unisul e ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do HIJG, sob CAEE nº 23860719.8.0000.5369 e CAEE nº 23860719.8.3001.5361, estando de acordo com a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde. A coleta de dados iniciou-se apenas após a aprovação do projeto nos respectivos Comitês.

Foi solicitada a dispensa do Termo de Consentimento de Livre e Esclarecido (TCLE) para participantes que seriam analisados retrospectivamente e não se encontrariam mais no Hospital Infantil Joana de Gusmão no momento da coleta de dados. Na possibilidade de acompanhamento de algum prontuário de forma perspectiva, durante o período de coleta de dados, seria solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo responsável.

A utilização dos prontuários foi realizada com cumprimento de sigilo e confidencialidade, tratando os mesmo com dignidade, não visando a maleficência, a beneficência, a justiça e a equidade, conforme a Resolução 466/2012.

Apesar de eventuais malefícios causados pela exposição do participante a um projeto de pesquisa como este, ressalta-se a importância de estudos especialmente neste tipo de população vulnerável, sujeita a sintomatologia severa da toxoplasmose congênita. Quanto aos achados da pesquisa, o sistema de saúde catarinense poderá beneficiar-se com dados que poderão subsidiar suas ações de gestão em saúde

4. RESULTADOS

O artigo contendo os resultados foi submetido à Revista Paulista de Pediatria, ISSN 1984-0462, avaliado pela CAPES com o *qualis* B3 para Medicina II.

Título do artigo: Epidemiologia da toxoplasmose congênita em um centro de referência na macrorregião de Florianópolis, Santa Catarina, Brasil

Autoras: Patrícia Emanuella Ramos Marzola; Betine Pinto Moehleck Iser; Aline Daiane Schlidwein.

RESUMO

Introdução: A toxoplasmose congênita é uma doença rara, mas que pode estar associada a inúmeras sequelas no recém-nascido. É fundamental conhecer a incidência da doença a fim de orientar as medidas de tratamento e estimulação precoce do lactente. **Objetivos:** Avaliar a incidência e as informações epidemiológicas da toxoplasmose congênita em uma coorte realizada em um hospital de referência no sul do país. **Métodos:** Realizou-se um estudo de coorte com crianças atendidas em um hospital de referência da macrorregião de saúde de Florianópolis, no período de 1º de janeiro de 2014 a 31 de outubro de 2019. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, sob CAEE nº 23860719.8.0000.5369 e 23860719.8.3001.5361. **Resultados:** Foram avaliadas as informações de 30 crianças encaminhadas com suspeita de toxoplasmose congênita. Aproximadamente 43% das gestantes realizaram pré-natal adequadamente, de acordo com os critérios estabelecidos. Dentre os casos investigados, 46,7% tiveram diagnóstico confirmado para toxoplasmose congênita. A média de tempo de encaminhamento ao centro de referência foi de $51,87 \pm 34,28$ dias. A incidência da toxoplasmose congênita encontrada na coorte foi de 1,18 casos a cada 10.000 nascidos vivos. Dentre os fatores associados, o tratamento materno pré-natal apresentou-se como um fator de

proteção para a toxoplasmose congênita. **Conclusão:** As informações maternas pré-natais são indispensáveis para o diagnóstico de toxoplasmose congênita no neonato, promovendo o tratamento oportuno. A incidência de toxoplasmose congênita encontrada no centro de referência estudado foi baixa, a despeito da alta incidência do estado e da região, sugerindo que o serviço alcançou seu limite de atendimento.

Palavras-chave: parasitose; doença infecciosa congênita; *Toxoplasma gondii*.

ABSTRACT

Introduction: The congenital toxoplasmosis is a rare disease, but it can be associated with sequelae in newborns. It is necessary to know the incidences of the disease to guide treatment measures and early stimulation for infants.

Objectives: To assess the incidence rate and the epidemiology in a cohort performed at a reference hospital in the south of the country. **Methods:** We performed a cohort study of children attended at the hospital referred in the health macro-region of Florianópolis, from January 1, 2014, to October 31, 2019.

Results: There were analyzed the information about 30 children referred for congenital Toxoplasmosis suspected. Approximately 43% performed adequate prenatal treatment. Between the investigated cases, 46.7% had confirmation for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. The average from the time to forward to the referral center it was 51.87 days $\pm$ 34.28. The incidence of congenital toxoplasmosis in the cohort was 1.18 in every 10,000 cases born alive. Between the associated factors related to prenatal, the treatment presents a factor for the protection of congenital toxoplasmosis. **Conclusion:** The prenatal information is indispensable for the diagnosis of congenital toxoplasmosis in the newborn to promote the treatment. The incidence of congenital toxoplasmosis found in the reference center studied was low, despite the high incidence in the same region analyzed, suggesting that service reached its limits of attendance.

Keywords: Parasitosis; congenital infectious disease; *Toxoplasma gondii*.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da toxoplasmose congênita ser uma doença rara, suas manifestações clínicas podem ser graves e irreversíveis. Além disso, a condução da doença se agrava pelo fato do diagnóstico e esquema terapêutico possuírem um fluxograma complicado. Desta forma, recomenda-se maior ênfase ao acompanhamento pré-natal adequado, e orientações aos profissionais de saúde referentes à escolha terapêutica, notificação e investigação do recém-nascido. Enfatiza-se a importância de profissionais de saúde adequarem suas condutas terapêuticas de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde até o momento em que surjam novas evidências, considerando as limitações citadas sobre pesquisas envolvendo gestantes. A presença da comunicação adequada entre setores de saúde, como os serviços de atendimento pré-natal e da puericultura, são fundamentais, especialmente no que se refere ao diagnóstico de toxoplasmose congênita.

Em relação aos encaminhamentos, é preciso priorizar, com urgência, as crianças com suspeita de toxoplasmose congênita, como já está definido no protocolo estadual, para que as crianças tenham oportunidade de tratamento, em conformidade com o recomendado pelo Ministério da Saúde^(2,10).

Quanto ao fluxo de encaminhamento de pacientes aos centros de referência para o atendimento de toxoplasmose congênita no Estado de Santa Catarina, recomenda-se investigar a queda no atendimento não proporcional ao número de casos notificados, especialmente no centro investigado. Devem-se buscar possíveis explicações para o fato, assim como avaliar a necessidade de aumentar a capacidade de atendimento do ambulatório. Também é preciso saber se as crianças estão sendo drenadas para outros níveis de atenção à saúde, se o hospital de referência atingiu sua capacidade limite de atendimento ou se esses casos de toxoplasmose congênita não estão tendo acompanhamento. Caso estejam sendo acompanhados no atendimento primário, é preciso garantir que as crianças tenham acesso ao acompanhamento multidisciplinar, assegurando o diagnóstico e tratamento adequados.

Como limitações deste estudo, citam-se o baixo número de pacientes na coorte e o uso de informações secundárias, a partir dos registros hospitalares,

sujeitas a dados incompletos ou inconsistentes. Devido ao pequeno tamanho amostral, não foi possível identificar os fatores de risco independentes relacionados à toxoplasmose congênita. Recomenda-se, dessa forma, a realização de estudos multicêntricos a fim de avaliar os riscos que podem estar envolvidos com a doença no país.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de notificação e investigação: Toxoplasmose gestacional e congênita. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_notificacao . Acesso em 01 fev. 2021.
2. Ministério da Saúde (Brasil). Toxoplasmose congênita. In: Atenção à Saúde do Recém-Nascido: guia para os profissionais de saúde. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: www.saude.gov.br/bvs. Acesso em 01 fev. 2020.
3. Andrade GMQ, Carellos EVM, Romanelli RMC, Santos DVV. Toxoplasmose. In: Burns DAR, Campos Júnior D, Silva LR, Borges WG (ed). Tratado de Pediatria. 4 ed. Baurueri: Manole, 2017. p. 1058–70.
4. Jones JL, Holland GN. Short Report: Annual Burden of Ocular Toxoplasmosis in the United States. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;82(3):464–5.
5. Gilbert R. Treatment for congenital toxoplasmosis: finding out what works. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(2):305–11.
6. Neto EC, Amorim F, Lago EG. Estimation of the regional distribution of congenital toxoplasmosis in Brazil from the results of neonatal screening. *Sci Med (Porto Alegre)*. 2010;20(1):64–70.
7. Inagaki ADM, Carnevalheiro CG, Cipolotti R, Gurgel RQ, Rocha DA, Pinheiro KS, et al. Birth prevalence and characteristics of congenital toxoplasmosis in Sergipe, North-east Brazil. *Trop Med Int Health*. 2012;17(11):1349–55.
8. Bichara CNC, Canto GA de C, Lima Tostes C, Jacob J, Freitas S, Carmo EL, et al. Incidência de toxoplasmose congênita na Cidade de Belém, Estado do Pará, norte do Brasil, através de um programa de triagem neonatal: resultados preliminares. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012:45.
9. Jones JL, Dargelas V, Roberts J, Press C, Remington JS, Montoya JG. Risk for *Toxoplasma gondii* Infection in the United States. *Clin Infect Dis*. 2009;49(6):878–84.
10. Freeman K, Tan HK, Prusa A, Petersen E, Buffolano W, Malm G, et al. Predictors of Retinochoroiditis in Children With Congenital Toxoplasmosis: European, Prospective Cohort Study. *J Pediatr*. 2008;121(5):e1215-22.
11. Martinelli MT, Zapelini RM, Iser BPM, Gonçalves HC, Goetten A. Toxoplasmose em parturientes de um Hospital do Sul de Santa Catarina, Brasil

/ Toxoplasmosis in parturients in a hospital in South Santa Catarina. Rev Assoc Med Rio Grande Do Sul. 2017;61(1):25–9.

12. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria nº 2.446 de 11 de novembro de 2014. [Internet]. 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2446_11_11_2014.html. Acesso em: 01 fev. 2021.

13. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria 1.459, de 24 de junho de 2011. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt1459_24_06_2011.html. Acesso em: 01 fev. 2021.

14. Estado de Santa Catarina, Secretaria de Estado da Saúde, Superintendência de Planejamento e Gestão, Gerência de Atenção Básica/Atenção Primária à Saúde. Linha de cuidado materno infantil. Florianópolis; 2018.

15. United Nations. The Eight Millennium Development Goals. Disponível em: <https://www.un.org/millenniumgoals/>. Acesso em: 01 fev. 2021.

16. Rede Brasileira de Toxoplasmose, Comitê Coordenador do Primeiro Simpósio Nacional de Toxoplasmose. Carta de Búzios: proposta para o controle da toxoplasmose no Brasil. Sci Med (Porto Alegre). 2010;20(1):5–8.

17. Rey L. Bases Da Parasitologia Médica. 3. ed. Guanabara Koogan; 2017. p. 404.

18. Frenken KJ, Bermudez JE. Toxoplasmose. In: Focaccia R, Veronesi R, editors. Veronesi: Tratado de Infectologia. 5. ed. São Paulo: Atheneu; 2015. p. 1946–64.

19. Souza W, Belfort Jr. Rubens. Toxoplasmose e Toxoplasma gondii. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2014.

20. Jones JL, ME, Fiore AE. Neglected Parasitic Infections in the United States: Toxoplasmosis. Am J Trop Med Hyg. 2014;90(5):794–9.

21. Center for Disease Control and Prevention. Toxoplasmosis (Toxoplasma infection). Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/mpi/index.html>. Acesso em: 01 fev. 2021.

22. Adl SM, Blass David, Lane CE, Lukes Julius, Schoch Conrad, Smirnov Alexey, et al. The new higher-level classification of eukaryotes with emphasis on the taxonomy of protists. J Eukaryot Microbiol. 2005;66(1):4–119.

23. Adl SM, Simpson AGB, Lane CE, Lukeš J, Bass D, Bowser SS, et al. The revised classification of eukaryotes. J Eukaryot Microbiol. 2012;59(5):429–93.

24. Levine N, Corliss N, Cox F, Deroux G, Grain J, Honingberg B, et al. A Newly Revised Classification of the Protozoa. J Protozool. 1980;27(1):37–58.

25. Adl S, Wolf M, Seibel PN, Dandekar T, Lynn DH. A Java applet for exploring the new higher level classification of eukaryotes with emphasis on the taxonomy of protists. *J Eukaryot Microbiol*. 2006;53(5):315.
26. Hamilton CM, Black L, Oliveira S, Burrells A, Bartley PM, Melo RPB, et al. Comparative virulence of Caribbean, Brazilian and European isolates of *Toxoplasma gondii*. *Parasit Vectors*. 2019;12(1).
27. Pardini L, Bernstein M, Carral LA, Kaufer FJ, Dellarupe A, Gos ML, et al. Congenital human toxoplasmosis caused by non-clonal *Toxoplasma gondii* genotypes in Argentina. *Int J Parasitol*. 2019;68(1):48–52.
28. Rico-Torres C, Villavicencio J, 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;35(7):1079–88.
29. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, Bahia-Oliveira LMG, Tan HK, Wallon M, et al. Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2008;2(8).
30. Vasconcelos-Santos DV, Machado-Azevedo DO, Campos WR, Oréfice F, Queiroz-Andrade GM, Carellos ÉVM, et al. Congenital Toxoplasmosis in Southeastern Brazil: Results of Early Ophthalmologic Examination of a Large Cohort of Neonates. *Ophthalmology*. 2009;116(11).
31. Sibley L, Khan A, Ajioka JW, Rosenthal BM. Genetic diversity of *Toxoplasma gondii* in animals and humans. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009;364(1530):2749–61.
32. Vallochi A, Muccioli C, Martins M, Silveira C, Belfort R, Rizzo L. The genotype of *Toxoplasma gondii* strains causing ocular toxoplasmosis in humans in Brazil. *Am J Ophthalmol*. 2005 Feb;139(2):350–1.
33. Thiébaud Rodolphe, Leproust Sandy, Chêne Genevière, Gilbert Ruth. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *The Lancet*. 2007;369(9556):115–22.
34. Grigg ME, Dubey JP, Nussenblatt RB. Ocular Toxoplasmosis: Lessons From Brazil. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(6):999–1001.
35. Neves DP. *Parasitologia Humana*. 16th ed. São Paulo: Atheneu; 2016.
36. Pessôa SB, Martins AV. *Pessôa Parasitologia Médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.; 1988.
37. Moncada P, Montoya J. Toxoplasmosis in the fetus and newborn: An update on prevalence, diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(7):815–28.

38. Ajzenberg D, Bañuls A, Su C, Dumètre A, Demar M, Carme B, et al. Genetic diversity, clonality and sexuality in *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 2004;34(10):1185–96.
39. Bischoff AR, Friedrich L, Cattan JM, Uberti FA. Incidence of Symptomatic Congenital Toxoplasmosis During Ten Years in a Brazilian Hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(12):1313–6.
40. Ávila M, Lavinsky J, Moreira Júnior CA, Alves MR. *Semiologia básica em oftalmologia*. 3rd ed. Moreira Júnior CA, Alves MR (editores). Rio de Janeiro: Cultura Médica: Guanabara Koogan; 2013.
41. Ávila M, Bianchi LCSN, Lima EV, Fernandes RS, Pigini R, Murilo DI, et al. Retina. In: Dantas AM (editor). *Essencial em oftalmologia*. Rio de Janeiro: Cultura Médica, Guanabara Koogan; 2011. p. 449–532.
42. Hirata CE, Takiututi JHY. Toxoplasmose Ocular. In: Alves MR, Nakashima Y, Tanaka T (editors). *Condutas práticas em oftalmologia: Clínica Oftalmológica, Hospital das Clínicas FMUSP*. 1 e.d. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015.
43. McLeod R. Toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*). In: Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB, (editors). *Nelson - Tratado De Pediatria*. 19. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017. p. 1206–14.
44. Ministério da Saúde (Brasil) Secretaria de Atenção à Saúde. *Diretrizes de Atenção à Saúde Ocular na Infância: detecção e intervenção precoce para prevenção de deficiências* [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. Disponível em: www.saude.gov.br. Acesso em: 01 fev. 2021.
45. Haddad MAO, Lobato FJC, Sampaio MW K-JN. Pediatric and adolescent population with visual impairment: study of 385 cases. *Clinics*. 2006;61(3):239–246.
46. Governo de Santa Catarina, Secretaria de Estado da Saúde, Sistema Único de Saúde, Superintendência de Vigilância em Saúde, Diretoria de Vigilância Epidemiológica. *Nota Técnica nº 03 DIVE/SUV/SES/2016*. 2016. Disponível em: http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/dst_aids/publicacoes/NT_Microcefalia_NO_VO_19_04_2016_DIVE.pdf. Acesso em: 01 fev. 2021.
47. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. *Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal*. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. Disponível em: www.saude.gov.br/bvs. Acesso em: 01 fev. 2021.
48. American Academy of Pediatrics. Report of the Committee on Infectious Diseases. In: Kimberlin DW B, MT, Jackson MA LS (editores). *Red Book*. 31. ed. Itasca: American Academy of Pediatrics; 2018.

49. Prusa AR, Kasper DC, Pollak A, Gleiss A, Waldhoer T, Hayde M. The Austrian toxoplasmosis register, 1992-2008. *Clin Infect Dis*. 2015 Jan 15;60(2):e4-10.
50. Nissen J, Jokelainen P, Rune Stensvold C, Trevisan C, Fuchs J, Sølvsten Burgdorf K, et al. The disease burden of congenital toxoplasmosis in Denmark, 2014. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178282
51. Tourdjman M, Tchéandjieu C, De Valk H, Goulet V LSY. Séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en France : évolution entre 1995 et 2010 et facteurs associés. *Bull Epidemiol Hebd*. 2015;264–72.
52. Smit GSA, Vu BTL, do DT, do QH, Pham HQ, Speybroeck N, et al. Sero-epidemiological status and risk factors of toxoplasmosis in pregnant women in Northern Vietnam. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1).
53. Wilking H, Thamm M, Stark K, Aebischer T, Seeber F. Prevalence, incidence estimations, and risk factors of *Toxoplasma gondii* infection in Germany: A representative, cross-sectional, serological study. *Sci Rep*. 2016 Mar 3;6.
54. Hoshino T, Kita M, Imai Y, Yamakawa M. Incidence of death from congenital toxoplasmosis in 0-4-year-old children in Japan. *Pediatr Int*. 2014;56(4):637–9.
55. Câmara JT, Silva MG da, Castro AM de. Prevalência de toxoplasmose em gestantes atendidas em dois centros de referência em uma cidade do Nordeste, Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015;37(2):64–70.
56. Avelino MM, Amaral WN, Rodrigues IM, Rassi AR, Gomes MB, Costa TL, et al. Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. *BMC Infect Dis*. 2014;14(33).
57. Avelar JB, da Silva MG, Rezende HHA, Storchilo HR, do Amaral WN, Xavier IR, et al. Epidemiological factors associated with toxoplasma gondii infection in postpartum women treated in the public healthcare system of goiânia, state of Goiás, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018 Jan 1;51(1):57–62.
58. Silva MG, Vinaud MC, Castro AM. Prevalence of toxoplasmosis in pregnant women and vertical transmission of *Toxoplasma gondii* in patients from basic units of health from Gurupi, Tocantins, Brazil, from 2012 to 2014. *PLoS ONE*. 2015;10(11).
59. Sandrin LNA, Ponzi CC, Binda G, Nardi A. Perfil epidemiológico de toxoplasmose em gestantes. *Rev Bras Clin Med*. 2012;10(6):486–9.
60. Varella IS, Canti ICT, Santos BR, Coppini AZ, Argondizzo LC, Tonin C, et al. Prevalence of acute toxoplasmosis infection among 41,112 pregnant women

and the mother-to-child transmission rate in a public hospital in South Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(2):383–8.

61. Mozzatto L, Pronacianoy RS. Incidence of congenital Toxoplasmosis in Southern Brazil: a prospective study. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2003;45(3):147–51.

62. Carellos EVM, Caiaffa WT, Andrade GMQ, Abreu MNS, Januário JN. Congenital toxoplasmosis in the state of Minas Gerais, Brazil: a neglected infectious disease? *Epidemiol Infect*. 2014;142(3):644–55.

63. Marques BA, Andrade GMQ de, Neves SPF, Pereira FH, Talim MCT. Systematic review of serological methods used in prenatal screening of toxoplasmosis in pregnant women. *Rev Medica Minas*. 2015;25(6):S68-81.

64. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Sório-Libanês de Ensino e Pesquisa. Protocolo da Atenção Básica: Saúde das Mulheres [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. Disponível em: www.dab.saude.gov.br. Acesso em: 01 fev. 2021.

65. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo). Toxoplasmose: Protocolos durante o pré-natal. In: Fernandes CE S de SM (editores). Guia prático: infecções no ciclo grávido-puerperal. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2016 Disponível em: <http://www.sogirgs.org.br/images/2018/infecoes.pdf>. Acesso em: 01 fev. 2021.

66. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas., Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde / Intervenções comuns icterícia e infecções - Vol. 2. Ministério da Saúde; 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_recem_nascido_%20guia_profissionais_saude_v2.pdf. Acesso em: 01 fev. 2021.

67. 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.

68. Mitsuka-Breganó Regina, Lopes-Mori FMRuiz, Navarro ITeodorico. Toxoplasmose adquirida na gestação e congênita: vigilância em saúde, diagnóstico, tratamento e condutas. Londrina: SciELO Books – Eduel, 2010.

69. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. Disponível em: www.saude.gov.br/sas. Acesso em: 01 fev. 2020.

70. Montoya JG, Remington JS. Clinical Practice: Management of Toxoplasma gondii Infection during Pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug 15;47(4):554–6.

71. Prefeitura Municipal de Londrina, Secretaria Municipal de Saúde. Manual do Cuidado no Pré-Natal e Puerpério na Atenção Primária em Saúde. 2 ed. Londrina: Secretaria Municipal de Saúde de Londrina; 2016. Disponível em: http://www1.londrina.pr.gov.br/dados/images/stories/Storage/sec_saude/protocolos_clinicos_saude/. Acesso em: 01 fev. 2021.

72. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, Coordenação-Geral de Ciclos da Vida, Coordenação de Saúde das Mulheres. Nota técnica nº 14/2020-COSMU/CGCIVI/DAPES. 2020. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/July/29/SEI-MS---0014746811---Nota-T--cnica--1-.pdf>. Acesso em: 01 fev. 2021.

73. Brunton, Laurence L.; Hilal-Dandan R. Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman e Gilman. 12. ed. Nova Iorque: AMGH, 2015.

74. Dunay IR, Gajurel K, Dhakal R, Liesenfeld O, Montoya JG. Treatment of toxoplasmosis: Historical perspective, animal models, and current clinical practice. Vol. 31, Clinical Microbiology Reviews. American Society for Microbiology, 2018.

75. Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, et al. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: An observational prospective cohort study. PLoS Med. 2010;7(10).

76. Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2003 Nov 21;(3).

77. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, Laurichesse-Delmas H, Winer N, Mesnard L, et al. Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. Am J Obstet Gynecol MFM. 2018;219(4):386.e1-9.

78. Lopes-Mori FMR, Mitsuka-Breganó R, Capobiango JD, Inoue IT, Reiche EMV, Morimoto HK, et al. Programas de controle da toxoplasmose congênita TT - Programs for control of congenital toxoplasmosis. AMB Rev Assoc Med Bras. 2011;57(5):594–9.

79. Maldonado YA, Read J, Committee on Infectious Diseases. Diagnosis, treatment, and prevention of congenital toxoplasmosis in the United States of America. Vol. 139, Pediatrics. American Academy of Pediatrics; 2017.

80. McLeod R, Boyer K, Karrison T, Kasza K, Swisher C, Roizen N, et al. Outcome of Treatment for Congenital Toxoplasmosis, 1981–2004: The National Collaborative ChicagoBased, Congenital Toxoplasmosis Study. Clin Infect Dis. 2006;42:1383–94.

81. Peyron F, Garweg JG, Wallon M, Descoux 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.
82. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central: emergência de saúde pública de importância internacional [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. Disponível em: www.saude.gov.br/svs. Acesso em: 01 fev. 2021.
83. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria de 3.502 de 19 de dezembro de 2017. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a Estratégia de fortalecimento das ações de cuidado das crianças suspeitas ou confirmadas para Síndrome Congênita associada à infecção pelo vírus Zika e outras síndromes causadas por sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes vírus. 2017. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prt3502_22_12_2017.html. Acesso em: 01 fev. 2021.
84. Mareze M, Nascimento A, Brandão A, Pinto-Ferreira F, Miura A, Martins F, et al. Socioeconomic vulnerability associated to *Toxoplasma gondii* exposure in southern Brazil. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212375.
85. Passos ADC, Bollela VR, Furtado JMF, Lucena MM de, Bellissimo-Rodrigues F, Paula JS, et al. Prevalence and risk factors of toxoplasmosis among adults in a small Brazilian city. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018;51(6):781–7.
86. Wei F, Wang Z-D, Zhao Y-K, Zhu X-Q, Liu Q. Neglected risk factors for HIV and *Toxoplasma gondii* co-infection – Authors’ reply. *Lancet HIV*. 2017;4(4):e152-3.
87. Medronho RA, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL. *Epidemiologia*. São Paulo: Atheneu; 2009.
88. Jones JL, Kruszon-Moran D, Elder S, Rivera HN, Press C, Montoya JG, et al. *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 2011-2014. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;98(2):551–7.
89. Minkoff H, Remington JS, Holman S, Ramirez R, Goodwin S, Landesman S. Vertical transmission of toxoplasma by human immunodeficiency virus- infected women. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 1997;176(3):555–9.
90. Lewis J, Clifford S, Nsutebu E. Toxoplasmosis in immunosuppressed patients. Unanswered questions. *Rheumatology*. 2015;54:1939–40.
91. Jiang C, Li z, Chen P, Chen L. The seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in chinese population with cancer. A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2015;94(50).

92. Estado de Santa Catarina, Secretaria de Estado da Saúde. Plano de ação regional das redes de atenção às urgências: macrorregião da grande Florianópolis 2018. Florianópolis, 2018. Disponível em: <http://www.saude.sc.gov.br/index.php/documentos/legislacao-principal/anexos-de-deliberacoes-cib/anexos-deliberacoes-2018/anexos-deliberacao-248-23-10/14429-anexo-03-deliberacao-248-par-gf-2018-final/file>. Acesso em: 01 fev. 2021.
93. Secretaria do Estado de Saúde de Santa Catarina. Protocolo de acesso da regulação estadual ambulatorial SES/SC: consulta em infectologia pediátrica. Florianópolis; 2017. Disponível em: <https://saude.sc.gov.br/index.php/informacoes-gerais-documentos/regulacao-1/deliberacoes-portarias/deliberacoes-regulacao-2017>. Acesso em: 01 fev. 2021.
94. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. Rev Saúde Pública. 2010;44(3):559–65.
95. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Neonatologia. Prevenção da prematuridade – uma intervenção da gestão e da assistência. 2017. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/20399b-DocCient_-_Prevencao_da_prematuridade.pdf. Acesso em: 01 fev. 2021.
96. Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamentos Científicos de Imunizações e Neonatologia. Guia prático de atualização: vacinas em pretermos. 2018. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/20947d-GPA_-_Vacinao_em_pretermos-ok.pdf. Acesso em: 01 fev. 2021.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Instrumento padronizado para coleta de dados

Questionário de Toxoplasmose Congênita	
Número do Prontuário:	
Data de Nascimento:	
Procedência:	
Naturalidade:	
SEÇÃO A - CONDIÇÕES RELACIONADAS AO NASCIMENTO	
[A01] Qual o sexo da criança? (1) Masculino (2) Feminino	[A01]
[A02] Peso da criança ao nascer: _____ gramas (99) Não sabe	[A02]
[A03] Comprimento da criança ao nascer: _____ centímetros (99) Não sabe	[A03]
[A04] Idade gestacional da criança ao nascer: _____ semanas gestacionais e _____ dias (99) Não sabe	[A04]
[A05] Perímetro cefálico ao nascer: _____ centímetros (99) Não sabe	[A05]
Seção B - CONDIÇÕES RELACIONADAS AO HISTÓRICO PRÉ-NATAL (MATERNO)	
[B01] Idade materna (no momento do parto): _____ em anos	[B01]
[B02] Idade gestacional aproximada da soroconversão: _____ semanas gestacionais e _____ dias	[B02]
[B03] Sorologia materna IgM anti <i>Toxoplasma gondii</i> Valor: _____	[B03]
[B04] Sorologia materna IgG anti <i>Toxoplasma gondii</i> Valor: _____	[B04]
[B05] Teste de avidéz IgG anti <i>Toxoplasma gondii</i> materno Valor: _____	[B05]
[B06] PCR em líquido amniótico (amniocentese) (1) Positivo (2) Negativo (4) Não se enquadra (99) Não sabe	[B06]
[B07] Presença de comorbidade materna	[B07]

(1) Sim (2) Não (99) Não sabe	
[B08] Caso possua comorbidade materna [B07], descreva qual. Qual? _____	[B08]
[B09] Tratamento materno anti <i>Toxoplasma gondii</i> (1) Espiramicina (2) Espiramicina + Sulfadiazina + Pirimetamina + Ácido folínico (3) Sulfadiazina + Pirimetamina + Ácido folínico (4) Sem tratamento (5) Outro (99) Não sabe	[B09]
Seção C – CONDIÇÕES RELACIONADAS À CRIANÇA	
[C01] Toxoplasmose congênita (1) Sim (2) Não (99) Não sabe	[C01]
[C02] Sorologia IgM anti <i>Toxoplasma gondii</i> ao nascimento Valor: _____	[C02]
[C03] Sorologia IgG anti <i>Toxoplasma gondii</i> ao nascimento Valor: _____	[C03]
[C04] Queda na titulação da IgG anti <i>Toxoplasma gondii</i> da criança (1) Sim (2) Não (3) Outro. Qual? _____ (99) Não sabe	[C04]
[C05] Caso [C4] positivo, com que idade? Valor: _____ (em meses)	[C5]
[C06] Sorologia IgG materno anti <i>Toxoplasma gondii</i> ao nascimento (auxílio diagnóstico) Valor: _____	[C06]
[C07] Tratamento para toxoplasmose congênita (1) Sim (2) Não (99) Não sabe	[C07]
[C08] Caso ocorra tratamento para toxoplasmose congênita [C07], qual a duração do tratamento? (1) < 1 mês (2) 1-2 meses (3) 2-3 meses	[C08]

(4) 3-4 meses (5) 4-6 meses (6) 6-12 meses (7) Outro. Qual? _____ (8) Não se enquadra (99) Não sabe	
Seção D – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS RELACIONADAS À TOXOPLASMOSE CONGÊNITA	
[D01] Presença de calcificação intracraniana? (1) Sim (2) Não (99) Não sabe	[D01]
[D02] Presença de retinocoroidite? (1) Sim (2) Não (99) Não sabe	[D02]
[D03] Presença de qualquer outra manifestação clínica característica de toxoplasmose congênita? (1) Sim (2) Não (99) Não sabe	[D03]
[D04] Caso exista(m) outra(s) manifestação(ões) clínica(s) – pergunta [D03] Qual(is)? _____	[D04]
Seção E – DADOS RELACIONADOS AO ENCAMINHAMENTO	
[E01] Tempo entre o nascimento e a 1ª consulta no ambulatório de Infectologia (1) < 30 dias de vida (2) 30-60 dias de vida (3) 60-90 dias de vida (4) 90-180 dias de vida (5) >180 dias de vida (99) Não sabe	[E01]
[E02] Se o encaminhamento ao ambulatório de Infectologia foi > 30 dias, a criança estava recebendo tratamento? (1) Sim (2) Não (3) Não se enquadra (99) Não sabe	[E02]
[E03] Se o encaminhamento ao ambulatório de Infectologia foi > 30 dias, qual foi o desfecho? (1) Doente	[E03]

(2) Não doente	
(3) Não se enquadra	
(99) Não sabe	

Apêndice B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Participação do estudo

Você está sendo convidado (a) a participar como voluntário da pesquisa sobre Toxoplasmose. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento e rubrique todas as páginas que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável, que também assinará e rubricará todas as vias.

Informações sobre a pesquisa:

Título do Projeto de Dissertação: Incidência de Toxoplasmose Congênita em um Hospital no Sul do País e Fatores Associados: um estudo de coorte.

Pesquisadoras	Telefone para contato	E-mail para contato
Mestranda Patrícia E. R. Marzola	(48) 98802-3429	patriciamarzola@hotmail.com
Prof ^a Dr ^a . Aline D. Schlindwein	(48) 3279-1167	aline.schlindwein@unisul.br

Senhores Pais:

Por Favor, leiam atentamente as instruções abaixo antes de decidir como responsável pelo seu (sua) filho (a) se desejam autorizar a participação dele (a) nesta pesquisa. Como seu filho é menor de idade (possui menos de um ano de vida), não tem capacidade de decidir se deseja participar da pesquisa, esta decisão será tomada por você, responsável legal. Vamos esclarecer abaixo informações sobre a pesquisa.

Este é um estudo que tem por objetivo conhecer o número de casos de toxoplasmose congênita em Florianópolis e saber quais fatores podem estar relacionados com esta doença.

Você não terá nenhum custo ao participar desta pesquisa, e é convidado a participar dela como voluntário. Caso você concorde em participar, a pesquisa será realizada pela leitura e anotação dos dados que constam no prontuário médico de seu filho (a). Sua presença e da criança não será necessária durante a coleta destas informações. Os pesquisadores não avaliarão seu filho diretamente, mas apenas terão acesso às informações registradas pela equipe médica nos prontuários.

Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução nº466/12 do Conselho Nacional Saúde. A leitura e anotação das informações do prontuário de seu (a) filho (a) traz um risco, como por exemplo, com a exposição das informações coletadas a pessoas estranhas. No entanto, esses

riscos serão minimizados, pois toda e qualquer informação coletada será mantida em absoluto sigilo pelas pesquisadoras e não será permitido acesso a outras pessoas.

No caso de você (ou seu/sua filho/filha) se sentir prejudicado de alguma forma, você (representando seu/sua filho/filha) será indenizado diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, em conformidade com a Resolução 466/12.

Em termos de benefícios, os senhores não terão benefícios financeiros. Contudo, você poderá ser beneficiado indiretamente pois esta pesquisa poderá contribuir para o melhor entendimento da doença e assim subsidiar ações de gestão em saúde relacionadas à toxoplasmose congênita.

O(a) senhor(a) poderá solicitar o esclarecimento sobre a pesquisa a qualquer momento e poderá tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa a partir de dezembro de 2020, período correspondente à conclusão de parte inicial da pesquisa, via e-mail (patriciamarzola@hotmail.com) ou pelo telefone (48) 98802-3429, e a partir de março 2020 o resultado desta pesquisa se encontrará disponível impresso com o responsável pela equipe de Infectologia do hospital ou através do e-mail citado anteriormente.

As informações coletadas do prontuário de seu (sua) filho/filha são rotineiramente coletadas pela equipe médica do serviço de Infectologia do HIJG. Contudo, se eventualmente você necessitar se descolar a este serviço para a participação desta pesquisa, você será ressarcido com eventuais custos que possa ter, como por exemplo, com o descolamento.

Todos os dados obtidos serão guardados em sigilo. O(a) senhor(a) poderá recusar-se a tomar parte da pesquisa ou retirar o seu consentimento a qualquer tempo, sem penalidade alguma. É garantida a manutenção do sigilo e da privacidade durante todas as fases da pesquisa, bem como o recebimento de uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Sua participação é voluntária e sem custos.

As informações obtidas durante essa pesquisa poderão serem publicadas em aulas, congressos, eventos científicos, palestras ou periódicos científicos, mas o nome do(a) senhor(a) e do(a) seu(sua) filho(a) não será identificado, assim como qualquer dado pessoal, tudo será mantido em sigilo.

Nome e Assinatura da pesquisadora responsável:

Profª Drª Aline Daine Schlindwein

Nome e assinatura da aluna pesquisadora: _____

Patrícia Emanuella Ramos Marzola

Nome e assinatura do pesquisador que coletou os dados

Consentimento de Participação

Eu _____ concordo em participar, voluntariamente da pesquisa intitulada “Incidência de Toxoplasmose Congênita em um Hospital no Sul do País e Fatores Associados: um estudo de coorte”, conforme informações contidas neste TCLE.

Local e data: _____

Assinatura do representante legal: _____

Pesquisador (a) responsável: **Aline Daiane Schlindwein**

E-mail para contato: aline.schlindwein@unisul.br

Telefone para contato: (48) 3279-1167

Assinatura do (a) pesquisador (a) responsável: _____

Outros pesquisadores:

Nome: Patrícia Emanuella Ramos Marzola

E-mail para contato: patriciamarzola@hotmail.com

Telefone para contato: (48) 98802-3429

Assinatura do (a) aluno (a) pesquisador (a): _____

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir que seus direitos como participante sejam respeitados, sempre se pautando pelas Resoluções 466/12 e 510/16 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). O CEP tem a obrigação de avaliar se a pesquisa foi planejada e se está sendo executada de forma ética. Caso você achar que a pesquisa não está sendo realizada da forma como você imaginou ou que está sendo prejudicado de alguma forma, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética da UNISUL pelo telefone (48) 3279-1036 entre segunda e sexta-feira das 9 às 17 horas ou pelo e-mail cep.contato@unisul.br ou com o Comitê de Ética do Hospital Infantil Joana de Gusmão, pelo telefone (48) 3251-9092.

Apêndice C - Produção científica publicada durante o período do Mestrado



Arquivos Catarinenses de Medicina

ISSN (impressão) 0004-2173
ISSN (online) 1806-4380



ARTIGO DE REVISÃO

TRATAMENTOS ALTERNATIVOS PARA TOXOPLASMOSE OCULAR: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

ALTERNATIVE TREATMENT OF OCULAR TOXOPLASMOSIS: AN INTEGRATIVE REVIEW

Patrícia Emanuella Ramos Marzola¹
Rodrigo Vasconcelos Marzola²

RESUMO

Introdução: A toxoplasmose é uma infecção de distribuição cosmopolita, sendo como um dos principais achados a toxoplasmose ocular. Contudo, existem divergências quanto a eficácia dos tratamentos atualmente propostos. **Objetivos:** Revisar na literatura científica os tratamentos recomendados para retinocoroidite/chorioretinite toxoplásmica. **Métodos:** Foi realizada uma busca de artigos publicados nos bancos de dados MEDLINE e LILACS, utilizando os descritores "retinocoroidite", "toxoplasmose" e "tratamento", assim como as traduções para o inglês. Foram selecionados trabalhos publicados no período de 2010 a março de 2020. Obtiveram-se 612 resultados na busca, sendo 7 artigos elegíveis para avaliação integral. Os parâmetros analisados foram a melhora na acuidade visual corrigida, número de recorrências e efeitos adversos. **Resultados:** Todos os esquemas terapêuticos apresentaram melhora no valor da melhor acuidade visual corrigida, mas não foi evidenciado superioridade ao esquema *gold standard* ou ao placebo. A Trimetoprima e Sulfametoxazol apresentaram grande eficácia em evitar recorrência das lesões. O esquema tradicional (Trimetoprima, Sulfadiazina e Prednisolona) foi o único que apresentou efeitos adversos graves. **Discussão:** Nesta revisão, não foram encontradas evidências de que os tratamentos alternativos analisados são superiores ao esquema tradicional ou ao placebo quanto a melhora da acuidade visual. A Trimetoprima e Sulfametoxazol orais foram eficazes em evitar recorrência de novas lesões em um período de 3 anos. Recomenda-se sejam realizados novos ensaios clínicos randomizados com acompanhamento a longo prazo visando confirmar estas questões.

Descritores: Corioretinite. Toxoplasmose. Toxoplasmose ocular. Tratamento.

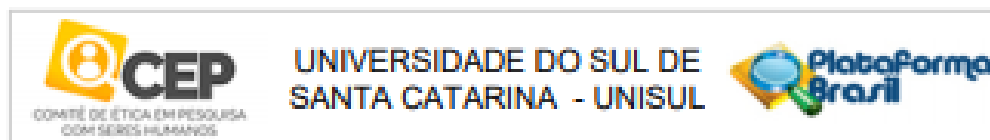
ABSTRACT

Introduction: Toxoplasmosis is a cosmopolitan infection, and one of the main findings is the ocular toxoplasmosis. However, there are disagreements regarding the effectiveness of the proposed treatments. **Objectives:** The aim of this article is to review the recommended treatments for toxoplasmic retinochoroiditis/chorioretinitis in the scientific literature. **Methods:** It was performed a search for articles published in the PubMed and LILACS databases, using the descriptors "retinochoroiditis", "toxoplasmosis" and "treatment", as well as the translation into Portuguese. There were included works published in the period from 2010 to March 2020. The initial research found 612

¹Bióloga, especialista em Epidemiologia e Vigilância em Saúde, mestrada em Ciências da Saúde pela Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça, Santa Catarina. E-mail: patriciamarzola@hotmail.com.

²Médico Infectologista Pediátrico, servidor do Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, Santa Catarina. E-mail: vasconcelosmarzola@uol.com.br.

ANEXO A – Folhas de aprovação dos Comitês de Ética e Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INCIDÊNCIA DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA EM UM HOSPITAL NO SUL DO BRASIL E FATORES ASSOCIADOS

Pesquisador: Aline Dalane Schlindwein

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 23860719.8.0000.5369

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA-UNISUL

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.741.004

Apresentação do Projeto:

Projeto de mestrado do PPGCS tendo como orientadora Aline Dalane Schlindwein e como aluna PATRICIA MARZOLA. A toxoplasmose é uma infecção de grande importância no binômio materno-fetal. O objetivo deste trabalho é estimar a incidência de toxoplasmose congênita e os fatores associados em um hospital de referência no sul do Brasil. Isto será realizado através da análise de prontuários de pacientes no período de 1 de janeiro de 2014 a 31 de outubro de 2019. Serão coletadas informações referentes aos dados maternos pré-natais, comorbidades e informações relacionadas a tratamento materno. Os dados serão analisados e processados no programa IBM SPSS Statistics® versão 18.0. Espera-se estimar a incidência de toxoplasmose congênita na macrorregião de saúde de Florianópolis, assim como associar os principais fatores de risco relacionados à toxoplasmose congênita. Previsão de coleta de dados para 15/01/2020 e 30/10/2020.

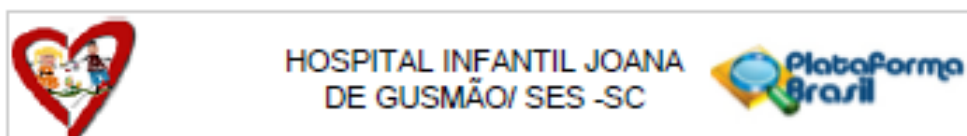
Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Estimar a incidência de toxoplasmose congênita e os fatores associados em um hospital de referência no sul do Brasil.

Objetivo Secundário:

Endereço: Avenida Pedro Branca, 25
Bairro: Cid. Universitária Pedro Branca
UF: SC **Município:** PALHOÇA
Telefone: (48)3279-1036 **Fax:** (48)3279-1064 **E-mail:** cep.contato@unisul.br
CEP: 88.137-270



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INCIDÊNCIA DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA EM UM HOSPITAL NO SUL DO BRASIL E FATORES ASSOCIADOS

Pesquisador: Aline Dalane Schindwein

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 23860719.8.3001.5361

Instituição Proponente: Hospital Infantil Joana de Gusmão/ SES - SC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.847.389

Apresentação do Projeto:

A toxoplasmose é uma infecção de grande importância no binômio materno-fetal. O objetivo deste trabalho é estimar a incidência de toxoplasmose congênita e os fatores associados em um hospital de referência no sul do Brasil. Isto será realizado através da análise de prontuários de pacientes no período de 1 de janeiro de 2014 a 31 de outubro de 2019. Serão coletadas informações referentes aos dados maternos pré-natais, comorbidades e informações relacionadas a tratamento materno. Os dados serão analisados e processados no programa IBM SPSS Statistics® versão 18.0. Espera-se estimar a incidência de toxoplasmose congênita na macrorregião de saúde de Florianópolis, assim como associar os principais fatores de risco relacionados à toxoplasmose congênita.

TIPO DE ESTUDO: Trata-se de um estudo epidemiológico com delineamento de coorte retrospectiva e prospectiva.

POPULAÇÃO, LOCAL, TEMPO E AMOSTRA:

Analisar-se-ão os prontuários médicos de todas as crianças admitidas no ambulatório de Infectologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) no período de 1º de janeiro de 2014 a 31 de outubro de 2019, com diagnóstico confirmado, suspeito ou provável de toxoplasmose congênita. O período de coleta de dados dos prontuários será de janeiro de 2020 a outubro de

Endereço: Rua Barbosa, nº 152
 Bairro: Agrônomo CEP: 88.025-301
 UF: SC Município: FLORIANÓPOLIS
 Telefone: (48)3251-0002 Fax: (48)3251-0002 E-mail: cepijg@seude.sc.gov.br