

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

HELOÍCIO DOS REIS

PERFIL SOROLOGICO E EVOLUÇÃO DOS NEONATOS DE
MÃES COM TOXOPLASMOSE AGUDA NA GESTAÇÃO

UBERLÂNDIA

2015

HELOÍCIO DOS REIS

**PERFIL SOROLOGICO E EVOLUÇÃO DOS NEONATOS DE
MÃES COM TOXOPLASMOSE AGUDA NA GESTAÇÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Uberlândia, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Vânia Olivetti Steffen Abdallah

Coorientador: Prof Dr. Jose Roberto Mineo

UBERLÂNDIA

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

-
- R375p
2015
- Reis, Heloísio dos, 1970-
Perfil sorológico e evolução dos neonatos de mães com toxoplasmose aguda na gestação [recurso eletrônico] / Heloísio dos Reis. -- 2015.
- Orientadora: Vânia Olivetti Steffen Abdallah.
Coorientador: José Roberto Mineo.
Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2026.11042>
Inclui bibliografia.
Inclui ilustrações.
1. Ciências médicas. I. Abdallah, Vânia Olivetti Steffen, 1954-, (Orient.). II. Mineo, José Roberto, 1953-, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

André Carlos Francisco
Bibliotecário(a)-Documentalista - CRB-6/3408



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CÊNCIAS DA SAÚDE



Ata da defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia.

Defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico Nº 019/PPCSA

Área de concentração: Ciências da Saúde

Discente: **HELOÍSIO DOS REIS** – Matrícula nº 11312CSD016

Título do Trabalho: **"Perfil sorológico e evolução dos neonatos de mães com toxoplasmose aguda na gestação."**

Às 14:00 horas do dia 28 de agosto do ano de 2015, no anfiteatro do Bloco 2H - Campus Umuarama da Universidade Federal de Uberlândia reuniu-se a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Virmondes Rodrigues Junior (UFTM), Denise von Dolinger de Brito Röder (UFU) e Vânia Olivetti Steffen Abdallah (UFU) – orientadora do discente. Iniciando os trabalhos, a presidente da mesa Vânia Olivetti Steffen Abdallah (UFU) apresentou a Comissão Examinadora e o discente, agradeceu a presença do público e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A seguir a senhora presidente concedeu a palavra aos examinadores que passaram a arguir o candidato. Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, em sessão secreta, em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou o candidato aprovado. Esta defesa Dissertação de Mestrado Acadêmico é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre. O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, legislação e regulamentação internas da UFU, em especial do artigo 55 da resolução 12/2008 do Conselho de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia. Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos às 17:30 horas. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Profa. Dra. Vânia Olivetti Steffen Abdallah

Prof. Dr. Virmondes Rodrigues Junior

Profa. Dra. Denise von Dolinger de Brito Röder

DEDICATÓRIA

*A minha esposa Leila e meus filhos Ana Luiza e Mateus
pelo apoio incondicional em todos os momentos, principalmente nos de
incerteza. Sem vocês nenhuma conquista valeria a pena.*

*Aos meus pais Eliseu (in memorian) e Elizabete
que dignamente me apresentaram a importância da família, da
honestidade e da persistência.*

*As Prof^{as} Dra Vânia Abdallah e Claudia Carneiro
pelos ensinamentos na faculdade e na escola da vida, exemplos de
Competência, Compromisso e Compaixão.*

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, primeiramente a Ele, por ter permitido e conduzido tudo...

A **Prof^a. Dr^a. Vânia Olivetti Steffen Abdallah**, orientadora do trabalho, pela confiança, paciência, disposição e competência.

Ao **Professor Dr. José Roberto Mineo**, coorientador do trabalho, brilhante cientista e pesquisador, pela gentileza, ensinamentos e disponibilização do banco de dados das amostras do laboratório.

Ao **Professor Dr. Jean Ezequiel Limongi** e também a **Jamil Caldas**, parceiro na Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, pelo auxílio nos cálculos estatísticos e análise dos dados

Aos professores do Programa de Pós Graduação: **Angélica Lemos Debs Diniz, Carlos Henrique Alves de Rezende, Carlos Henrique Martins da Silva, Denise Von Dolinger, Miguel Tanus Jorge, Nívea Oliveira de Macedo Morales, Rogério Melo Costa Pinto.**

As secretarias do Programa de Pós Graduação: **Gisele e Viviane**, pela solicitude, prontidão e gentileza no suporte administrativo.

Aos alunos de iniciação científica **Danielle Cristina e Victor Braz**, pela colaboração na coleta de dados.

Aos colegas do serviço de neonatologia, em especial a **Mariana, Rose, Mara, Magda e Daniela**, pelas experiências compartilhadas e incentivo durante a pós-graduação.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTS	Ácido 2,2'-azino-bis-3-etil-benzotiazolina sulfônico
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DO	Densidade óptica
FNT	Fator de necrose tumoral
ELISA	Ensaio imunoenzimático
HC-UFU	Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
IE	Índice ELISA
IFNγ	Interferon gama
IgA	Imunoglobulina da classe A
IgG	Imunoglobulina da classe G
IgM	Imunoglobulina da classe M
IL	Interleucina
LIP	Laboratório de Imunoparasitologia
NK	Célula <i>natural Killer</i>
NO	Óxido nítrico
PBS	Solução salina tamponada com fosfato a 0,01M
PBS-T	PBS acrescido de Tween 20 a 0,05%
PBS-TM	PBS-T acrescido de leite desnatado
PCR	Reação de cadeia da polimerase
RN	Recém-nascido
STAg	Antígeno solúvel de taquizoítas de <i>Toxoplasma gondii</i>
Th1	Resposta imune T <i>helper</i> 1
Th2	Resposta imune T <i>helper</i> 2
v/v	Volume a volume
μg	Micrograma

REIS, H. **Perfil sorológico e evolução dos neonatos de mães com toxoplasmose aguda na gestação.** 2015, 39f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)-Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2015.

RESUMO

Introdução: Toxoplasmose congênita é uma doença infecciosa que resulta da transferência transplacentária do *Toxoplasma gondii* para o feto, decorrente de infecção primária da mãe durante a gestação. Os testes sorológicos são os mais amplamente e utilizados para o diagnóstico. Entretanto, estes anticorpos podem não estar presentes ao nascimento e também há a possibilidade de resultados falso positivos nos primeiros dias de vida. O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil sorológico de puérperas com diagnóstico de toxoplasmose durante a gestação e de seus filhos

Métodos: Foram avaliados os resultados dos testes sorológicos de IgM e IgA de 79 pares de mães-recém nascidos que tiveram o diagnóstico de toxoplasmose aguda na gestação, e sua correlação com diagnóstico de toxoplasmose congênita. Dos prontuários foram obtidos os dados quanto aos sintomas clínicos, diagnóstico e seguimento. Diferenças nas variáveis contínuas entre os grupos foram comparados pelo teste *t* de Student ou Mann-Whitney, quando apropriado. Foram calculados sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos dos ensaios sorológicos. Os dados foram analisados usando o programa SPSS 20.0 Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente

Resultados: O diagnóstico de toxoplasmose congênita ocorreu em 15% dos bebês, dos quais 5 (40%) não apresentavam sintomas ao nascimento. O sintoma mais frequente foi coriorretinite. A sensibilidade e especificidade das IgA e IgM coletadas dos recém nascidos foram 92 / 92%, 99 / 96%, respectivamente. Quando associado ao IgA materno negativo não foram observados resultados falso positivos ou negativos.

Conclusão: A detecção conjunta de anticorpos IgM ou IgA no neonato, associados ao IgA materno, aliado aos dados clínicos, pode ser útil na identificação de recém-nascidos com toxoplasmose congênita

Palavras Chave: Toxoplasmose Congênita, Diagnóstico, Sorologia, Recém-nascido

REIS, H. **Serological profile and evolution of the newborns and mothers with toxoplasmosis acute in pregnancy.** 2015, 39 f. Thesis (Master of Health Science) School of Medicine. Federal University of Uberlândia, Uberlândia, 2015.

ABSTRACT

Introduction: Congenital Toxoplasmosis is an infectious disease that results from transplacental transfer of *Toxoplasma gondii* to the fetus, resulting from primary infection of the mother during pregnancy. Serological tests are the most widely used and both the diagnosis. However, these antibodies may not be present at birth and there is also the possibility of false positive results in the first days of life. The aim of this study was to evaluate the profile of mothers with serological diagnosis of toxoplasmosis during pregnancy and their children

Methods: We evaluated the results of serological tests IgM and IgA of 79 pairs of mothers-infants who were diagnosed with acute toxoplasmosis during pregnancy, and its correlation with congenital toxoplasmosis diagnosis. The medical records were obtained data for clinical symptoms, diagnosis and management. Differences in continuous variables between groups were compared by t test or Mann-Whitney Student when appropriate. We calculated sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of serological tests. Data were analyzed using SPSS 20.0 P values <0.05 were considered statistically

Results: The diagnosis of congenital toxoplasmosis occurred in 15% of babies, of which 5 (40%) were asymptomatic at birth. The most common symptom was chorioretinitis. The sensitivity and specificity of IgA and IgM collected from newborns were 92/92% 99/96%, respectively. When associated with negative maternal IgA were observed positive or false negative results.

Conclusion: The combined detection of IgM or IgA antibodies in the neonate associated with maternal IgA, combined with clinical data, can be useful in identifying newborns with congenital toxoplasmosis

Keywords: Congenital Toxoplasmosis, diagnostics, serology, Newborn

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	09
2 OBJETIVOS.....	18
2 METODOS.....	18
3.1 População de estudo e amostras de soro.....	18
3.2 Testes sorológicos.....	19
3.3 Análises dos prontuários.....	20
3.4 Critérios de inclusão e exclusão.....	20
3.5 Análise estatística.....	21
4 RESULTADOS.....	21
5 DISCUSSÃO.....	26
6 CONCLUSÕES.....	32
REFERÊNCIAS.....	33
APÊNDICE – INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS.....	38
ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	39

1. INTRODUÇÃO

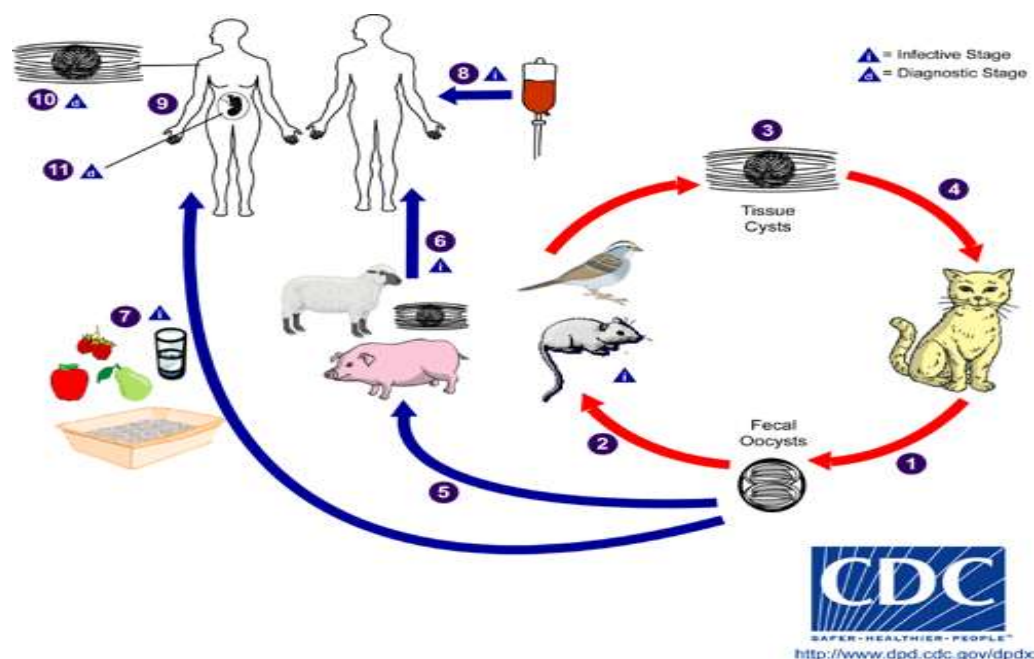
A toxoplasmose é um problema de saúde pública de grande impacto no binômio mãe-filho, sobretudo nos países tropicais com condições ambientais propícias para a alta prevalência da doença. Quando a infecção por *Toxoplasma gondii* acomete mulheres pela primeira vez durante a gravidez, há possibilidade de ocorrer transmissão materno-fetal do parasita resultando em casos de toxoplasmose congênita. O risco da transmissão depende de vários fatores, sobretudo do período gestacional em que ocorreu a infecção materna. (REMINGTON, 2006).

A toxoplasmose é uma das parasitoses mais comuns nos seres humanos. Os felinos são os hospedeiros definitivos do *T. gondii* e o homem e outros animais são hospedeiros intermediários. A infecção é comum nos países tropicais, e a prevalência varia de região para região (FIGUEIRO, 2005; VARELLA, 2009). Dois estágios do ciclo evolutivo do parasita estão presentes nos tecidos dos hospedeiros humano. O taquizoita, forma de multiplicação rápida e patogênica durante a infecção inicial e o bradizoita, forma de multiplicação lenta, é encontrado dentro dos cistos tissulares no indivíduo com infecção crônica pode ser causa de recrudescência da infecção (REMINGTON, 2006).

O *T. gondii* pode ser agrupado em três genótipos denominados tipo I, II e III. Observa-se diferença na distribuição geográfica dessa população, predominando o tipo II na Europa e América do Norte, e o tipo I e linhagens atípicas mais virulentas na América do Sul.

O ser humano é infectado principalmente pelas vias oral e transplacentária e, raramente por transfusão de sangue. A transmissão oral ocorre pela ingestão de cistos do parasita contidos na carne crua ou mal cozida ou pela infecção de oocistos presentes na terra, água ou alimentos contaminados com fezes de gatos infectados (DUBEY, 2012).

Figura1-Ciclo biológico do *Toxoplasma gondii*: vias de transmissão entre os hospedeiros intermediários e definitivos



Fonte: Adaptado do CDC (Centers of Disease Control and Prevention), 2013.

No Brasil, diferentemente dos países do hemisfério norte, geralmente o primeiro contato com *T. gondii* ocorre precocemente, ainda na infância. A prevalência de infecção aumenta com a idade, resultado do risco acumulado de exposição, e não varia entre os sexos. A toxoplasmose pode ocorrer em surtos associados ao consumo de água contaminada com oocistos ou de carne com cistos do parasita e ingerida crua ou mal cozida (BAHIA-OLIVEIRA, 2001).

A prevalência de toxoplasmose varia amplamente em todo o mundo. No Brasil, a prevalência na população geral varia de 54% a 83%, devido o clima tropical apresenta condições favoráveis à disseminação, com elevada prevalência em gestantes, embora ocorram variações regionais (VAZ et al., 1990). Estudos epidemiológicos de soroprevalência em gestantes e mulheres em idade reprodutiva demonstram, por exemplo, taxas de 51,5% em Uberlândia-MG (SEGUNDO et al., 2004) e 80,8% em Belém-PA (BICHARA, 2001).

A gravidez, em particular, por ser um período de maior vulnerabilidade imunológica e humoral pode ser um fator de risco para aquisição da infecção, principalmente quando

associada à baixa renda, ambiente favorável a transmissão e baixa idade da gestante (AVELINO, 2003).

Em imunocomprometidos (pacientes com AIDS, Quimioterapia, transplantados) a toxoplasmose geralmente decorre da reativação de uma infecção latente preexistente, as manifestações clínicas podem ser graves e, embora incomum, pode ocorrer infecção fatal (ANDRADE, 2010). Mulheres imunocompetentes com infecção crônica podem apresentar reativação de lesão ocular durante a gravidez, mas, até o momento, essa reativação não parece significar risco de infecção para o feto (NOBLE, 2010).

O risco de infecção por *T. gondii* durante a gravidez depende da prevalência da infecção em uma determinada população (circulação do parasita no meio) e do número de mulheres susceptíveis em idade reprodutiva na mesma população. Segundo Dubey, (2012), o risco de infecção aguda na gestante suscetível oscila entre 0,6% e 1,5%. Estudo realizado em Goiânia-GO foi observado um risco de 8,6% (AVELINO, 2004).

A transmissão da toxoplasmose da mãe para o filho ocorre por via hematogênica, sendo a infecção placentária etapa obrigatória. Após a infecção da placenta, ocorre um intervalo de dias a semanas até a infecção fetal. A duração desse período não é completamente conhecida e estima-se que seja mais longa no início da gravidez do que no final. A infecção fetal é mais comum na fase aguda da infecção materna, devido a maior parasitemia. No entanto, após essa fase podem persistir focos de parasita na placenta, que podem ser liberados na circulação fetal em fase tardia da infecção materna (REMINGTON, 2006).

A gestante com toxoplasmose aguda apresenta risco variável de transmissão vertical da infecção, dependente principalmente da idade gestacional em que ocorreu a infecção. O risco de infecção fetal foi estimado em cerca de 40% na década de 70 e, mais recentemente, em 29%, sendo de 2% nas oito primeiras semanas, 6% até 13 semanas, 72% até 36 semanas e 81% quando a infecção primária ocorre após a 36ª semana de gestação, período em que a placenta está bem desenvolvida e com melhor irrigação sanguínea (DUNN, 1999). Pode ocorrer reinfecção em humanos (ELBEZ-RUBINSTEIN, 2009), mas seu impacto na infecção congênita é desconhecido.

Portanto, o risco de comprometimento do feto apresenta relação inversa com a idade gestacional da infecção materna. A infecção fetal é incomum nas infecções maternas

ocorridas no primeiro trimestre de gravidez, mas, se infectada, a criança geralmente apresenta comprometimento importante. Ocorre o inverso na infecção materna no último trimestre de gestação, quando o risco de transmissão materno fetal é elevado, mas a criança geralmente nasce assintomática. Estima-se um risco de sequelas na criança com toxoplasmose congênita de 61% quando a infecção ocorreu até a 13ª semana, 25% na 26ª semana e 9% na 36ª semana (THIEBAUT, 2007). Entretanto, observa-se que o risco de retinocoroidite não é influenciado pela idade gestacional em que ocorreu a infecção materna, podendo haver lesão ocular grave nas infecções adquiridas no final da gestação (DUNN, 1999).

A prevalência de toxoplasmose congênita é menor que 1/10.000 nascidos vivos na região norte da Europa e nos Estados Unidos e elevada (1/1.000) na França (GILBERT, 2009). No Brasil, estudos recentes têm mostrado prevalência de 3-20/10.000 (CAMARGO, 2010; LAGO, 2007; BICHARA, 2012) entre nascidos vivos. As divergências observadas nessas taxas são decorrentes, muitas vezes, de metodologias de pesquisas diferentes e formas diferentes de diagnóstico e triagem.

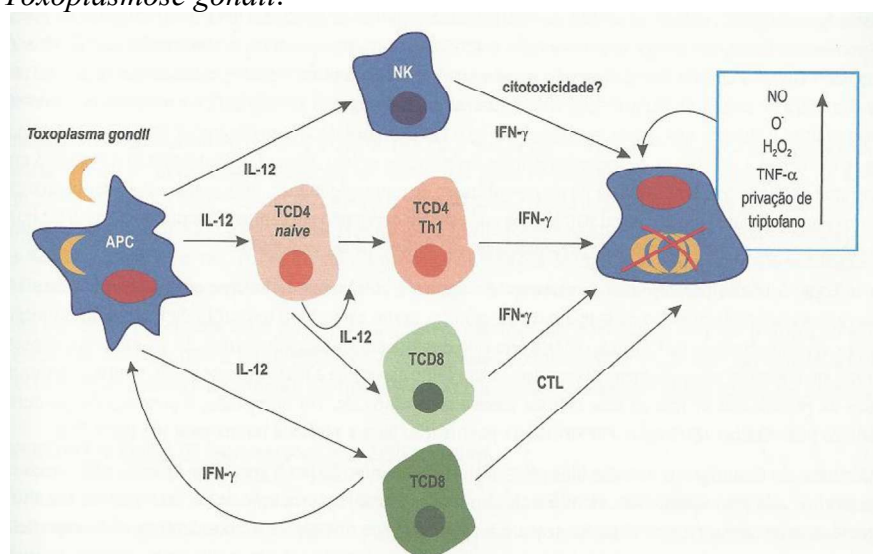
Infecção fetal após infecção aguda da gestante tem sido atribuída à interação de vários fatores, como estágio de desenvolvimento da placenta, virulência da cepa de *T. gondii* e estado imune do hospedeiro e carga tecidual parasitária. Em relação às cepas de *T. gondii*, quando se comparam as do tipo II, predominantes na Europa, com as que predominam no Brasil (tipo I e III ou recombinantes), observa-se maior virulência nas cepas brasileiras, que apresentam maior taxa de crescimento, habilidade para penetrar nos tecidos do hospedeiro e capacidade de regular a interleucina 12 (GRIGG, 2001).

Nas crianças com toxoplasmose congênita, alguns autores observam uma resposta celular diminuída aos antígenos do parasita (YAMAMOTO, 2000), a resposta dos linfócitos CD4+ antígeno específica pode estar reduzida ou se desenvolver mais lentamente nas crianças infectadas (REMYINGTON, 2006).

Nas gestantes, a resposta imunológica anti-inflamatória (Th2) é necessária para manutenção da gravidez. A placenta secreta hormônios, citocinas e quimiocinas que garantem a tolerância materna para com o feto e sua participação ativa na regulação da resposta imune sistêmica. O aumento de alguns hormônios na circulação materna, durante a infecção aguda, influencia a modulação da resposta imune: a progesterona inibe a

produção de IL-12, FNT- α e NO pelos macrófagos, aumenta a produção de IL-10, reduz atividade das células NK, inibe o desenvolvimento da resposta do tipo Th1 e estimula resposta Th2 (PTAFF, 2007). Se a primoinfecção ocorre em um ambiente de citocinas Th2, a replicação do toxoplasma não é interrompida e os problemas clínicos secundários a destruição celular induzida pelo parasita aumentam. O ambiente anti-inflamatório protegeria o feto, evitando os efeitos nocivos da resposta imune inflamatória, mas, ao mesmo tempo aumentaria o risco de transmissão, pela ação IFN- γ (ROBERTS, 2007).

Figura 2- Ativação da imunidade celular efetora na infecção por *Toxoplasma gondii*.



Fonte: Adaptado de Denkers & Grazzini, 1998.

A primoinfecção da gestante é seguida de placentite por disseminação hematogênica. Na placenta, grupos de taquizoitos podem ser identificados na placa coriônica, na decídua, no âmnio e nas vilosidades. A partir da placenta, os taquizoitos podem ser transmitidos ao feto via cordão umbilical. No feto a proliferação de taquizoitos em tecidos com facilidade de regeneração (fígado, tecido linfóide) ou com boa reserva funcional das células remanescentes, pode não se acompanhar de sintomas. Entretanto, a ruptura de cistos na retina geralmente é acompanhada de sintomas, em virtude da concentração da função visual em pequena área da retina. Como no cérebro e no bulbo ocular existe barreira à difusão passiva dos anticorpos, verifica-se proliferação contínua do parasita nesses tecidos, e infecção latente (REMLINGTON, 2006).

O parasita pode ser encontrado em vários órgãos como coração, pulmões, músculos estriados, fígado, baço, rins, suprarrenais, pâncreas, tireoide, testículos ovários, entre outros. Nesses locais podem ser identificados fenômenos inflamatórios e áreas de necrose.

Mas na infecção congênita, os locais frequentemente envolvidos, com intenso comprometimento e graves sequelas da doença, são a retina e o sistema nervoso central (REMINGTON, 2006).

Pode ocorrer meningoencefalite difusa, caracterizada por lesões inflamatórias, áreas de necrose, calcificação formação de cistos. Os locais mais envolvidos são o córtex, a substância branca subcortical, núcleo caudado e lenticular, a região média do cérebro, a ponte e a medula. Observa-se vasculite em torno do aqueduto de Sylvius dos ventrículos. Pode ocorrer hidrocefalia, em decorrência da oclusão do forame de Monro e aqueduto, e calcificações do tecido cerebral. Além dos fenômenos oclusivos, a hidrocefalia também pode decorrer da destruição do tecido cerebral, especialmente de necrose periventricular causando ependimite. A extensa necrose do tecido cerebral pode resultar em microcefalia (REMINGTON, 2006).

A retinocoroidite, com áreas de necrose e edema, é a lesão mais importante no bulbo ocular. São ainda observadas desestruturação do epitélio pigmentoso da retina e infiltrado inflamatório da retina e da coróide. A coroidite granulomatosa é secundária à retinite, pode ser acompanhada por iridociclite, glaucoma e catarata. Podem ocorrer considerável necrose e destruição ocular e levar a microftalmia. O quadro cicatricial da retinocoroidite é caracterizado por áreas de gliose com margens hiperpigmentadas (METS, 1997).

Logo ao nascer, menos de 10% dos recém-nascidos com toxoplasmose congênita apresentam anormalidades ao exame físico. Destes, cerca de um terço mostra quadro clínico generalizado, comum a outras infecções congênicas, como hepatomegalia, esplenomegalia, icterícia, lesões purpúricas, síndrome nefrótica entre outras. Em dois terços dos bebês sintomáticos, as alterações de exame físico são localizadas no sistema nervoso central e nos olhos, com microcefalia ou hidrocefalia, convulsões, microftalmia, catarata. Associada a calcificações cerebrais, alterações liquóricas e anormalidades do exame oftalmológico (RESENDE et al., 2010; CORTINA-BORJA et al., 2010).

Mais de 90% dos recém nascidos infectados por *T. gondii*, portanto, apresentam exame físico normal ao nascimento. Porém, quando submetidos a investigação mais completa, uma grande proporção deles mostra alguma das seguintes manifestações: retinocoroidite, calcificações cerebrais, dilatação dos ventrículos cerebrais, alterações

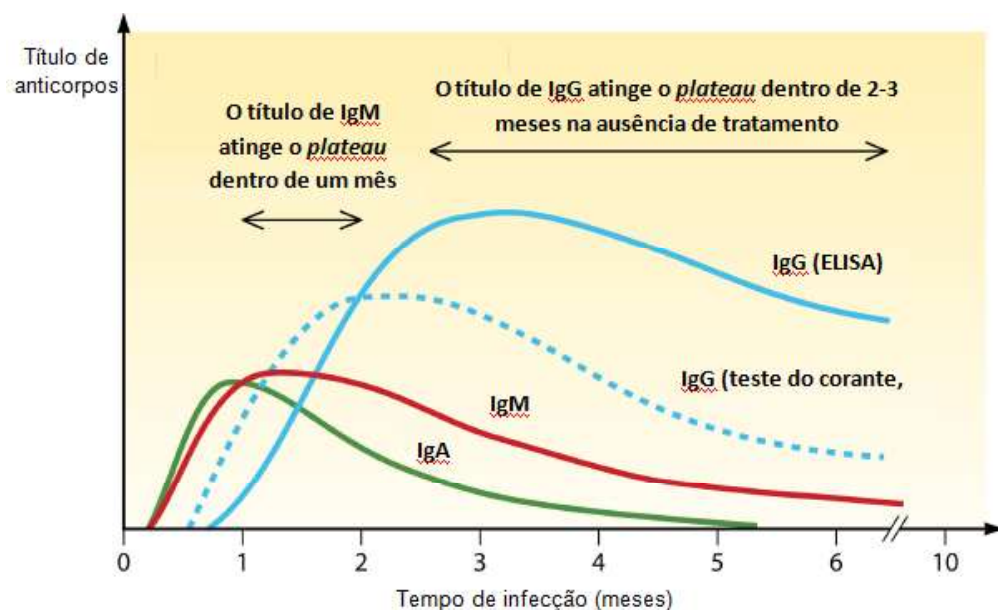
liquóricas. Ressalta-se que os casos muito acometidos clinicamente são vistos quando a contaminação materno-fetal por *T. gondii* ocorreu até o segundo trimestre de gestação (DUNN, 1999).

A infecção é considerada subclínica quando o paciente não apresenta alterações, nem ao exame físico, nem a investigação diagnóstica (exceto sorologia positiva). Mas mesmo estes poderão desenvolver manifestações oculares e, menos frequente, neurológicas no decorrer de meses ou anos. Por outro lado são vistos, embora raramente, quadros graves, fulminantes, de infecção generalizada, em bebês infectados em final da gestação (CORTINA-BORJA et al., 2010; REMINGTON, 2006).

O parasita pode ser identificado por métodos parasitológicos ou sorológicos. Entre os métodos parasitológicos, o isolamento do parasita, em cultura de tecido ou inoculação em animal de experimentação, exige laboratório de maior complexidade e o resultado é demorado. Pode-se identificar o parasita em tecido corporal utilizando a imunohistoquímica, mas foi a identificação do DNA do parasita, pela técnica de PCR (reação em cadeia da polimerase) que trouxe grandes avanços no diagnóstico da toxoplasmose no binômio mãe-filho, com maior sensibilidade e especificidade (BESSIERES, 2009), inclusive revelando uma associação com carga parasitária e comprometimento da criança (MONCADA e MONTROYA, 2012).

Os testes sorológicos para diagnóstico da toxoplasmose na gestante baseiam-se na identificação das imunoglobulinas das classes IgG, IgM, IgA e IgE específicas contra *T. gondii*. A presença de IgG específica estabelece o diagnóstico da infecção mas não determina se a infecção é aguda ou crônica, pois esse anticorpo permanece elevado provavelmente por toda a vida. Como a idade gestacional em que ocorreu a infecção materna é uma informação fundamental para determinar o risco de infecção fetal, outros anticorpos como IgM, IgA teste de avididade do IgG ajudam a determinar este momento. A presença de IgM específica associada a IgG geralmente indica infecção recente. Entretanto, em alguns casos a IgM pode persistir em títulos baixos por anos. A presença de IgG com alta avididade indica que a infecção ocorreu há pelo menos 12 a 16 semanas. Por outro lado a presença de anticorpos IgG com baixa avididade não assegura infecção recente, pois esses anticorpos podem persistir por mais de um ano após a infecção aguda e sofrer influência do tratamento da gestante (SENSINI, 2006).

Figura 3 – Cinética da resposta de anticorpos na infecção por *Toxoplasma gondii*.



Fonte: Adaptado de Robert-Gangeux & Dardé, 2012.

Em relação ao recém-nascido, os marcadores de infecção aguda são as imunoglobulinas específicas IgM, IgA e IgE, pois a IgG pode ser transferida, passivamente, através da placenta da mãe para o filho. Os métodos de imunofluorescência indireta e ensaio imunoenzimático indireto não são adequados para a identificação de IgM, sendo recomendados os ensaios imunoenzimáticos de captura, mais sensíveis. Considerando que durante o primeiro anos de vida a criança elimina progressivamente a IgG recebida passivamente da mãe, a toxoplasmose congênita pode ser confirmada pela persistência da positividade de IgG aos 12 meses de vida. Ao longo do seguimento, o aumento nos títulos de IgG também indicam que a criança está infectada (SENSINI, 2006).

Outros exames complementares devem fazer parte da investigação diagnóstica do recém-nascido com suspeita de infecção congênita: exame de fundo de olho, exames de imagem do sistema nervoso central, exame de líquido cefalorraquidiano e exame audiológico.

Em síntese considera-se como diagnóstico de toxoplasmose congênita: teste pós-natais positivos para IgM ou IgA específicos (até 6 meses de idade); detecção de *T. gondii* em tecidos ou fluidos corporais por meio da PCR; aumento progressivo dos níveis de IgG específica no lactente; persistência de anticorpos IgG específicos além de 12 meses de idade (SENSINI, 2006).

O tratamento da toxoplasmose congênita é obrigatório e deve ser mantido durante todo o primeiro ano de vida da criança, seja o quadro sintomático ou não, sob o esquema terapêutico com sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico, além de corticoterapia na meningoencefalite e retinocoroidite agudas (McLEOOD, 2009). As crianças sob tratamento devem realizar com regularidade hemograma, pela possibilidade da mielotoxicidade dos medicamentos usados, exames bioquímicos e exames de urina. Também é necessário acompanhamento clínico multiprofissional rigoroso (McAULEY, 2008).

A extrapolação dos resultados sobre efetividade do tratamento de um continente para o outro pode não ser válida, tendo em vista a possibilidade de a farmacodinâmica variar conforme o genótipo do parasita (KLAN et al., 2006; VALLOCHI et al., 2005), além disto a evidência científica começa a mostrar um importante impacto das lesões oculares que podem variar de acordo com a presença ou ausência de tratamento das mães (GILBERT, 2009; CORTINA-BORJA et al., 2010)

Com base no exposto, percebe-se que o diagnóstico de toxoplasmose congênita é complexo exige sabedoria dos profissionais de saúde, sobretudo nos casos de neonatos assintomáticos. As evidências de que o diagnóstico e terapêutica corretos, à luz dos conhecimentos atuais, podem impedir graves sequelas e tratamentos desnecessários, fez com que o Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), em parceria com o Laboratório de Imunologia da UFU, implementassem como protocolo de assistência a dosagem de IgA e IgM em todos os casos suspeitos de toxoplasmose congênita.

O Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia é o único hospital público de referência para média e alta complexidade da região. O Serviço de Neonatologia deste hospital configura-se assim como uma referência para recém-nascidos com as mais diversas patologias, dentre elas as infecções congênitas, as quais exigem atendimento multiprofissional e são destacadas como problema de saúde pública pela alta taxa de morbimortalidade.

A toxoplasmose congênita exige diagnóstico seguro e oportuno pois está relacionada com sequelas graves, por outro lado o tratamento é longo e não isento de efeitos colaterais sérios. Dessa forma, torna-se relevante conhecer a incidência e avaliar a correlação do perfil sorológico com a evolução dos casos de toxoplasmose congênita do Serviço de Neonatologia do HC-UFU a fim de aprimorar os métodos de diagnóstico.

2 OBJETIVO GERAL

O objetivo do presente estudo é conhecer o perfil sorológico através da dosagem de IgM e IgA e descrever a evolução clínica das crianças nascidas no Serviço de Neonatologia do HC-UFU, cujas mães tiveram diagnóstico de toxoplasmose durante a gestação.

3 MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Uberlândia (CEP-UFU) sob o protocolo número 239.159 04/2013 (Anexo A). Não foi solicitado o termo de consentimento livre e esclarecido por se tratar de estudo retrospectivo.

3.1 População de estudo e amostras de soro

Conforme projeto de parceria envolvendo o Laboratório de Imunoparasitologia da Universidade Federal de Uberlândia (LIP-UFU) e o setor de neonatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), amostras pareadas de soros de mães com toxoplasmose aguda na gestação e de seus recém-nascidos, coletadas nos primeiros dias após o parto, eram remetidas ao LIP para detecção de anticorpos IgM e IgA específicos para *T gondii*. Após os testes estas amostras eram identificadas e estocadas a -20°C constituindo um Banco de Amostras Biológicas que tem sua implantação e utilização aprovada pelo CEP-UFU, conforme parecer nº041/2008, de 29 de fevereiro de 2008, em obediência às Resoluções CNS 347/05 e CNS 196/96 do Ministério da Saúde.

Todas as crianças, após a alta hospitalar, eram encaminhadas para o ambulatório específico para acompanhamento clínico durante o primeiro ano de vida. Neste estudo foram incluídos os casos cujas amostras de soros foram coletadas de julho 2006 a dezembro de 2011.

3.2 Testes sorológicos

Ensaio imunoenzimático (ELISA) de captura foram realizados com as amostras pareadas de soros de mães e recém-nascidos para detecção de anticorpos IgM e IgA anti-*T. gondii* de acordo com protocolo específico (CARVALHO et al., 2008; MINEO et al., 1986).

Microplacas de poliestireno (Corning Laboratories Inc., New York, NY, EUA) foram sensibilizadas durante 18 horas a 4°C com anticorpos de captura anti-IgM humana ou anti-IgA humana (Sigma-Aldrich Chemical Co., St. Louis, MO, EUA) diluídos, respectivamente, nas razões 1:200 e 1:100 em tampão carbonato-bicarbonato 0,06 M (pH 9,6). As placas foram lavadas três vezes com PBS-T e bloqueadas com PBS-TM por 1 hora à temperatura ambiente. Após novas lavagens com PBS-T, as placas foram incubadas por 2 horas a 37°C com as amostras de soro de mães e recém-nascidos diluídas na razão 1:16 em PBS-TM. Após novas lavagens (6 vezes) em PBS-T, as placas foram incubadas com STAg (100ug/mL) em PBS-TM por 2 horas a 37°C. Após lavagem (6 vezes) em PBS-T, o antígeno ligado foi detectado pela adição de anticorpos IgG de coelho anti-*T.gondii* conjugados com peroxidase (preparado segundo protocolo descrito por Wilson e Nakane, 1978) diluído 1:500 em PBS-TM, seguindo incubação por 1 hora a 37°C. A reação foi revelada pela adição das soluções A e B (v/v) de solução reveladora comercial contendo substrato enzimático H₂O₂ e o cromógeno 2,2'-azino-bis-3-etilbenzotiazolina ácido sulfônico (ABTS Peroxidase Substrate System; KPL, Kirkegaard & Perry Laboratories Inc., Gaithersburg, Maryland, EUA).

A densidade óptica (DO) foi determinada a 405 nm em leitora de microplacas (Titertek Multiskan Plus spectrophotometer, Flow Laboratories, McLean, EUA). Soros controles positivos e negativos foram incluídos em cada placa. O limite de positividade (*cut off*) da reação determinada pela média da DO dos soros controles negativos acrescida de 3 desvios padrões. Os resultados foram expressos em índices de reatividade ELISA (IE), de acordo com a fórmula: $IE = DO \text{ amostra} / DO \text{ cut off}$, sendo que valores de $IE > 1,2$ foram considerados positivos, para a exclusão de valores de reatividade próximos a $IE=1,0$.

3.3 Análises dos prontuários

A partir de informações provenientes do Banco de Amostra Biológicas do LIP-UFU, foram identificados os registros dos prontuários dos RN com suspeita clínica de toxoplasmose e das respectivas mães com toxoplasmose durante a gestação. A busca e análise destes prontuários foi realizada no Setor de Arquivo Médico do HC-UFU por meio do preenchimento de instrumento de coleta de dados (Apêndice A).

Os dados maternos constam de: idade, estado civil, escolaridade, raça, paridade, número de consultas e local do pré-natal, tipo de parto, intercorrências na gestação, sorologias para toxoplasmose IgG, IgM, IgA (idade gestacional da coleta, resultado e método), outras sorologias, tempo de início do tratamento para toxoplasmose e nome da droga.

Os dados relativos ao neonato constam de: sexo, peso de nascimento, Apgar, classificação quanto a idade gestacional e peso ao nascer, sintomas relacionados ao diagnóstico de toxoplasmose (anemia, plaquetopenia, hepatoesplenomegalia, icterícia, microcefalia, hidrocefalia, calcificações cerebrais, encefalite, coriorretinite, microftamia, catarata e outros), sorologias para toxoplasmose IgG, IgM, IgA (idade gestacional da coleta, resultado e método), outras sorologias, tempo de início do tratamento para toxoplasmose e nome da droga, diagnósticos durante a internação, resultado de exames de fundo de olho, líquido cefaloraquidiano e imagens de sistema nervoso central.

Também foi coletado dados referentes ao acompanhamento ambulatorial, como: sorologias para toxoplasmose IgG, IgM, IgA (idade gestacional da coleta, resultado e método), outros exames, tempo de tratamento para toxoplasmose e diagnósticos.

3.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foi definido como padrão de diagnóstico para toxoplasmose congênita a presença de manifestações clínicas compatíveis e/ou persistência de anticorpos IgG específicos para *T. gondii* por mais de 12 meses (LEBECH et al., 1996). Foram excluídos os RN com malformações congênitas, aqueles que não foram encontrados os prontuários ou

abandonaram o acompanhamento ambulatorial, e os casos de óbito não relacionados a toxoplasmose.

3.5 Análise estatística

Os dados dos resultados dos ensaios sorológicos foram analisados pelos testes de normalidade (Shapiro-Wilk *normality test* e Kolmogorov-Smirnov *test*), diferenças nas variáveis contínuas entre os grupos foram comparados pelo teste *t* de Student ou Mann-Whitney, quando apropriado. Para as variáveis categóricas utilizou-se o teste χ^2 . Foram calculados sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos dos ensaios sorológicos. Os dados foram analisados usando o programa SPSS 20.0 (Chicago, IL, EUA). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

4. RESULTADOS

Foram obtidas informações de 121 amostras de soros de mães e 123 amostras de recém-nascidos do banco de amostras do LIP-UFU, encaminhados pelo setor de neonatologia do HC-UFU no período de julho de 2006 a dezembro de 2011. Doze prontuários não foram encontrados, assim, 111 amostras pareadas de soros de mães e seus filhos foram elegíveis para o estudo. Destes 32 casos foram excluídos devido abandono do acompanhamento ambulatorial. Dessa forma foram avaliados 79 casos.

Os dados maternos das gestantes com toxoplasmose na gestação são mostrados na tabela 1. A mediana de idade foi 24 anos, o pré-natal foi realizado na grande maioria dos casos (95%) e o tipo de parto predominantemente foi cesárea (76%).

Tabela 1. Características demográficas maternas de puérperas do HC-UFU com diagnóstico de toxoplasmose aguda durante a gestação durante o período 2006 a 2011.

Características		n	%
Idade	< 20	21	27
	20-35	52	66
	> 35	3	4
Estado Civil	Solteira	24	30
	Casada	41	65
	Divorciada	1	1
Raça	Branca	22	28
	Negra	3	4
	Parda	43	54
Escolaridade	4 - 7 anos	24	30
	8 – 11 anos	37	47
	> 12 anos	5	6
Paridade	Primigesta	29	37
	Secundigesta	30	38
	Multigesta	18	23
Pre Natal	Sim	75	95
	>6 consultas	56	71
Parto	Cesarea	60	76
	Normal	19	24

Fonte: Reis, 2015

Das 78 gestantes com diagnóstico de toxoplasmose primária na gestação, foi constatado que 64 (81%) receberam tratamento durante a gravidez enquanto 12 (15%) não foram tratadas. Dentre as mães tratadas, 2 tiveram filhos com o diagnóstico de toxoplasmose congênita, sendo um assintomático.

O diagnóstico de toxoplasmose congênita ocorreu em 12 (15%) neonatos, o principal sintoma observado foi a coriorretinite (58%), as demais manifestações clínicas estão descritas na tabela 2.

Tabela 2. Manifestações Clínicas dos neonatos com toxoplasmose congênita do HC-UFU durante o período 2006 a 2011.

Manifestações Clínicas	n	%
Assintomático	5	42
Anemia	2	17
Plaquetopenia	5	42
Hepatoesplenomegalia	6	50
Colestase	4	33
Hidrocefalia*	2	17
Encefalite	1	8
Calcificação Cerebral	5	42
Coriorretinite*	7	58

*Manifestações clínicas isolados (3 coriorretinite, 1 hidrocefalia). Fonte: Reis, 2015

Dentre os bebês com toxoplasmose, 5 (42%) nasceram sem sintomas clínicos. Na tabela 3 observa-se as diferenças das principais características dos RN sintomáticos e assintomáticos.

Tabela 3 – Características Clínicas dos RN sintomáticos e assintomáticos com toxoplasmose congênita do HC-UFU.

	Sintomático (N=7)	Assintomático (N=5)	p
Peso Nascimento g (SD)	2375 (645.5)	3206 (199.9)	0.017 ^a
Idade Gestacional sem (SD)	36.1 (1.67)	38.6 (0.89)	0.018 ^a
Peso < 2500 (%)	4 (33)	0 (0)	0.002 ^b
Sexo Masculino (%)	4 (33)	3 (25)	0.925 ^b
Coriorretinite (%)	5 (42)	2 (17)	0.535 ^b
Calcificação Cerebral (%)	5 (42)	0 (0)	

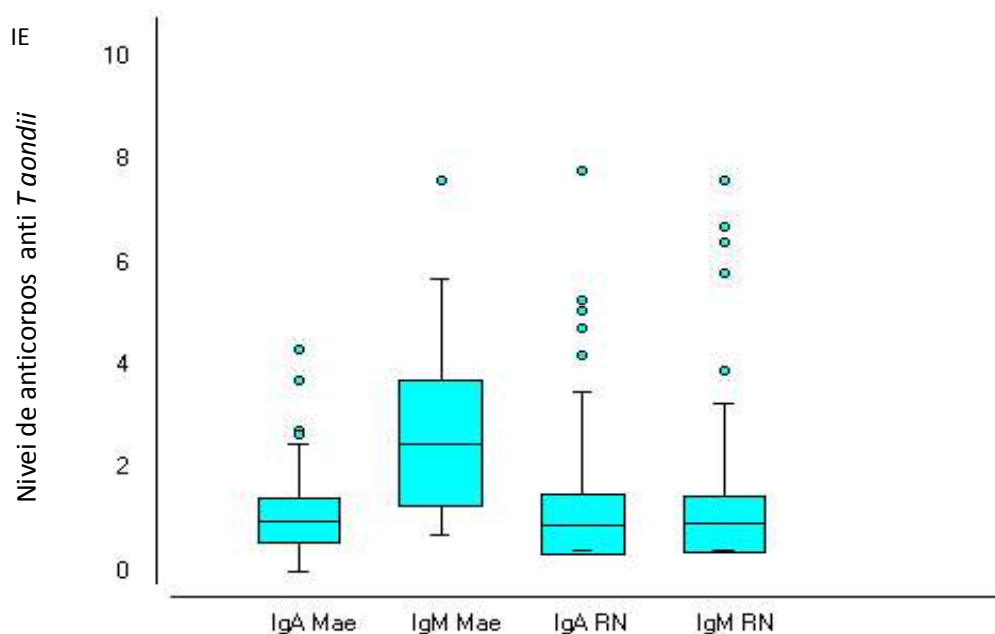
a t de Student b- Mann-Whitney

Fonte: Reis, 2015

Os níveis de anticorpos IgM e IgA das puérperas e de seus RN estão apresentados na figura 4. Com relação a dosagem do anticorpo IgM de amostras de soros maternos,

observa-se que 71(91%) foram positivas para este isotipo, significativamente maior que a positividade do anticorpo IgA que ocorreu em 21 (27%) amostras das mães ($p<0,0085$). A mediana dos níveis de anticorpos também foi estatisticamente superior, IgM (IE=2,30) e IgA (IE=0,9). Nas amostras de soros dos RN observou-se que 14 (17,7%) foram positivas para IgM e 12 (15,2%) foram positivas para o isotipo IgA ($p<0,894$).

Figura 4- Níveis de anticorpos IgM e IgA anti-*Toxoplasma gondii* em amostras pareadas de puerperas com toxoplasmose na gestação e seus RN, do HC-UFU, durante o período 2006 a 2011.



Fonte: Reis, 2015

Entre as 78 gestantes, foi observado a partir da análise dos prontuários que 64 (84%) receberam tratamento para a toxoplasmose durante a gestação. Destas, 13 (20%) tinham sorologia positiva para IgA logo após o parto, e duas crianças apresentaram toxoplasmose congênita (3%). Por outro lado, em 50% das gestantes não tratadas, observou-se IgA positivas, e 67% tiveram filhos com toxoplasmose.

A tabela 4 demonstra os resultados dos diversos testes sorológicos em relação a confirmação clínica e evolutiva da toxoplasmose congênita. Na tabela 5 observa-se a correlação da soropositividade com o momento do diagnóstico da toxoplasmose aguda na gravidez.

Tabela 4- Resultados dos testes sorológicos do binomino mãe-filho em relação a confirmação do diagnostico de toxoplasmose congênita.

Sorologias	Toxoplasmose congênita		Sens	Esp	VPP	VPN
	Sim (12)	Não (67)				
RN IgA +	11	1	92	99	92	99
RN IgA -	1	66				
RN IgM +	11	3	92	96	78	98
RN IgM -	1	64				
RN IgA + e Mae IgA +	8	1	89	92	89	92
RN IgA - e Mae IgA +	1	11				
RN IgA + e Mae IgA -	3	0	-	100	-	100
RN IgA - e Mae IgA -	0	55				
RN IgM + e Mae IgA +	8	0	89	100	100	92
RN IgM - e Mae IgA +	1	12				
RN IgM + e Mae IgA -	3	3	100	94	50	100
RN IgM - e Mae IgA -	0	52				

Sens:sensibilidade Esp:especificidade VPP: valor preditivo positivo VPN: valor preditivo negativo

Fonte: Reis, 2015

Tabela 5- Número de resultados positivos de IgA e IgM de puérperas e recém nascidos relacionados com o momento do diagnostico da toxoplasme na gestação

Sorologia n (%)	Momento diagnostico Toxoplasmose			p
	1º trimestre (28)	2º trimestre (21)	3º trimestre (15)	
IgA Mãe	3 (11)	4 (19)	7 (47)	0,006
IgM Mãe	25 (90)	17 (81)	14 (93)	
IgA RN	1 (4)	0 (0)	3 (20)	0,612
IgM RN	4 (14)	1 (5)	2 (13)	

Fonte: Reis, 2015

5. DISCUSSÃO

Ao nascimento, todas as crianças filhas de mães com o toxoplasma diagnosticada durante a gravidez, deveriam receber atenção especial com triagem biológica para detecção da Toxoplasmose Congênita (ROBERT-GANGNEUX, 2014). Dessa forma, o uso de testes altamente sensíveis é crucial, a fim de evitar falhas no diagnóstico o que retardaria o tratamento precoce. Testes não específicos, ou seja, com risco de se identificar crianças saudáveis como infectadas, também tem consequências negativas, como ansiedade dos pais e tratamento desnecessário da criança (PINON, 1996).

Todas as amostras pareadas de soros de mães e recém-nascidos deste estudo correspondem a mães que apresentaram sorologia sugestiva de soroconversão durante a gravidez ou RN com alterações clínicas ao nascimento sugestivas de toxoplasmose congênita. Assim, todas estas amostras foram previamente avaliadas por exames realizados no Laboratório de Análise Clínicas do HC-UFU, durante o pré-natal no ambulatório de alto risco ou no setor de neonatologia, utilizando-se Kits comerciais para a detecção de anticorpos IgG e IgM específicos para *T. gondii*.

Apesar de não ser objeto deste estudo, observou-se menor soropositividade para IgM nos exames dos soros das mães realizados no LIP-UFU em relação aos resultados dos testes sorológicos realizados no laboratório de rotina do HC-UFU, o que pode sugerir resultados falso positivos, uma vez que testes rotineiramente utilizados na detecção deste anticorpo costumam apresentar problemas de sensibilidade e especificidade (MARANGONI et al., 2014; REMINGTON, 2004). Como os anticorpos IgM normalmente não são transferidos pela placenta, a detecção de IgM anti-*T. gondii* no soro do RN indica síntese própria deste isotipo e é sugestiva de infecção congênita pelo parasita (LAGO, 2014), isto explica a menor soropositividade, bem como os menores níveis destes anticorpos detectados nas amostras de RN em relação às amostras maternas.

A soropositividade para IgA nas amostras maternas pode refletir o tempo de infecção, pois anticorpos deste isotipo são sintetizados nas fases mais precoces da infecção por *T. gondii*, e apresentam declínio significativo 3 a 4 meses após a infecção, quando podem se tornar indetectáveis (NASCIMENTO; SUZUKI, 2008). Assim mães que se infectaram no primeiro trimestre da gestação podem não apresentar níveis significativos de

IgA específica após o parto, decorrente do tempo entre a infecção e o parto. Este fato justifica o achado deste estudo, ou seja, das 15 mães com diagnóstico de toxoplasmose aguda possivelmente no terceiro trimestre, 7 (47%) eram IgA positivas. Por outro lado das 28 que tiveram soroconversão no primeiro trimestre da gestação, a maioria apresentava baixos índices ELISA para IgA após o parto, sendo que apenas 11% tinham níveis elevados de IgA, o que pode significar persistência de níveis residuais destes anticorpos por maiores períodos de tempo (MONTROYA; LIESENFELD, 2004). Anticorpos IgA também não atravessam a placenta, de modo que sua detecção no soro de RN reflete síntese própria e portanto, é indicativo da ocorrência de infecção congênita (PALMEIRA et al., 2012).

O presente estudo mostrou que os ensaios com IgA e IgM realizados na criança demonstraram alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da toxoplasmose congênita. Os dados na literatura são discrepantes, provavelmente em função dos métodos utilizados e também das características populacionais. Rodrigues et.al, 2009 ao avaliarem 28 recém nascidos com toxoplasmose congênita, utilizando dois métodos, imunoenzimáticos e imunofluorescência, para IgM, referiram sensibilidade de 60,9% e 59% e especificidade de 100% e 91% , respectivamente. Os mesmos autores relataram ao dosar a IgA pelo método ELISA–Captura, sensibilidade de 57% e especificidade de 100% para toxoplasmose congênita. Gilbert et al, 2008 em estudo multicêntrico europeu mostraram baixa *performace* de IgM e IgA no recém nascido, utilizando os métodos aglutinação, ELISA e imunofluorescência.

Poderiam influenciar nesta diferença os variados critérios de exclusão e acompanhamento, o que poderia resultar em vieses de seleção, a utilização de laboratórios ativamente envolvidos na investigação de testes sorológicos e não de prática rotineira, tipos de ensaios diferentes e, por fim, a influência do tratamento materno durante a gestação, conforme demonstrado por alguns autores (RODRIGUES et al., 2014; COUVREUR et al., 1993) . No presente estudo os testes sorológicos foram realizados pelo método ELISA Captura, em laboratório de excelência em pesquisa. Além disto, foram excluídos os pacientes que não completaram o seguimento pós-alta até os 12 meses de idade, o que pode ter influenciado na análise dos resultados.

Os resultados dos testes sorológicos para IgM e IgA neonatal quando combinados com IgA da puérpera mostraram valores preditivos positivos de 100% quando encontramos

dupla positividade e valor preditivo negativo também de 100% quando mãe e filho tinham as sorologias negativas. O mesmo não se observou quando combinados os ensaios sorológicos do neonato com IgM da mãe. Possivelmente as puérperas com IgA negativa adquiriram a toxoplasmose nos primeiros trimestres da gestação e apresentavam níveis de IgA muito baixo no pós parto, enquanto que a presença de IgM, observado em 90% das gestantes, poderia representar a persistência prolongada destes anticorpos, sem necessariamente indicar infecção recente (LAGO, 2014). Além disto, em 9 RN (75%) com toxoplasmose congênita, a dosagem da IgA materna foi positiva após o parto, o que pode sugerir infecção adquirida no último trimestres, quando a transmissão fetal é mais frequente (THIÉBAUT et al., 2006).

As alterações clínicas mais prevalentes entre as crianças que receberam o diagnóstico de toxoplasmose congênita foram a coriorretinite (58%) e calcificações cerebrais (42%), o que está de acordo com alguns estudos, sobretudo a ocorrência de coriorretinite que parece ser mais frequente na população sul-americana quando comparado com outros continentes (GILBERT, 2008; NOBLE 2010). Não foi observada correlação direta da sorologia do RN com o tipo de manifestação clínica, como também referido por outros autores (NAESSENS et al., 1999; RODRIGUES, 2009). Foi evidenciado que em 85% das crianças com toxoplasmose congênita sintomática suas mães apresentavam sorologia positiva para IgA após o parto, e apenas 40% entre aquelas cujos filhos foram assintomáticos. Com certeza, o momento da soroconversão materna durante a gestação é determinante no perfil sorológico e nas manifestações clínicas; nas infecções precoces poderiam ocorrer maior passagem de anticorpos maternos para o feto inibindo a produção fetal, ou ocorreria a queda natural após atingir seu pico no ambiente intrauterino e já ser negativo por ocasião do nascimento (LAGO, 2014).

O acompanhamento dos recém-nascidos assintomáticos ao nascimento, permitiu a confirmação da infecção congênita diante da realização de propedêutica específica. O estudo demonstrou que 5 (42%) das crianças com toxoplasmose congênita eram assintomáticas, o que diverge de outros trabalhos que demonstram taxas de 70 a 90%. Esta divergência pode estar relacionada as diferenças nos critérios de definição de assintomáticos e nos protocolos de investigação de bebês com risco de toxoplasmose congênita (WEITKAMP, 2010).

Das 78 mães analisadas no período, as quais apresentavam sorologias sugestiva de infecção primária por *T. gondii*, nasceram 16 RN que apresentaram sorologia sugestiva de toxoplasmose congênita (IgM e/ou IgA positivos) ao nascimento, dos quais 12 tiveram infecção congênita confirmada pelos dados clínicos e pelo acompanhamento sorológico durante 12 meses. Destas 12 crianças com toxoplasmose congênita confirmada, 8 nasceram de mães não tratadas durante a gestação, enquanto 2 nasceram de mães tratadas.

Diversos resultados contraditórios são referidos em relação a eficácia do tratamento materno com espiramicina na redução da transmissão materno-fetal do *T. gondii*. Dentre estes estudos, merece atenção uma revisão realizada por Wallon et al., 2013 que não encontraram nenhuma evidência do efeito do tratamento. O estudo multicêntrico europeu sobre toxoplasmose congênita (EMSCOT) que incluiu uma análise de 1.208 pares de mães-RN de 11 centros não encontrou nenhum efeito evidente do tratamento materno na redução da transmissão do parasita (GILBERT, GRAS, EMSCOT, 2003). Outro estudo conduzido pelo grupo de revisão sistemática em toxoplasmose congênita (SYROCOT) incluiu 1.745 mães infectadas e encontrou fraca evidência de que o tratamento materno tenha reduzido a transmissão materno-fetal (THIEBAUT et al.; 2007)

No entanto, os resultados do presente estudo apontaram claramente maior transmissão entre as mães não tratadas, comparadas com as mães tratadas, o que sugere que o tratamento materno durante a gestação pode ter sido importante para redução da transmissão congênita, conforme apontam alguns resultados de outros trabalhos semelhantes (CAPOBIANGO et al.; 2014; RODRIGUES et al.; 2014; SOARES; CARVALHO; CALDEIRA; 2012).

Alguns estudos sustentam ainda que, apesar de não haver evidências de que o tratamento materno durante a gestação reduza a transmissão vertical de *T. gondii*, sua principal vantagem seria a redução das manifestações clínicas fetais, em caso de transmissão congênita, reduzindo a quantidade e a gravidade das lesões cerebrais e oculares. Porém, os dados são bastante contrastantes nos diferentes estudos, principalmente em função da ausência de controles não tratados (CORTINA-BORJA et al., 2010; GRAS et al. 2005; VILLENA et al., 2010). O presente estudo não permite uma análise detalhada pois apenas 2 crianças com toxoplasmose nasceram de mães que receberam tratamento para toxoplasmose na gestação, um deles era assintomático e outro apresentava

calcificação cerebral sendo que a suspeita da infecção da gestante ocorreu no primeiro trimestre da gestação.

A avaliação do perfil sorológico das mulheres durante a gravidez constitui-se uma das principais ferramentas na identificação de gestantes susceptíveis ou com infecção primária por *T. gondii* e, portanto, sob-risco de transmissão congênita do parasita. Sua realização e periodicidade é bastante variada entre os diversos países, de acordo com a prevalência local da toxoplasmose, de modo que países com baixa prevalência e baixa morbidade da infecção congênita, como EUA, Suécia e Dinamarca, não apresentam um programa obrigatório de triagem pré natal. O principal argumento contrário a triagem pré natal de gestantes nestes países é o fato de que os métodos sorológicos de diagnósticos de infecção materna podem apresentar resultados falso-positivos, levando a ansiedade e preocupação materna gerada por um diagnóstico equivocado durante a gestação, bem como os efeitos colaterais de um tratamento potencialmente desnecessário. Além disso, em termos de políticas públicas, os gastos financeiros com a triagem sorológica de todas as gestantes seriam maiores que os gastos com tratamento da infecção congênita, que é rara nestes países (ROBERT-GANGNEUX, 2014)

Nossos resultados demonstram claramente que a avaliação sorológica da gestante, apesar de suas falhas e limitações, tem grande importância no diagnóstico da infecção materna e, consequentemente, na indicação de tratamento da gestante, visto que a transmissão congênita foi maior entre as mães não tratadas na gestação, com consequências graves para os recém-nascidos. Em países como o Brasil, onde a soroprevalência da toxoplasmose é elevada e circulam linhagens altamente virulentas do parasita, a triagem pré-natal deveria se constituir como política pública obrigatória (AVELINO et al., 2014; VAZ et al., 2011)

Um problema comum na triagem sorológica de gestantes corresponde à persistência de IgM por períodos de tempo elevados em alguns pacientes, levando a um diagnóstico equivocado de infecção primária e tratamento desnecessário. No presente estudo, a ocorrência de resultados positivos para anticorpos IgM no pós parto em mães com diagnóstico de infecção na gestação ocorreu em 91% das amostras, sendo que em apenas 35% dos casos, a infecção ocorreu no início da gestação, demonstrando a necessidade de métodos mais precisos na identificação da fase aguda da infecção, bem como a

identificação de marcadores antigênicos que permitam avaliar melhor a ocorrência de infecção primária (LAGO; OLIVEIRA; BENDER, 2014; ROBERT-GANGNEUX, 2014).

Outra medida importante é a triagem sorológica neonatal, visando identificar recém-nascidos com toxoplasmose congênita, sobretudo os assintomáticos, de forma a se instituir o tratamento adequado de forma precoce (BESSIERES et al., 2009; WALLON, 2013; TORRES et al., 2013). Nossos resultados demonstraram correlação significativa entre os níveis de anticorpos IgM e IgA nos soros de RN, de modo que a detecção conjunta deste dois isotipos são bons indicadores da ocorrência de toxoplasmose congênita. Este fato é reforçado pela análise de que, dos 12 RN com transmissão congênita confirmada, todos eles apresentaram soropositividade para anticorpos IgM ou IgA. Além disso, todos os RN assintomáticos tinham resultados positivos para IgM e IgA.

Faz-se necessário ressaltar também a importância do acompanhamento dos recém-nascidos cujas mães apresentaram soroconversão durante a gestação, visto que muitos RN assintomáticos sem sorologia sugestiva de infecção aguda ao nascimento podem desenvolver alterações principalmente oculares no futuro (McAULEY, 2014; KIEFFER; WALLO, 2013; ROBERT-GANGNEUX, 2014). O acompanhamento dos RN incluídos neste estudo permitiu avaliar que todos aqueles que não apresentaram sintomas nem sorologias sugestiva de infecção congênita ao nascimento permaneceram assintomáticos após um período de acompanhamento de cerca de 1 ano, além de apresentarem negatividade dos níveis de de IgG e manutenção dos resultados negativos de IGM. Porém, nem todas as mães e crianças aderiram plenamente ao acompanhamento, o que inviabilizou uma análise mais precisa.

O presente estudo, por ser retrospectivo, apresenta limitações como o número de pacientes principalmente decorrente das perdas no seguimento. Entretanto, pode-se concluir que a avaliação sorológica, aliada aos dados clínicos, é importante na identificação de recém-nascidos com suspeita de toxoplasmose congênita, principalmente por meio da detecção conjunta de anticorpos IgM ou IgA do neonato, associados ao IgA materno. No entanto, pesquisas sobre novos testes diagnósticos e novos marcadores antigênicos são necessárias.

5 CONCLUSÕES

O presente estudo demonstrou que ensaios com IgA e IgM em neonatos tem alta sensibilidade e especificidade para o diagnostico de toxoplasmose congênita.

Os resultados de testes sorológicos para IgM e IgA do neonato quando combinados com a IgA da puerpera tem Valor Preditivo Positivo e Valor Preditivo Negativo de 100%.

A coriorretinite foi a manifestação clinica mais frequente nos RN com toxoplasmose congênita..

A taxa de toxoplasmose congênita entre as mães com toxoplasmose aguda na gestação foi de 15%.

Os dados encontrados sugerem que o tratamento da gestante reduz a transmissão congênita de *T. gondii* para o feto.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, G. M. et al. Congenital Toxoplasmosis from a chronically infected whe manwith reactivatin of retinochoroiditis during pregnancy. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 1, p. 85-88, 2010.

AVELINO, M. M. et al. Pregnancy as a risk factor for acute toxoplasmosis seroconversion. **European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology**, v. 108, n. 1, p. 19-24, 2003.

AVELINO, M. M. et. al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in women of childbearing age. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.8, n. 2, p. 164-174, 2004.

AVELINO, M. M. et al. Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, p. 33-45, 2014.

BAHIA-OLIVEIRA, L. M. G. et al. Toxoplasmosis in Southeastern Brazil: an alarming situation of highly endemic acquired and congenital infection. **International Journal for Parasitology**, v. 31, p. 133-137, 2001.

BESSIERES, M. H. et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis: prenatal an neonatal evaluation of methods used in Toulouse University Hospital an incidence of congenital toxoplamosis. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 2, p. 389-392, 2009.

BICHARA, C. N. C. Perfil soroepidemiologico da toxoplasmose humana na área metropolitana de Belém/PA: a experiência do Serviço de Parasitologia do Instituto Evandro Chagas, 2001. Dissertação de Mestrado em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários, Belém: Universidade Federal do Pará.

BICHARA, C. N. C. et al. Incidence of congenital toxoplasmosis in the city of Belém, state of Para, northern Brazil, determined by a neonatal screening program: preliminary results. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 1, p. 122-124, 2012.

CAMARGO NETO, E.; AMORIN, F.; LAGO, E. G. Estimation of the regional distribution of congenital toxoplasmosis in Brazil from the results of neonatal screening. **Scientia Medica**, v. 20, n.1, p. 64-79, 2010.

CAPOBIANGO, J. et. al., Congenital toxoplasmosis in a reference Center of Parana, Southern Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 18, n. 4, p. 364-371, 2014.

CORTINA-BORJA, M. et al. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort. **PLos Medicine**, v. 7, n. 10, p. e1000.351, 2010.

COUVREUR, J. et al. In utero treatment of toxoplasmic fetopathy with the combination pyrimethamine-sulfadiazine. **Fetal Diagn Ther**, v. 8, p. 45-50, 1993.

DUBEY, J. P. et al. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. **Parasitology**, v. 139, p. 1375-1424, 2012.

DUNN, D. et al. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. **The Lancet**, v. 353, p. 1829-1833, 1999.

ELBEZ-RUBINSTEIN, A. et al. Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy: case report, strain characterization, experimental model of reinfection, and review. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 199, n. 2, p. 280-285, 2009.

FIGUEIRO-FILHO, E. A. et al. Toxoplasmose aguda: estudo da frequência, taxa de transmissão vertical e relação entre os testes diagnósticos materno-fetais em gestantes em estado da região Centro-Oeste do Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**, v. 27, p. 442-440, 2005.

GILBERT, R. E. et al. The European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. **BJOG International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 110, n. 2, p. 112-120, 2008.

GILBERT, R. E. et al. The European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 2, n. 8, e277, 2008.

GILBERT, R. E. et al. Treatment for congenital toxoplasmosis: finding out what works. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 2, p. 305-311, 2009.

GRAS, L. et al. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European Centres. **Acta Paediatrica**, v. 94, n. 12, p. 1721-1731, 2005.

GRIGG, M.E. et al. Unusual abundance of atypical strains associated with human ocular toxoplasmosis. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 184, p. 633-639, 2001.

KIEFFER, F.; WALLON, M. Congenital toxoplasmosis. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 112, p. 1099-1101, 2013.

KHAN, A. et al. Genetic divergence of *Toxoplasmosis gondii* strains associated with ocular toxoplasmosis. **Emerging Infectious Diseases**, v. 12, n. 6, p. 942-949, 2006.

LAGO, E. G. et al. Congenital toxoplasmosis: late pregnancy infectious detected by neonatal screening and maternal serological testing at delivery. **Pediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 21, n. 6, p. 525-531, 2007.

LAGO, E. G.; OLIVEIRA, A. P.; BENDER, A. L. Presence and duration of anti-*toxoplasma gondii* immunoglobulin M in infants with congenital toxoplasmosis. **Jornal de Pediatria**, v. 90, n. 4, p. 363-369, 2014.

LEBECH, M. et al. Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 15, p. 799–805, 1996.

MARAGONI, A et al. Evaluation of a new protocol for retrospective diagnosis of congenital toxoplasmosis by use of Guthrie cards. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 52, n. 8, p. 2963-2970, 2014.

McAULEY, J. B. Congenital Toxoplasmosis. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, v. 3, n. 1, p. S30-S35, 2014.

McAULEY, J. B. Toxoplasmosis in children. **The Pediatric Infectious Diseases Journal**, v. 27, n. 2, p. 161-162, 2008.

McLEOD, R. et al. Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 2, p. 320-344, 2009.

METS, M. B. et al. Eye manifestations of congenital toxoplasmosis. **American Journal of Ophthalmology**, v. 123, n. 1, p. 1-16, 1997.

MINEO, J. R.; CAMARGO, M. E.; FERREIRA, A. W.; ALMEIDA, G. Research on IgM anti-*Toxoplasma gondii* antibodies by using a reverse immunoenzymatic technique. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 28, p. 6-11, 1986.

MONTOYA, J.G.; LIESENFELD, O. Toxoplasmosis. **Lancet**, v. 363, n. 9425, p. 1965-1976, 2004.

MONCADA, P. A.; MONTOYA, J. G. Toxoplasmosis in the fetus and newborn: an update on prevalence, diagnosis and treatment. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 10, n. 7, p. 815-828, 2012.

NAESSENS, A. et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis in the neonatal period: a multicenter evaluation. **J Pediatr**, v. 135, n.6, p. 714-719, 1999.

NASCIMENTO, F. S.; SUZUKI, L. A.; ROSSI, C. L. Assessment of the value of detecting specific IgA antibodies for the diagnosis of a recently acquired primary *Toxoplasma* infection. **Prenatal Diagnosis**, v. 28, n. 8, p. 749-752, 2008.

NOBLE, A. G. et al. Choriorretinal lesions in mothers of children with congenital toxoplasmosis in the National Collaborative Chicago-based, Congenital Toxoplasmosis Study. **Scientia Medica**, v. 20, n. 1, p. 20-26, 2010.

PALMEIRA, P.; QUINELLO, C.; SILVEIRA-LESSA, A. L.; ZAGO, C. A.; CARNEIRO-SAMPAIO, M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. **Clinical and Developmental Immunology**, v. 2012, p. 1-14, 2012.

PFAFF, A. W. et al. Cellular and molecular pathophysiology of congenital toxoplasmosis: the dual role of IFN-gamma. **Parasitology**, v. 134, p. 1895-1902, 2007.

REMYINGTON, J. S.; MCLEOD, R.; THUILLIEZ, P.; DESMONTES, J. Toxoplasmosis. In: REMINGTON, J. S. **Infectious Diseases of the fetus and Newborn Infant**. 6. ed. Philadelphia: Saunders, 2006. p. 947-1091.

REMYINGTON, J. S.; THUILLIEZ, P.; MONTOYA, J. G. Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 42, . 3, p. 941-945, 2004.

RESENDE, L. M. et al. Congenital toxoplasmosis Brazilian group of the Universidade Federal de Minas Gerais (CTBG-UFMG). Congenital toxoplasmosis: auditory and language outcomes in early diagnosed na treated children. **Scientia Medica**, v. 20, n. 1, p. 13-19, 2010.

ROBERTS, C. W. et al. Adaptive immunity and genetics of the host immune response. In: WEISS, L. M.; KIM, K. **Toxoplasma gondii, the Model Apicomplexan: perspectives and methods**. London: Academic Press, Elsevier, 2007.

ROBERT-GANGNEUX, F. It is not only the cat that did it: How to prevent and treat congenital toxoplasmosis. **Journal of Infection**, v. 68, p. S125-S133, 2014.

RODRIGUES, I. M.; CASTRO, A. M.; GOMES, M. B.; AMARAL, W. N.; AVELINO, M. M. Congenital toxoplasmosis: evaluation of serological methods for the detection of anti *toxoplasma gondii* IgM and IgA antibodies. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 3, p. 434-440, 2009.

RODRIGUES, I. M. Assment of laboratory methods used in the diagnosis of congenital toxoplasmosis after maternal treatment with spiramycin in pregnancy. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, p. 349, 2014.

SEGUNDO, G. R. et al. Congenital toxoplasmosis in Uberlandia, MG, Brazil. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 50, n. 1, p. 50-53, 2004.

SEMSINI, A. et al., *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy: opportunities and pitfalls of serological diagnosis. **Clinical Microbiology an Infection**, v. 12, p. 504-512, 2006.

SOARES, J. A. S.; CARVALHO, S. F. G.; CALDEIRA, A. P. Profile of pregnat women and children treated at a reference Center for congenital toxoplasmosis in the Northern State of Minas Gerais, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 1, p. 55-59, 2012.

THIEBAUT, R. et al. Biases in observational studies of the effect of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, Amsterdam, v. 124, n. 1, p. 3-9, 2007.

TORRES, E. et al. Evaluation of IgG anti-Toxoplasma avidity and polymerase chain reaction in the postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 32, n. 6, p. 693-695, 2013.

VARELLA, I. S. et al. Prevalência de soropositividade para toxoplasmose em gestantes. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n.1, p. 69-74, 2009.

VAZ, A. J. et al. Sorologia positiva para sífilis, toxoplasmose e doença de Chagas em gestantes de primeira consulta em centros de saúde de área metropolitana, Brasil. **Revista de Saúde Pública de São Paulo**, v. 24, p. 373-379, 1990.

VAZ, R. S.; RAULI, P.; MELLO, R. G.; CARDOSO, M. A. Toxoplasmose congênita: uma doença negligenciada? Atual política de saúde pública brasileira. **Field Actions Science Reports**, v. 3, 2011.

VALLOCHI, A. L. et al. The genotype of *Toxoplasma gondii* strains causing ocular toxoplasmosis in humans in Brazil. **American Journal of Ophthalmology**, v. 139, n. 2, p. 350-351, 2005.

VILLELA, I. et al. Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system. **Euro Surveillance**, v. 15, n. 25, 2010.

YAMAMOTO, J. H. et al. Discrimination between patients with acquired toxoplasmosis and congenital toxoplasmosis on the basis of the immune response to parasite antigens. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 181, p. 2018-2022, 2000.

WALLON, M. et al. Congenital Toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. **Clinical Infectious Diseases**, v. 56, v. 9, p. 123-1231, 2013

WEITKAMP, J.H.; TIAN, C.; ALI, S.A. Congenital Infections. **Neoreviews**, v. 11, n.8, p. 436-445, 2010.

APENDICE A - INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

Nº _____

DADOS MATERNOS

IDADE: _____ ESTADO CIVIL: _____ ESCOLARIDADE: _____ RAÇA: _____
 PARIDADE: _____ PRE NATAL: _____ Nº CONSULTA: _____ LOCAL: _____
 PARTO: _____ INTERCORRENCIAS: _____

TRATAMENTO TOXO: () SIM () NÃO IDADE INICIO: _____ DROGAS: _____

SOROLOGIA PARA TOXOPLASMOSE:

Idade Gest (sem)							
IgG							
IgM							
IgA							
Metodo							

OUTRAS SOROLOGIAS: _____
 OUTROS EXAMES: _____

DADOS DO NEONATO

SEXO: _____ PESO: _____ APGAR: _____ IGC: _____ () AIG () PIG () GIG

SINTOMAS: () ANEMIA () PLAQUETOPENIA () HEPATOESPLENOMEGALIA
 () ICTERICIA () MICROCEFALIA () HIDROCEFALIA () ENCEFALITE
 () CALCIFICAÇÕES CEREBRAIS () CORIORETINITE () MICROFTALMIA
 () CATARATA () OUTROS: _____

SOROLOGIA PARA TOXOPLASMOSE:

Idade							
IgG							
IgM							
IgA							
Metodo							

OUTRAS SOROLOGIAS: _____
 OUTROS EXAMES: _____
 TRATAMENTO TOXO: () SIM () NÃO IDADE INICIO: _____ DROGAS: _____
 DIAGNOSTICOS: _____

AMBULATORIO**SOROLOGIA PARA TOXOPLASMOSE:**

Idade							
IgG							
IgM							
IgA							
Metodo							

TEMPO DE TRATAMENTO: _____ INTERCORRENCIAS: _____
 OUTROS EXAMES: _____
 DIAGNOSTICOS: _____

ANEXO A – APROVAÇÃO PELO COMITE DE ETICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: PERFIL SOROLOGICO E EVOLUÇÃO DOS NEONATOS DE MAES COM TOXOPLASMOSE AGUDA DURANTE A GESTAÇÃO

Pesquisador: VÂNIA OLIVETTI STEFFEN ABDALLAH

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 13125613.1.0000.5152

Instituição Proponente: Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 239.159

Data da Relatoria: 12/04/2013

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

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatório Parcial ao CEP/UFU: novembro de 2014.

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: novembro de 2015.

UBERLÂNDIA, 06 de Abril de 2013

Assinador por:
Sandra Terezinha de Farias Furtado
(Coordenador)



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CÊNCIAS DA SAÚDE



Ata da defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia.

Defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico Nº 019/PPCSA

Área de concentração: Ciências da Saúde

Discente: **HELOÍSIO DOS REIS** – Matrícula nº 11312CSD016

Título do Trabalho: **"Perfil sorológico e evolução dos neonatos de mães com toxoplasmose aguda na gestação."**

Às 14:00 horas do dia 28 de agosto do ano de 2015, no anfiteatro do Bloco 2H - Campus Umuarama da Universidade Federal de Uberlândia reuniu-se a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Virmondes Rodrigues Junior (UFTM), Denise von Dolinger de Brito Röder (UFU) e Vânia Olivetti Steffen Abdallah (UFU) – orientadora do discente. Iniciando os trabalhos, a presidente da mesa Vânia Olivetti Steffen Abdallah (UFU) apresentou a Comissão Examinadora e o discente, agradeceu a presença do público e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A seguir a senhora presidente concedeu a palavra aos examinadores que passaram a argüir o candidato. Ultimada a argüição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, em sessão secreta, em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou o candidato aprovado. Esta defesa Dissertação de Mestrado Acadêmico é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre. O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, legislação e regulamentação internas da UFU, em especial do artigo 55 da resolução 12/2008 do Conselho de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia. Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos às 17:30 horas. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Profa. Dra. Vânia Olivetti Steffen Abdallah

Prof. Dr. Virmondes Rodrigues Junior

Profa. Dra. Denise von Dolinger de Brito Röder

Vânia O. S. Abdallah
Virmondes Rodrigues Junior
Denise von Dolinger de Brito Röder