

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA – UFSM  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Júlia Danezi Piccini

**TOXOPLASMOSE CONGÊNITA: SEGUIMENTO DO PRIMEIRO  
ANO DE VIDA DE LACTENTES PROVENIENTES DE SURTO NA  
CIDADE DE SANTA MARIA – RS EM 2018**

Santa Maria, RS  
2021

**Júlia Danezi Piccini**

**TOXOPLASMOSE CONGÊNITA: SEGUIMENTO DO PRIMEIRO ANO DE  
VIDA DE LACTENTES PROVENIENTES DE SURTO NA CIDADE DE SANTA  
MARIA – RS EM 2018**

Dissertação de mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, Área de Concentração Promoção e Tecnologia em Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Ciências da Saúde**.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Angela Regina Maciel Weinmann

Coorientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Clara da Silva Valadão

Santa Maria, RS

2021

Piccini, Júlia Danezi  
TOXOPLASMOSE CONGÊNITA: SEGUIMENTO DO PRIMEIRO ANO DE  
VIDA DE LACTENTES PROVENIENTES DE SURTO NA CIDADE DE  
SANTA MARIA - RS EM 2018 / Júlia Danezi Piccini.- 2021.  
61 p.; 30 cm

Orientadora: Angela Regina Maciel Weinmann  
Coorientadora: Maria Clara da Silva Valadão  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós  
Graduação em Ciências da Saúde, RS, 2021

1. Toxoplasmose congênita 2. Surto de Doenças 3.  
Desenvolvimento dos Lactentes I. Weinmann, Angela Regina  
Maciel II. Valadão, Maria Clara da Silva III. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

Declaro, JÚLIA DANEZI PICCINI, para os devidos fins e sob as penas da lei, que a pesquisa constante neste trabalho de conclusão de curso (Dissertação) foi por mim elaborada e que as informações necessárias objeto de consulta em literatura e outras fontes estão devidamente referenciadas. Declaro, ainda, que este trabalho ou parte dele não foi apresentado anteriormente para obtenção de qualquer outro grau acadêmico, estando ciente de que a inveracidade da presente declaração poderá resultar na anulação da titulação pela Universidade, entre outras consequências legais.

**Júlia Danezi Piccini**

**TOXOPLASMOSE CONGÊNITA: SEGUIMENTO DO PRIMEIRO ANO DE VIDA DE LACTENTES PROVENIENTES DE SURTO NA CIDADE DE SANTA MARIA – RS EM 2018**

Dissertação de mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, Área de Concentração Promoção e Tecnologia em Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Ciências da Saúde**.

**Aprovado em 09 de abril de 2021.**

\_\_\_\_\_  
**Angela Regina Maciel Weinmann, Dra. (UFSM)**  
(Presidente / Orientadora)

\_\_\_\_\_  
**Maria Clara da Silva Valadão, Dra. (UFSM)**  
(Coorientadora)

\_\_\_\_\_  
**Alvaro Garcia Rossi, Dr. (UFSM)**

\_\_\_\_\_  
**Rudimar dos Santos Riesgo, Dr. (UFRGS)**

\_\_\_\_\_  
**Roseli Henn, Dra. (UFSM - suplente)**

Santa Maria, RS,  
2021

## AGRADECIMENTOS

Esta dissertação é a concretização de uma caminhada cheia de aprendizados e desafios, a qual não percorri sozinha. Assim, tenho muito a agradecer a quem me incentivou e caminhou comigo nessa jornada.

Aos meus pais, Adriana e Juarez, agradeço por me mostrarem a importância de estudar e buscar meus objetivos. Obrigada por serem meus maiores incentivadores em todas as etapas da vida e não me deixar recuar em momentos de dificuldades.

Ao meu irmão Guilherme, meu melhor amigo, obrigada pelo apoio e amor em todos os momentos.

À minha família, obrigada por incentivarem minhas conquistas e por entenderem minha ausência em momentos dedicados aos estudos.

Ao meu namorado Felipe, obrigada pelo carinho e dedicação para construirmos nossos sonhos juntos.

À minha orientadora Dra Angela e à minha coorientadora Dra Maria Clara, obrigada por tornarem esse projeto possível e disponibilizarem seu tempo e conhecimento para me ensinar tanto.

Às fisioterapeutas Letícia e Natiele, obrigada por aceitarem participar do projeto, se dedicarem tanto a ele e por todo o conhecimento compartilhado.

À Dra Marceli, infectologista pediatra, obrigada por colaborar com o projeto e pelos aprendizados proporcionados.

Às minhas colegas de residência de pediatria e grandes amigas, Ana Paula, Deise, Eduarda, Laís, Larissa, Lilian, Marina, Naiara e Rafaela. Obrigada por tantas trocas de plantão para que eu pudesse frequentar todas as aulas do mestrado e pelo apoio para conciliar ambas as atividades.

À pediatra Dra Glauce, coordenadora da residência médica de pediatria. Obrigada pelo exemplo de liderança com empatia, pelo incentivo para realizar mestrado durante a residência e auxílio para conciliar as atividades.

## RESUMO

### TOXOPLASMOSE CONGÊNITA: SEGUIMENTO DO PRIMEIRO ANO DE VIDA DE LACTENTES PROVENIENTES DE SURTO NA CIDADE DE SANTA MARIA – RS EM 2018

AUTORA: Júlia Danezi Piccini

ORIENTADORA: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Angela Regina Maciel Weinmann

COORIENTADORA: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Clara da Silva Valadão

Toxoplasmose congênita é uma doença grave, geralmente assintomática ao nascimento, mas que pode causar sequelas oculares, como coriorretinite e neurológicas, como calcificações cerebrais e microcefalia. O surto de toxoplasmose ocorrido em Santa Maria, RS, em 2018, foi considerado o maior surto mundial da doença, até o momento e, conseqüentemente, com o maior número de lactentes acometidos. **Objetivo:** Avaliar os lactentes portadores de toxoplasmose congênita provenientes de surto ocorrido na cidade de Santa Maria – RS, no ano de 2018. **Método:** Estudo longitudinal analítico, de coorte, envolvendo os lactentes diagnosticados com toxoplasmose congênita durante o ano de 2018, na cidade de Santa Maria - RS, e em seguimento no ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Universitário de Santa Maria. Realizado em duas etapas: retrospectiva, com coleta de dados secundários de prontuários, e prospectiva, com avaliação oftalmológica e do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) durante consultas de seguimento aos 9 e 12 meses de idade. **Resultados:** Do total de lactentes, 75% tinham comorbidades além da toxoplasmose congênita, sendo que um (5%) foi a óbito aos 5 meses por complicações de toxoplasmose congênita. Aos 9 meses, 33,4% dos lactentes apresentavam DNPM adequado, 61,1% estavam em risco de atraso e um (5,5%) apresentava atraso do DNPM. Aos 12 meses, 55% apresentavam DNPM adequado, 30% risco de atraso e 10% atraso do DNPM. Todos os lactentes com DNPM adequado aos 9 meses tinham TC crânio normal ao nascer; 75% das crianças com risco de atraso no DNPM aos 9 meses tinha TC crânio alterada ao nascer, assim como 100% das classificadas em atraso ( $p = 0,058$ ). Aos 12 meses, 28,6% das crianças com DNPM normal tinham TC crânio alterada ao nascer, assim como 100% das crianças com risco ou em atraso ( $p=0,051$ ). Na avaliação inicial, ao nascer, 65% dos recém-nascidos não apresentava alteração ocular e 35% já apresentavam lesão, sendo coriorretinite a mais frequente. Durante o seguimento, observou-se aumento no percentual de lactentes com lesão ocular para 70%. Das crianças que não toleraram o tratamento, nenhuma mostrou lesão ocular no seguimento ( $p=0,11$ ), e apenas uma mostrou risco/atraso no DNPM aos 12 meses. Foi observada boa tolerância ao tratamento em 87,5% das crianças com DNPM alterado ( $p=0,73$ ). **Conclusão:** A toxoplasmose congênita teve impacto importante, mostrando envolvimento ocular e neurológico em mais da metade das crianças estudadas. Não foi possível observar associação significativa entre baixa tolerância ao tratamento e maior índice de alteração ocular e no desenvolvimento neuropsicomotor.

**Palavras-chave:** Toxoplasmose congênita. Surto de Doenças. Desenvolvimento dos Lactentes.

## ABSTRACT

### CONGENITAL TOXOPLASMOSIS: FOLLOW-UP OF THE FIRST YEAR OF LIFE OF INFANTS FROM OUTBREAK IN THE CITY OF SANTA MARIA – RS IN 2018

AUTHOR: Júlia Danezi Piccini

ADVISOR: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Angela Regina Maciel Weinmann

CO-ADVISOR: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Clara da Silva Valadão

Congenital toxoplasmosis is a severe disease, usually asymptomatic at birth, but which can cause ocular damage, such as chorioretinitis and neurological involvement, such as brain calcifications and microcephaly. The outbreak of toxoplasmosis in Santa Maria, RS in 2018 was considered the largest worldwide outbreak of the disease to date, and consequently the one with the most affected infants. **Objective:** Evaluate infants with congenital toxoplasmosis from an outbreak that occurred in Santa Maria - Brazil, in 2018. **Methods:** Longitudinal analytical, cohort study, involving infants diagnosed with congenital toxoplasmosis during 2018, in Santa Maria - Brazil, in follow-up at the Pediatric Infectious Disease Clinic of Hospital Universitário de Santa Maria. Performed in two stages: retrospective, with secondary data collected from medical records, and prospective, with ophthalmological and neuropsychomotor development (NPMD) assessment during follow-up consultations at 9 and 12 months of age. **Results:** Of the total number of infants, 75% had comorbidities in addition to congenital toxoplasmosis, being that one (5%) died at 5 months of age due to congenital toxoplasmosis complications. At 9 months, 33.4% of infants had adequate NPMD, 61.1% were at risk of delay and one (5.5%) had delayed NPMD. At 12 months, 55% had adequate NPMD, 30% risk of delay and 10% delay of NPMD. All infants with adequate NPMD at 9 months had normal cranial CT at birth; 75% of the children at risk of delay in the NPMD at 9 months had abnormal cranial CT at birth, as well as 100% of those classified as delayed ( $p = 0.058$ ). At 12 months, 28.6% of children with normal NPMD had abnormal cranial CT at birth, as well as 100% of children at risk or in delay ( $p = 0.051$ ). At the initial assessment, at birth, 65% of newborns did not have ocular changes and 35% already had lesions, with chorioretinitis being the most frequent. During follow-up, there was an increase in the percentage of infants with ocular damage to 70%. The infants who did not tolerate the treatment, have not showed ocular damage during the follow-up ( $p = 0.11$ ), and only one showed risk / delay in the NPMD at 12 months. Treatment tolerance was observed in 87.5% of children with altered NPMD ( $p = 0.73$ ). **Conclusion:** Congenital toxoplasmosis had an important impact, showing ocular and neurological involvement in more than half of the children studied. It was not possible to observe a significant association between low treatment tolerance and a higher rate of ocular alteration and neuropsychomotor development.

**Keywords:** Congenital toxoplasmosis. Disease Outbreak. Infant Development.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Características familiares e das mães com toxoplasmose gestacional.....	27
<b>Tabela 2</b> – Variáveis neonatais dos 20 lactentes com toxoplasmose congênita estudados. ....	28
<b>Tabela 3</b> – Sorologia para toxoplasmose ao nascer e aos 12 meses, dos 20 lactentes estudados. ....	29
<b>Tabela 4</b> – Variáveis relativas ao tratamento da toxoplasmose congênita, nos 20 lactentes estudados. ....	30
<b>Tabela 5</b> – Avaliação do sistema nervoso central ao nascimento, e no seguimento, dos 20 lactentes com toxoplasmose congênita estudados. ....	31
<b>Tabela 6</b> – Desenvolvimento neuropsicomotor aos 9 e 12 meses de idade, segundo os achados na TCC e escore Z do perímetro cefálico ao nascer, no grupo de crianças estudado. ....	33
<b>Tabela 7</b> – Desenvolvimento neuropsicomotor aos 12 meses de idade, de acordo com o seguimento da criança por equipe multiprofissional. ....	34
<b>Tabela 8</b> – Avaliação ocular, ao nascimento, durante o seguimento e aos 12 meses de idade, dos 20 lactentes com toxoplasmose congênita estudados. ....	35
<b>Tabela 9</b> - Evolução ocular dos lactentes diagnosticados com coriorretinite ao nascimento. ....	36
<b>Tabela 10</b> – Alteração ocular e no desenvolvimento neuropsicomotor, aos 12 meses de idade, segundo a tolerância do lactente ao tratamento da toxoplasmose congênita. ....	37

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** – Evolução do escore Z do PC nos 20 lactentes estudados ..... 32

**Figura 2** – Evolução da avaliação ocular nos 20 lactentes estudados ..... 36

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIG	Adequado para a idade gestacional
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DNPM	Desenvolvimento Neuropsicomotor
FFR	Frequency-Following Response
GEP	Gerência de Ensino e Pesquisa
GIG	Grande para a idade gestacional
HUSM	Hospital Universitário de Santa Maria
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
LNCS	Lista de Notificação Compulsória em Unidades Sentinelas
NVEH	Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HUSM
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PEATE	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
PIG	Pequeno para a idade gestacional
RN	Recém-nascidos
SPAF	Sulfadiazina + pirimetamina + ácido folínico
SYROCOT	Systematic Review in Congenital Toxoplasmosis
TAN	Triagem Auditiva Neonatal
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>14</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>15</b>
3.1 OBJETIVO GERAL .....	15
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	15
<b>4. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>16</b>
4.1 EPIDEMIOLOGIA E AGENTE ETIOLÓGICO .....	16
4.2 FORMAS DE TRANSMISSÃO.....	16
4.3 SINAIS E SINTOMAS DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA .....	17
4.4 DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO DO RECÉM-NASCIDO.....	18
4.5 TRATAMENTO .....	19
4.6 SURTOS ANTERIORES.....	21
<b>5. PACIENTES E MÉTODO</b> .....	<b>22</b>
5.1 DESENHO DO ESTUDO: .....	22
5.2 POPULAÇÃO ALVO: .....	22
5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: .....	22
5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO: .....	22
5.5 TAMANHO AMOSTRAL:.....	22
5.6 COLETA DOS DADOS E VARIÁVEIS EM ESTUDO: .....	22
5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	25
5.8 ASPECTOS ÉTICOS .....	26
<b>6. RESULTADOS</b> .....	<b>27</b>
6.1 AVALIAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: .....	30
6.2 AVALIAÇÃO OCULAR: .....	34
6.3 TOLERÂNCIA AO TRATAMENTO E ALTERAÇÕES OCULARES E DNPM: .....	36
<b>7. DISCUSSÃO</b> .....	<b>38</b>
<b>8. CONCLUSÕES</b> .....	<b>45</b>
<b>9. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>46</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>47</b>
<b>Apêndice I- Ficha de dados secundários da criança com toxoplasmose congenita</b> .....	<b>51</b>
<b>Apêndice II - Ficha de dados secundários maternos</b> .....	<b>52</b>
<b>Apêndice III - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b> .....	<b>53</b>
<b>Apêndice IV - Termo de Confidencialidade</b> .....	<b>55</b>
<b>Anexo I – Escala de Denver II para avaliação do DNPM</b> .....	<b>56</b>
<b>Anexo II – Escala motora infantil de Alberta - Exemplos de posições avaliadas</b> .....	<b>57</b>
<b>Anexo III - Parecer Cosubstanciado CEP</b> .....	<b>58</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma das infecções mais comuns em humanos, causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, é geralmente assintomática em crianças e adultos, mas pode resultar em doença grave quando a infecção é congênita. Toxoplasmose congênita é a infecção adquirida no período pré-natal, frequentemente associada a lesão do sistema nervoso central e ocular durante o desenvolvimento fetal (KAYE, 2011).

A transmissão vertical ocorre quando a doença é adquirida por via transplacentária, da mãe ao feto, sendo que a taxa de transmissão é diretamente proporcional à idade gestacional em que a mãe foi infectada. Já o acometimento fetal é tão mais grave quanto mais precoce for a infecção materna (SÁFADI, 2003). Bebês com toxoplasmose congênita são assintomáticos em 70% a 90% dos casos (SÁFADI, 2003), entretanto, a maioria desenvolverá sequelas durante a infância ou início da vida adulta. Estudos demonstraram que mesmo lactentes com doença subclínica no nascimento, e que tiveram terapia apropriada no primeiro ano de vida, têm risco de apresentar lesões oculares e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) (WILSON, 1980; CAPOBIANGO, 2014).

Em relação ao sistema nervoso central, o acometimento neurológico implica na presença de calcificações cerebrais, micro ou macrocefalia, hidrocefalia e/ou convulsões. Tais achados podem estar ausentes ao nascimento, motivo pelo qual a triagem dos pacientes de risco se torna relevante. O exame de imagem mais sensível para calcificações cerebrais é a tomografia computadorizada (TC) de crânio (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2018).

Entre recém-nascidos infectados e assintomáticos, até 85% desenvolvem coriorretinite durante a infância e adolescência, e cerca de 40% podem apresentar sequelas oculares (PATEL, HOLFELS, VOGEL, 1996). Coriorretinite é a alteração ocular clássica causada na toxoplasmose e consiste em área de inflamação da retina adjacente a uma cicatriz pigmentada, evidenciada no exame de fundo de olho. A redução da acuidade visual resulta

da intensidade da inflamação vítrea ou do envolvimento da mácula e do disco óptico. Recorrências podem causar perda de visão progressiva se não tratado adequadamente (GUARALDO et al., 2018). A porcentagem de coriorretinite em crianças tratadas depende do tempo de seguimento, mas esta complicação ocorre principalmente até os 5 anos, e quase sempre antes dos 10 anos. Estudo de coorte evidenciou coriorretinite em 39% dos recém-nascidos com toxoplasmose congênita, 85% no seu acompanhamento aos 5 anos e 96% aos 10 anos, apesar de tratamento pós-natal com sulfadiazina e pirimetamina, o que confirma a importância do seguimento desses pacientes (BERRÉBI, 2006).

Desmonts e Couvreur (1974) realizaram estudo prospectivo que evidenciou que aproximadamente 30% dos recém-nascidos de mães com toxoplasmose durante gravidez adquiriram a infecção. A taxa de transmissão se mantém a mesma ao longo dos anos, apesar do avanço no conhecimento sobre o assunto (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

Centro de referência, na cidade de Londrina – PR, acompanhou 31 casos diagnosticados em um período de 10 anos, totalizando 3,1 novos casos ao ano (CAPOBIANGO, 2014). No entanto, novo estudo deste mesmo centro, publicado dois anos após, apresentou dados de sete casos em um único ano (CAPOBIANGO, 2016).

Em 2018, a cidade de Santa Maria – RS apresentou um aumento significativo nos casos de toxoplasmose na população em geral, incluindo gestantes e, por conseguinte, sua transmissão vertical. Dados fornecidos pelos órgãos públicos responsáveis informaram que em 2018, Santa Maria teve 931 casos confirmados de toxoplasmose, sendo 143 eram gestantes, com 10 abortamentos, 3 óbitos fetais e 20 recém-nascidos vivos com toxoplasmose congênita (SECRETARIA DE MUNICÍPIO DE SAÚDE DE SANTA MARIA, 2019).

Considerando as definições para epidemia e surto, qual sejam, epidemia consiste em uma elevação brusca, temporária e significativamente acima do esperado da incidência de uma determinada doença, e surto, uma ocorrência epidêmica, onde os casos estão relacionados entre si, atingindo uma área

geográfica delimitada ou uma população restrita. O observado na cidade em questão consistiu em um surto (MEDRONHO, 2009).

Conforme aprovado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2010), a toxoplasmose aguda gestacional e congênita está na Lista de Notificação Compulsória em Unidades Sentinelas (LNCS). A notificação dos casos é fundamental e torna possível a realização do perfil epidemiológico, necessário para traçar metas específicas e melhorar a qualidade do atendimento, além de identificar necessidades e direcionar as ações de saúde para dificuldades evidenciadas.

A incidência de toxoplasmose congênita encontrada em Santa Maria em 2018 chama atenção, quando comparada à literatura nacional e internacional. Estudo realizado em São Paulo registrou seguimento de 43 casos de toxoplasmose congênita ao longo de 10 anos, o que correspondeu a 4,3 novos casos ao ano (SÁFADI, 2003). Outro estudo, realizado na França, mostrou seguimento de 20 anos de 112 crianças com toxoplasmose congênita, representando uma taxa de 5,6 novos casos ao ano (BERRÉBI, 2006).

Considerando o aumento significativo da incidência de toxoplasmose congênita em Santa Maria – RS, em 2018, e o conhecimento das possíveis sequelas associadas a infecção pelo toxoplasma reforçam a importância do acompanhamento das crianças acometidas. O presente estudo teve por objetivo avaliar as crianças com toxoplasmose congênita nascidas no ano de 2018, em seguimento ambulatorial no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), descrevendo a frequência de alterações oculares e no desenvolvimento neuropsicomotor ao longo do acompanhamento, e a possível associação destas com a tolerância e adesão ao tratamento. A hipótese foi de que as crianças que realizaram tratamento adequado apresentaram menores taxas de lesão ocular e no sistema nervoso central.

## 2. JUSTIFICATIVA

O surto de toxoplasmose ocorrido em Santa Maria, RS em 2018 foi considerado o maior surto mundial, até o momento. Dessa forma, se justifica a importância de avaliar os efeitos da infecção congênita, durante o primeiro ano de vida, haja vista a possibilidade de coriorretinite com dano visual, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor ou alterações neurológicas descritas em estudos em outras faixas etárias. De tal maneira, foi de fundamental importância realizar seguimento dos lactentes provenientes do surto para maior conhecimento dos desfechos nesta população e caracterizar o surgimento de alterações oculares e no sistema nervoso central, ao longo do acompanhamento. A presente pesquisa também se justifica pela importância de associar as alterações oculares e neurológicas com a tolerância e adesão ao tratamento.

Espera-se que os resultados dessa pesquisa possam ampliar o conhecimento quanto às sequelas da toxoplasmose congênita, bem como quanto ao impacto do surto de toxoplasmose na cidade de Santa Maria –RS.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar as crianças portadoras de toxoplasmose congênita provenientes de surto ocorrido na cidade de Santa Maria – RS, no ano de 2018.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Verificar o comprometimento do sistema nervoso central ao nascimento, através da análise do perímetro cefálico e de exames de imagem, e descrever a evolução do perímetro cefálico, durante o seguimento dessas crianças.
- Avaliar o desenvolvimento neuropsicomotor, aos 9 e 12 meses de idade, e relacionar com os achados de tomografia de crânio e escore z do perímetro cefálico ao nascer.
- Verificar a existência de lesão ocular ao nascimento e descrever a evolução do exame oftalmológico durante o seguimento das crianças.
- Verificar a possível associação entre tolerância ao tratamento da toxoplasmose congênita e desfecho neurológico e ocular, aos 12 meses de idade.

## 4. REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1 EPIDEMIOLOGIA E AGENTE ETIOLÓGICO

A toxoplasmose é uma zoonose de distribuição universal, que apresenta altas taxas de transmissão placentária e acometimento fetal. É considerado um problema de saúde pública, porém muitas vezes negligenciado por ser assintomática na maioria dos casos (GONTIJO, CLARE, DE CASTRO, 2015). A soroprevalência da infecção por *Toxoplasma gondii* varia conforme a região geográfica e os estratos socioeconômicos, sendo mais prevalente em países tropicais e relacionada aos hábitos alimentares, hábitos higiênicos, contato com gatos e climas quentes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020). A estimativa é de 1 a 10 crianças infectadas pelo *T. gondii* para cada 10.000 nascidos-vivos em todo mundo (MALDONADO, READ, 2017).

O *Toxoplasma gondii* é um parasita intracelular obrigatório. A reprodução sexuada ocorre apenas no hospedeiro definitivo (felinos), que eliminam oocistos após 10 dias da infecção. Os oocistos permanecem infectantes no solo e na água por até um ano e são resistentes ao congelamento e ao tratamento habitual de água com cloração. Os oocistos podem ser removidos da água através de tratamento com floculação, decantação e filtração. O aquecimento a mais de 67°C também é capaz de eliminar os cistos. Os humanos são hospedeiros intermediários e desenvolvem a doença após ingestão de alimentos e água contaminados com oocistos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

### 4.2 FORMAS DE TRANSMISSÃO

A infecção ocorre através do consumo de carnes cruas, vegetais ou água contaminada com o parasita (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2018). A diferença na exposição à fonte de infecção devido a hábitos culturais, sanitários e higiênicos pode explicar por que a prevalência da toxoplasmose é extremamente variável entre países e mesmo dentro de diferentes regiões do mesmo país (GONTIJO, CLARE, DE CASTRO, 2015). No Brasil, as

investigações realizadas encontraram maior prevalência de infecção por toxoplasma do que as observadas nas populações norte-americanas (CAPOBIANGO, 2014; MALDONADO, READ, 2017) e comparáveis à encontrada em países como a França (BERRÉBI, 2006).

A infecção fetal ocorre através da transmissão transplacentária. O risco médio de transmissão materno-fetal é de 40%, sendo progressivamente maior com o avançar da gestação e chegando a aproximadamente 100% no último mês. De forma contrária, o grau de comprometimento fetal se torna progressivamente menor quanto mais tardia a infecção ocorrer (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020).

#### 4.3 SINAIS E SINTOMAS DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

Cerca de 70% dos recém-nascidos (RN) com infecção congênita são assintomáticos ao nascimento. A forma subclínica é a apresentação mais comum, com história materna de soroconversão e recém-nascido assintomático, que pode apresentar sorologia positiva, alterações discretas do líquido e posteriormente, surgimento de sequelas oculares e neurológicas. (MALDONADO, READ, 2017; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020). Dessa forma, é importante realizar investigação nos recém-nascidos suspeitos, mesmo que assintomáticos.

Aproximadamente 10% das crianças acometidas têm manifestações graves nos primeiros dias de vida, apresentando-se com doença multissistêmica ou com acometimento do sistema nervoso, associado ou não à forma ocular. Na forma sintomática, pode ocorrer acometimento de pulmões, coração, ouvidos, rins, músculo estriado, intestino, suprarrenais, pâncreas, testículos, ovários e, sobretudo olhos e sistema nervoso central.

No parênquima cerebral, evolui com necrose, calcificações intracranianas, podendo ocorrer também hidrocefalia pelo processo inflamatório com fenômenos obstrutivos e destruição de tecido cerebral. Esse processo inflamatório pode levar a elevada proteinorraquia ao exame do líquido (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020). Outro achado importante é

microcefalia, que é definida por perímetro cefálico (PC) mais de dois desvios-padrão abaixo da média para a idade gestacional (escore  $Z < -2$ ). Estudo observou que 13% das crianças infectadas na Europa e 53% no Brasil e Colômbia desenvolveram lesões neurológicas diagnosticadas durante o primeiro ano de vida (MALDONADO, READ, 2017).

A alteração ocular mais comum é a coriorretinite, descrita como lesão pigmentada macular com centro necrótico encontrada principalmente na retina e diagnosticada a partir do exame de fundoscopia, realizado por oftalmologistas. Tal lesão é causada por inflamação na retina e na coróide, que dura 6 semanas e após, gera cicatriz pigmentada no local e pode levar a perda de visão a longo prazo. Também há associação com glaucoma, catarata, hemorragia retiniana e microftalmia. As lesões oculares podem reaparecer mesmo após tratamento adequado, o que faz com que o acompanhamento especializado seja tão importante (KAYE, 2011).

A toxoplasmose também tem sido associada à perda auditiva neurossensorial (KAYE, 2011). Entretanto, os resultados dos estudos são variáveis e ainda não há um consenso quanto ao comprometimento auditivo relacionado a essa parasitose. Estudo recente identificou que 27% dos lactentes com toxoplasmose congênita tinham alguma alteração auditiva unilateral, com risco cinco vezes maior de alteração no exame de potencial evocado auditivo de tronco encefálico do que em crianças sem a doença (FONTES, 2018). Estudo conduzido durante o surto de toxoplasmose em Santa Maria - RS demonstrou que lactentes com toxoplasmose congênita apresentaram diferença significativa no tempo de condução auditiva neural quando comparados a bebês saudáveis da mesma idade (FERREIRA, 2020).

#### 4.4 DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO DO RECÉM-NASCIDO

Na suspeita de toxoplasmose congênita, os recém-nascidos devem ser investigados inicialmente com pesquisa de anticorpos IgG, IgM e IgA específicos para toxoplasmose. O diagnóstico sorológico no neonato é feito pela presença de IgM ou IgA anti-Toxoplasma gondii ao nascimento, pois não atravessam a barreira placentária. A repetição do resultado positivos de IgM e

IgA e sem redução aos 10 dias de vida corrobora o diagnóstico, visto que são anticorpos de meia vida curta. A sensibilidade de IgM em recém-nascidos de mães não tratadas é 87%, sendo um bom teste de triagem. O anticorpo IgG atravessa a barreira transplacentária e não faz diagnóstico ao nascimento. Entretanto, a manutenção da IgG reagente após 12 meses de vida é considerada padrão ouro para o diagnóstico da infecção congênita, porém não se pode esperar até os 12 meses para o início do tratamento (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2018). Níveis séricos de anticorpos IgG em ascensão em pelo menos duas amostras seriadas com intervalo mínimo de três semanas durante os primeiros 12 meses de vida também confirmam o diagnóstico (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

A avaliação inicial do recém-nascido também deve incluir exame oftalmológico, auditivo e neurológico, punção lombar e exame de imagem neurológica (ultrassom transfontanelar ou tomografia computadorizada de crânio). A coleta de líquido por punção lombar é indicada em recém-nascidos com alterações neurológicas clínicas e/ou de imagem e diagnóstico confirmado (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Outros dados que corroboram com o diagnóstico de toxoplasmose congênita são a presença de coriorretinite, calcificações cerebrais, dilatação dos ventrículos cerebrais, micro ou macrocefalia e proteínas no líquido cefalorraquidiano maior que 1000 mg/dl (MALDONADO, READ, 2017).

Visto que há risco de icterícia, com predomínio de bilirrubina direta, além de hepatoesplenomegalia e esplenomegalia, a Sociedade Brasileira de Pediatria recomenda realizar avaliação de função hepática nos exames iniciais do RN com suspeita de toxoplasmose congênita. Também é importante realizar hemograma pelo risco de neutropenia ao iniciar tratamento com pirimetamina (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020).

#### 4.5 TRATAMENTO

Os recém-nascidos sintomáticos ou assintomáticos com exames confirmatórios de toxoplasmose congênita devem iniciar tratamento assim que houver confirmação diagnóstica, preferencialmente na primeira semana de vida

(SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020). O tratamento da toxoplasmose congênita é realizado com sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico por um ano (esquema SPAF). O ácido folínico é associado para minimizar a toxicidade hematológica associada à pirimetamina, que tem como principal efeito colateral a neutropenia. Deve-se realizar monitoramento com hemograma semanal no primeiro mês e posteriormente a cada 30 dias. Em casos de neutropenia refratária (total de leucócitos menor que  $500/\text{mm}^3$ ), utiliza-se espiramicina como esquema de segunda escolha por 1 ano (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

Quando há comprometimento do sistema nervoso central (proteína líquórica maior que 1000 mg/dl) ou acometimento ocular, como coriorretinite, deve-se associar corticoide ao tratamento vigente. O esquema mais utilizado é de prednisolona por quatro semanas. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017)

Quanto ao benefício do diagnóstico para início de tratamento precoce, estudos demonstraram que depois de tratados, as crianças apresentaram redução ou remissão nas calcificações cerebrais, associadas a melhora em sua condição neurológica (PATEL, HOLFELS, VOGEL, 1996). A análise da incidência de sequelas neurológicas em crianças com calcificações cerebrais, em comparação às sem lesões, não encontrou evidências de que calcificações cerebrais em crianças com diagnóstico de toxoplasmose congênita estejam associadas a maior incidência de sequelas neurológicas (SÁFADI, 2003). Assim, é fundamental realizar o acompanhamento do DNPM de todas as crianças com toxoplasmose congênita (SÁFADI, 2003).

Alguns estudos também evidenciaram que o uso correto das medicações não impede a reincidência de novos focos de coriorretinite (CAPOBIANGO, 2016). Novas lesões de coriorretinite após tratamento têm sido descritas em 24 a 29% das crianças tratadas (MCLEOD, 2006). Dessa forma, é fundamental o acompanhamento com exames de fundo de olho seriados nesses pacientes. Em pacientes pouco sintomáticos, os benefícios do tratamento estão mais relacionados à redução de risco de surdez que à redução de manifestações oculares (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020).

#### 4.6 SURTOS ANTERIORES

A notificação de casos suspeitos de toxoplasmose gestacional e congênita é compulsória e auxilia na identificação de surtos. A identificação de surtos se faz necessária para identificar e frear a fonte de transmissão, bem como intensificar medidas de prevenção, controlar a transmissão em tempo oportuno, além de realizar intervenção terapêutica adequada e possibilitar redução de complicações, sequelas e óbitos (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Até a confirmação do surto em Santa Maria – RS, o maior surto mundial de toxoplasmose previamente notificado era o ocorrido em Santa Isabel do Ivaí – Paraná entre dezembro de 2001 a janeiro de 2002. Naquela ocasião, 426 pessoas apresentaram sorologia sugestiva de infecção aguda por *T. gondii*. Do total de casos, sete ocorreram em gestantes, culminando em um aborto espontâneo e seis casos de toxoplasmose congênita confirmada. Um dos recém-nascidos infectados foi a óbito devido a anomalia congênita grave. Segundo dados oficiais, a causa da epidemia foi a contaminação de um dos reservatórios de água que abastecem a cidade (ALMEIDA, 2011).

Outro grande surto de toxoplasmose foi notificado em 1995 no Canadá. Foram identificados 100 casos de toxoplasmose, sendo que 36 foram confirmados em gestantes a partir de programa de rastreio e confirmados 12 casos de toxoplasmose congênita. Tal surto também foi causado pela ingestão de água contaminada com oocistos de *T. gondii* (BOWIE et al, 1997).

## **5. PACIENTES E MÉTODO**

### **5.1 DESENHO DO ESTUDO:**

Estudo longitudinal analítico, de coorte, envolvendo os lactentes diagnosticados com toxoplasmose congênita nascidos durante o ano de 2018, na cidade de Santa Maria - RS, e em seguimento no ambulatório de Infectologia Pediátrica do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM).

### **5.2 POPULAÇÃO ALVO:**

Lactentes com toxoplasmose congênita ocorrida em 2018, na cidade de Santa Maria.

### **5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:**

Foram incluídos todos os lactentes com diagnóstico de toxoplasmose congênita que nasceram no HUSM, no ano de 2018, e que realizaram acompanhamento no ambulatório de Infectologia Pediátrica do referido hospital, na cidade de Santa Maria, RS.

### **5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:**

Foram excluídos pacientes cujos representantes legais recusaram a participação de seu filho no estudo.

### **5.5 TAMANHO AMOSTRAL:**

A amostra foi composta por todos os lactentes nascidos no HUSM, no ano de 2018, diagnosticados com toxoplasmose congênita. No referido ano, 20 crianças tiveram diagnóstico confirmado de toxoplasmose congênita, e realizaram seguimento no ambulatório de Infectologia Pediátrica no HUSM.

### **5.6 COLETA DOS DADOS E VARIÁVEIS EM ESTUDO:**

A pesquisa foi realizada em duas etapas. A primeira, retrospectiva, consistiu na obtenção das variáveis referentes à gestação e ao período neonatal, obtidas através da consulta as fichas de notificação compulsória do Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HUSM (NVEH) e aos prontuários dos participantes. A segunda etapa, prospectiva, obteve as informações, referentes às variáveis em estudo, durante as consultas de seguimento dos participantes, especialmente aos 9 e 12 meses de idade. Para as crianças nascidas pré-termo foi utilizada a idade gestacional corrigida.

Inicialmente foram analisadas as fichas de notificação compulsória do NVEH, que possibilitou obter informações referentes aos casos de toxoplasmose, tanto gestacional como neonatal: SAME (número de registro no HUSM); número de notificação; data de inclusão do caso; última revisão do caso; diagnóstico; classificação; situação; pendências; diagnóstico do bebê; desfecho do caso; idade gestacional; data dos exames; laboratório; método; avidez; endereço; bairro; município; exame de toxoplasmose por PCR através de líquido amniótico; ecografia morfológica; tratamento da gestante; data do início do tratamento; data do parto; data início dos sintomas; duração dos sintomas; ocorrência de sintomas (febre, mialgia, cefaleia, linfadenomegalia).

Através da análise dos prontuários clínicos dos participantes, os seguintes dados foram obtidos:

#### 1. referentes ao lactente (Apêndice I):

- Escala de Apgar (pontua a vitalidade ao nascimento do recém-nascido)
- Peso e idade gestacional ao nascer, classificação quanto a adequação do crescimento intrauterino
- Se houve internação em UTI neonatal e por quanto tempo
- Se houve internação em enfermaria e por quanto tempo
- Comorbidades presentes
- Perímetro cefálico ao nascimento e no seguimento ambulatorial
- Avaliações para diagnóstico de toxoplasmose congênita: exame de fundo de olho, líquido, ultrassonografia transfontanelar, tomografia computadorizada de crânio e sorologias para toxoplasmose.

- Referentes ao tratamento realizado: esquema terapêutico utilizado, tolerância as drogas usadas, e necessidade de esquemas alternativos.

## 2. referentes a mãe (Apêndice II):

- Dados demográficos
- Hábitos de risco (contato com gato, terra ou areia, beber água não fervida e não filtrada, comer carne ou vegetais crus)
- Condições de moradia, procedência (Santa Maria ou outra cidade), localidade (urbana ou rural) e endereço, contemplando bairro e região da cidade
- Fonte de consumo de água e verduras
- Presença de sintomas como febre, exantema, mialgia, cefaleia, adenomegalia
- Idade gestacional no diagnóstico de toxoplasmose
- Sorologias maternas
- Tratamento materno.

Durante o seguimento ambulatorial, no primeiro ano de vida, as consultas incluíram a análise das seguintes variáveis:

- Acompanhamento do crescimento do perímetro cefálico
- Avaliação do DNPM nas idades marcos de 9 e 12 meses de idade
- Seguimento da avaliação ocular, durante o período do estudo.

A aferição do perímetro cefálico foi realizada ao nascimento, e durante o exame físico nas consultas de seguimento, utilizando fita métrica inextensível (com aproximação de 0,1cm), levando-se em conta o maior diâmetro occipitofrontal. A monitorização do crescimento do perímetro cefálico, expressas em escore Z, foi feita utilizando as curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde (OMS) (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2006).

Para a avaliação do DNPM foram utilizadas a escala de Denver II (anexo I) e a escala motora infantil de Alberta (anexo II). Ambas são escalas padronizadas e validadas internacionalmente, com tradução validada para uso no Brasil. A avaliação do DNPM de todos os pacientes foi realizada por um

único avaliador, com experiência na área, a fim de evitar viés de aferição. A avaliação foi realizada no ambulatório de Infectologia Pediátrica do HUSM, no momento da consulta de rotina.

A escala de Denver II foi validada para uso no Brasil por Drachler et al., 2007, após ajuste ao contexto sociocultural local. O Denver II é o instrumento de rastreamento de risco de desenvolvimento infantil mais utilizado no Brasil e avalia comportamento social e pessoal, linguagem e habilidades motoras preconizadas como típicas do desenvolvimento. O desenvolvimento cognitivo da criança é avaliado pela capacidade de compreensão de instruções, conceituação de palavras, nomeação de figuras e habilidades pessoal-social (BRITO, 2011).

A Escala Motora Infantil de Alberta (Alberta Infant Motor Scale - AIMS) foi desenvolvida e validada no Canadá e após, validada para uso no Brasil por Valentini e Saccani, em 2012. É usada para medir a maturação do desenvolvimento motor amplo do lactente desde o nascimento até a idade do andar independente (18 meses). É composta por 58 itens agrupados nas quatro posições: prono (21 itens), supino (9 itens), sentada (12 itens) e em pé (16 itens), que descrevem o desenvolvimento de movimentação espontânea e das habilidades motoras da criança. O objetivo do seu uso é identificar restrição do desenvolvimento neuromotor dos lactentes (SACCANI, 2016; SACCANI, 2009).

A avaliação ocular foi realizada por oftalmologista treinado e experiente na área neonatal, através do exame de fundo de olho.

## 5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente foi criado um banco de dados na plataforma Microsoft Office Excel. Para a análise dos dados foi utilizado o programa estatístico STATA 10. As variáveis foram submetidas a teste de normalidade e, quando quantitativas, foram expressas usando média e desvio padrão, ou mediana e intervalo interquartil, de acordo com sua distribuição. As variáveis qualitativas foram expressas através de frequência e porcentagem. Teste do Qui-quadrado de Pearson foi utilizado para verificar a associação entre as variáveis referentes a

avaliação neurológica, ocular e a tolerância ao tratamento. Foi aceito como significativo valor de  $p < 0,05$ .

## 5.8 ASPECTOS ÉTICOS

Os participantes da pesquisa tiveram a garantia de sua privacidade, bem como dos direitos previstos na resolução n.466 /2012 do Conselho Nacional de Saúde, cabendo aos pesquisadores a responsabilidade dessas garantias, além da preservação do anonimato do sujeito pesquisado. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE; Apêndice III) foi apresentado aos responsáveis legais dos sujeitos da pesquisa, por meio da exposição dos objetivos, possíveis benefícios e riscos, garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

O projeto foi submetido à análise e aprovação do GEP (Gerência de Ensino e Pesquisa) do HUSM, posteriormente cadastrado na Plataforma Brasil - CEP/CONEP e, analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFSM, sob o número CAAE 09934319.0.0000.5346. O projeto foi aprovado sob o parecer número 3.254.507 do CEP. A coleta de dados só foi iniciada após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética.

## 6. RESULTADOS

Durante o ano de 2018, nasceram no HUSM 20 recém-nascidos que tiveram diagnóstico confirmado de toxoplasmose congênita. Foram analisados os dados familiares e maternos dessas 20 crianças, apresentados a seguir (Tabela 1).

Tabela 1– Características familiares e das mães com toxoplasmose gestacional

<b>Variáveis</b>	<b>% (n)</b>
<b>Hábitos familiares</b>	
Consumem água não fervida	10 (2)
Água não fervida + carne, vegetais crus	35 (7)
Água não fervida+carne, vegetais crus+gato domicílio	5 (1)
Não consta	50 (10)
<b>Vivem em</b>	
Zona Urbana	95 (19)
Zona Rural	5 (1)
<b>Moradia</b>	
Com saneamento	55 (11)
Com saneamento e consumo água de poço	5 (1)
Não informado	40 (8)
<b>Mães com sintomas na gestação</b>	
Um único sintoma	-
Dois ou mais sintomas	50 (10)
Assintomática	15 (3)
Não consta	35 (7)
<b>Idade gestacional (IG) aparecimento sintomas (semanas)*</b>	31 (21-35)
<b>IG ocorreu diagnóstico de toxoplasmose (sem)*</b>	37 (30-38,4)
<b>Gestante com comorbidades</b>	42,1 (8)
<b>Tratamento durante a gestação</b>	36,8 (7)

Legenda: IG: idade gestacional; sem: semanas

\*variáveis expressas em mediana e intervalo interquartilico.

Observou-se que a maioria das mães vivia em zona urbana (95%), com saneamento básico (55%) e consumia água não fervida (soma total 50%). Apenas uma gestante tinha contato com gato (5%). Comorbidades foram identificadas em 42,6% das gestantes. Quanto a sintomas durante a gestação,

50% apresentaram dois ou mais sintomas compatíveis com toxoplasmose aguda, como febre, mialgia, cefaleia e linfadenomegalia. Apenas 15% tiveram infecção assintomática. O surgimento de sintomas foi tardio, em média na 31ª semana gestacional (3º trimestre) e o diagnóstico foi em média na 37ª semana de gestação, o que resultou em tratamento materno tardio, realizado em 36,8% das gestantes.

Na Tabela 2 são apresentadas as características neonatais dos 20 lactentes participantes.

Tabela 2 – Variáveis neonatais dos 20 lactentes com toxoplasmose congênita estudados

<b>Variáveis</b>	<b>Média ± dp</b>	<b>% (n)</b>
<b>Peso ao nascer (g)</b>	2846 (± 675)	
<b>IG ao nascer (sem)</b>	39 (± 2,6)	
<b>Apgar</b>		
1º Minuto	8,3 (± 1,7)	
5º Minuto	9,2 (± 1,5)	
<b>Sexo</b>		
Masculino		40 (8)
Feminino		60 (12)
<b>Adequação CIU</b>		
PIG		10 (2)
AIG		90 (18)
GIG		-
<b>Triagem auditiva neonatal</b>		
Normal		85 (17)
Não consta		15 (3)
<b>Internação UTIN</b>		
Tempo internação em UTIN (d)	6 (± 16,1)	20 (4)
<b>Internação Enfermaria Pediátrica</b>		
Tempo de internação (d)	9,2 (± 1,5)	75 (15)
<b>Presença de comorbidades</b>		
Sim		70 (14)
Não		30 (6)

Legenda: dp: desvio padrão; g: gramas; IG: idade gestacional; sem: semanas; CIU: crescimento intrauterino; PIG: pequeno para a idade gestacional; AIG: adequado para a idade gestacional; GIG: grande para a idade gestacional; UTIN: Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal; d: dias.

Dentre os recém-nascidos com toxoplasmose congênita, 60% eram do sexo feminino, 90% tinham peso ao nascer adequado para idade gestacional, com peso médio de 2846 gramas ( $\pm$  675g), sendo o menor de 785 gramas. A idade gestacional foi de 39 semanas ( $\pm$  2,6), variando entre 30,2 semanas e 40,4 semanas. Apenas 10% (2 neonatos) eram prematuros. O Apgar médio foi 8,3 no primeiro minuto de vida e 9,2 no quinto minuto. A triagem auditiva neonatal foi normal em 85% dos lactentes, porém em 15% não foi encontrado registro em prontuário, apesar de todos os recém-nascidos realizarem triagem auditiva como rotina do serviço. Do total dos lactentes, 75% tinham comorbidades além da toxoplasmose congênita, sendo que um lactente (5%) foi a óbito aos 5 meses por complicações de toxoplasmose congênita. Quatro recém-nascidos (20%) precisaram de internação em UTI neonatal, com tempo médio de 6 ( $\pm$ 16,1) dias e 75% em enfermaria pediátrica, com tempo médio de 1,2 ( $\pm$ 0,4) dias.

Na Tabela 3 estão apresentados os resultados dos exames sorológicos para toxoplasmose ao nascimento e aos 12 meses de idade, nos participantes.

Tabela 3 – Sorologia para toxoplasmose ao nascer e aos 12 meses, dos 20 lactentes estudados

<b>Variáveis</b>	<b>Ao nascimento</b>	<b>Aos 12 meses de idade</b>
<b>Anticorpos para toxoplasmose</b>	<b>% (n)</b>	<b>% (n)</b>
<b>IgG</b>		
Reagente	70 (14)	85 (17)
Não reagente	25 (5)	5 (1)
Inconclusivo	5 (1)	10 (2)
<b>IgM</b>		
Reagente	35 (7)	-
Não reagente	65 (13)	90 (18)
Inconclusivo	-	10 (2)

Legenda: IgG: imunoglobulina G; IgM: imunoglobulina M.

Os resultados dos exames sorológicos apontaram IgG reagente em 70% dos recém-nascidos, e em 85% dos lactentes aos 12 meses. Ao nascimento,

35% dos recém-nascidos apresentaram IgM reagente, mas aos 12 meses, 90% deles tinham IgM não reagente.

As informações relativas ao tratamento da toxoplasmose congênita estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4 – Variáveis relativas ao tratamento da toxoplasmose congênita, nos 20 lactentes estudados

<b>Variáveis</b>	<b>% (n)</b>
<b>Tratamento Regular</b>	
Sim	90 (18)
Não	10 (2)
<b>Tolerância ao tratamento</b>	
Sim	85 (17)
Não	15 (3)
<b>Apresentou neutropenia</b>	
Sim	80 (16)
Não	20 (4)
<b>Necessidade de troca esquema</b>	
Sim	65 (13)
Não	35 (7)

Quanto ao tratamento, 90% dos lactentes mostraram boa adesão, realizando o tratamento de modo regular, e 85% apresentaram boa tolerância às medicações usadas. A baixa tolerância ao tratamento (15% das crianças) foi associada à presença de vômitos. O principal efeito colateral observado durante o tratamento foi presença de neutropenia (80% dos lactentes) associado ao uso de pirimetamina. Destes, 65% necessitaram de suspensão momentânea ou troca de esquema terapêutico, devido a neutropenia refratária.

## 6.1 AVALIAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL:

Na Tabela 5 e Figura 1 são apresentados os resultados das avaliações do sistema nervoso central, realizadas ao nascer e durante o seguimento, dos 20 lactentes estudados.

Tabela 5 - Avaliação do sistema nervoso central ao nascimento, e no seguimento, dos 20 lactentes com toxoplasmose congênita estudados.

<b>Variáveis</b>	<b>Mediana (1ºq - 3ºq)</b>	<b>% (n)</b>
<b>Ao nascimento</b>		
<b>Exame do LCR</b>		
Normal		75 (15)
Alterado		5 (1)
Não realizado		20 (4)
<b>Ultrassom Transfontanelar</b>		
Normal		65 (13)
Alterado		25 (5)
Não realizado		10 (2)
<b>Tomografia de Crânio</b>		
Normal		25 (5)
Alterado		45 (9)
Não realizado		30 (6)
<b>Perímetro Cefálico ao nascer (cm)</b>	34 (26,2 – 36,5)	
<b>Escore Z PC ao nascer (n=16)</b>		
0		25 (4)
entre 0 e +2		18,7 (3)
+2		12,6 (2)
entre 0 e -2		25 (4)
abaixo -2		18,7 (3)
<b>No seguimento</b>		
<b>Escore Z PC no seguimento</b>		
0		5 (1)
entre 0 e +2		45 (9)
+2		5 (1)
entre 0 e -2		35 (7)
abaixo -2		10 (2)

Legenda: LCR: líquido; cm: centímetros; PC: perímetro cefálico; q: quartil.

O exame de líquido foi normal em 75% dos recém-nascidos e alterado em 5% (uma criança). O exame não foi realizado em 20% dos recém-nascidos. O ultrassom transfontanelar foi alterado em 25% das crianças ao nascer, e um percentual maior, 45%, mostrou alterações na tomografia de crânio. Dois recém-nascidos (10%) não realizaram ultrassom transfontanelar por ter sido indicado tomografia já no início da investigação, visto que apresentavam

microcefalia. Tomografia de crânio não foi realizada em 30% dos lactentes pelo fato de apresentarem ultrassom transfontanelar e líquido normais.

A mediana do perímetro cefálico ao nascer foi de 34 cm (26,2 – 36,5). No entanto, quatro crianças não entraram nesta análise por não ter sido encontrado o registro no prontuário. Microcefalia foi evidenciada em três crianças ao nascimento (18,6%). Durante o seguimento ambulatorial foram incluídas as medidas de perímetro cefálico de todos os participantes, sendo usada para análise a mais próxima dos 12 meses registrada em prontuário. No seguimento, apenas dois lactentes (10%) apresentavam critério para microcefalia, ou seja, escore Z de perímetro cefálico  $< -2$  para a idade.

A Figura 1 mostra a evolução do escore Z do perímetro cefálico durante o seguimento dos lactentes. Observou-se um aumento percentual no número de crianças com escore Z de perímetro cefálico entre 0 e  $-2$ , e uma redução no percentual de crianças com critério para microcefalia (escore Z  $< -2$ ).

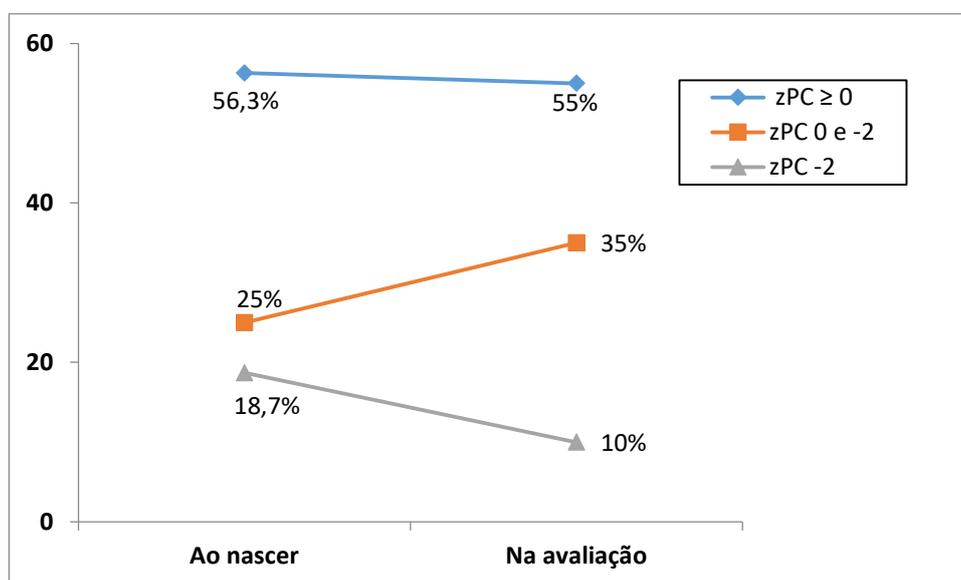


Figura 1 – Evolução do escore Z do PC nos 20 lactentes estudados.

Legenda: PC: perímetro cefálico; zPC: escore Z para o perímetro cefálico.

Na Tabela 6 são apresentados os resultados da avaliação do DNPM, aos 9 e 12 meses, e associados aos achados de tomografia de crânio e escore Z do perímetro cefálico ao nascer.

Tabela 6 – Desenvolvimento neuropsicomotor aos 9 e 12 meses de idade, segundo os achados na TCC e escore Z do perímetro cefálico ao nascer, no grupo de crianças estudado.

Variáveis	TCC ao nascer			Escore Z PC ao nascer		
	Normal	Alterada	P	≥ -2	< -2	P
	(n=5)	(n=9)		(n=13)	(n=3)	
	% (n)	% (n)		% (n)	% (n)	
<b>DNPM 9 meses</b>			0,058			0,078
Adequado	100 (3)	-		100 (3)	-	
Risco ao desenvolvimento	25 (2)	75 (6)		90 (9)	10 (1)	
Atrasado	-	100 (1)		-	100(1)	
Sem informação	-	100 (2)		50 (1)	50 (1)	
<b>DNPM 12 meses</b>			0,051			0,064
Adequado	71,4 (5)	28,6 (2)		100 (7)	-	
Risco ao desenvolvimento	-	100 (4)		83,3 (5)	16,7 (1)	
Atrasado	-	100 (2)		50 (1)	50 (1)	
Sem informação	-	100 (2)		-	100(1)	

Legenda: TCC: tomografia computadorizada de crânio; PC: perímetro cefálico; DNPM: desenvolvimento neuropsicomotor.

A avaliação do DNPM foi realizada aos 9 e 12 meses. Aos 9 meses 33,4% (6) dos lactentes apresentavam DNPM adequado, mas 61,1% (11 crianças) estavam em risco de atraso e um (5,5%) apresentava atraso do DNPM. Dois lactentes não tiveram seu DNPM avaliado, um por óbito prévio e outro por má aderência a consultas ambulatoriais. Aos 12 meses, 55% apresentavam DNPM adequado, 30% risco de atraso e 10% atraso do DNPM.

Aos 9 meses, todos os lactentes com DNPM adequado tinham TC crânio ao nascer normal. Das crianças com risco de atraso no DNPM (n=8), 75% delas tinha TC crânio alterada, e 100% das classificadas em atraso (p = 0,058).

Em relação ao perímetro cefálico, as crianças com DNPM adequado mostraram perímetro cefálico dentro da normalidade (Escore Z ≥ -2), no entanto 90% das com risco de atraso o perímetro cefálico também estava adequado. Apenas uma criança (10%) deste grupo foi classificada como portadora de microcefalia (Escore Z <-2). Das duas crianças com atraso no DNPM, uma tinha escore Z <-2, mas na outra o perímetro cefálico estava dentro da normalidade (p=0,078).

Aos 12 meses, aproximadamente um terço das crianças com DNPM normal (28,6%) tinham TC crânio alterada, e todas as crianças com risco ou em atraso também, isto é, tinham alterações na TC crânio ao nascer ( $p=0,051$ ). Novamente, não foi observada associação entre o DNPM aos 12 meses e o escore Z do perímetro cefálico ao nascer ( $p=0,064$ ).

A Tabela 7 analisa a possível associação entre o DNPM aos 12 meses e o seguimento da criança realizado por equipe multiprofissional.

Tabela 7 – Desenvolvimento neuropsicomotor aos 12 meses de idade, de acordo com o seguimento da criança por equipe multiprofissional.

Variáveis	DNPM 12 meses		P
	Normal % (n)	Risco/Atraso % (n)	
<b>Seguimento por equipe multiprofissional</b>			
Sim	25 (1)	75 (3)	0,059
Não	50 (5)	50 (5)	
Não consta	100 (5)	-	

Legenda: DNPM: desenvolvimento neuropsicomotor.

Apenas quatro crianças realizaram estimulação precoce por equipe multiprofissional, isto é, com fisioterapeuta, fonoaudiólogo e terapeuta ocupacional. No entanto, a maioria (75%) dos lactentes que realizaram acompanhamento multiprofissional mostraram risco/atraso do DNPM, aos 12 meses e 25% tinham desenvolvimento adequado. Das 10 crianças que não realizaram tal acompanhamento, metade tinha DNPM adequado e metade estava em risco/atraso ( $p=0,059$ ).

## 6.2 AVALIAÇÃO OCULAR:

A Tabela 8 apresenta os resultados da avaliação ocular ao nascer, e durante o seguimento.

Tabela 8 – Avaliação ocular, ao nascimento, durante o seguimento e aos 12 meses de idade, dos 20 lactentes com toxoplasmose congênita estudados.

<b>Variáveis</b>	<b>% (n)</b>
<b>FO inicial</b>	
normal	65 (13)
alterado	35 (7)
<b>Alterações</b>	
coriorretinite um olho	15 (3)
coriorretinite AO	10 (2)
coriorretinite + catarata AO	5 (1)
coriorretinite cicatrizada	5 (1)
<b>FO no seguimento</b>	
Normal	30 (6)
Alterado	70 (14)
<b>Alterações</b>	
coriorretinite um olho	5 (1)
coriorretinite AO	-
coriorretinite + catarata AO	5 (1)
coriorretinite cicatrizada	60 (12)
<b>FO aos 12 meses idade</b>	
Normal	20(4)
Alterado	45 (9)
Não avaliado nesta idade	35 (7)

Legenda: FO: exame de fundo de olho; AO: ambos os olhos.

Na avaliação inicial, ao nascer, 65% dos recém-nascidos não apresentava alteração ocular, 35% apresentavam lesão, sendo coriorretinite a mais frequente. Durante o seguimento, observou-se aumento no percentual de lactentes com lesão ocular (70% dos lactentes), e aos 12 meses, redução (45%). Sete lactentes (35%), no entanto, não foram avaliados na etapa final, devido ao não retorno ambulatorial nesta idade exata, embora todos os 20 participantes tenham realizado acompanhamento oftalmológico regular.

A Figura 2 demonstra a evolução do exame ocular nos lactentes com toxoplasmose congênita durante o acompanhamento ambulatorial. Observou-se aumento percentual no número de lactentes com lesão ocular ao longo do acompanhamento.

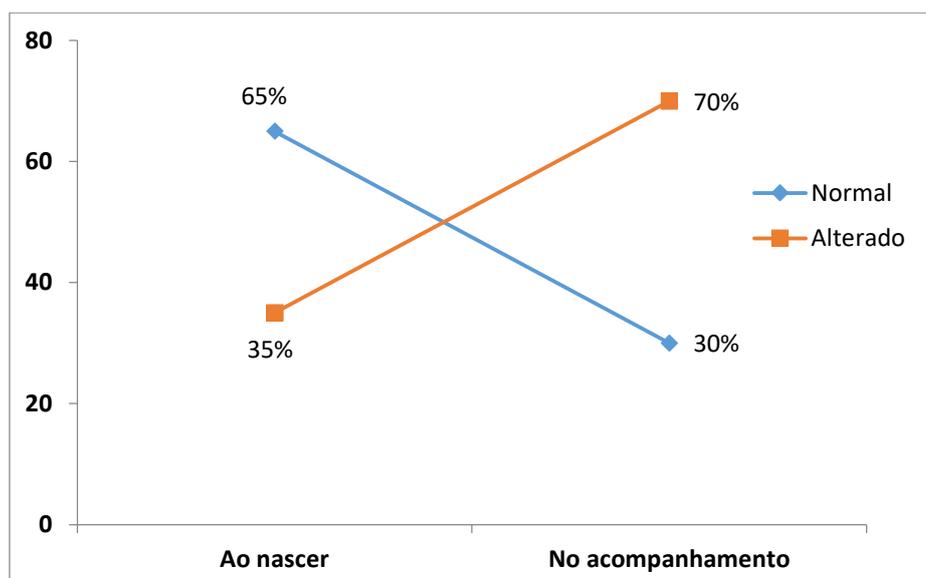


Figura 2 – Evolução da avaliação ocular nos 20 lactentes estudados.

Ao analisar separadamente as sete crianças com alteração ocular ao nascimento (35% da população estudada), observou-se que nenhum permaneceu com coriorretinite ativa no acompanhamento, tendo todos evoluído para lesão cicatricial. O único lactente que apresentava catarata ao nascimento manteve tal achado no seguimento (Tabela 9).

Tabela 9 - Evolução ocular dos lactentes diagnosticados com coriorretinite ao nascimento.

Fundo de Olho Alterado	Ao nascer (n=7)	Na avaliação (n=7)
	% (n)	% (n)
<b>Coriorretinite</b>		
Um olho	42,8 (3)	-
Ambos os olhos	28,6 (2)	-
Catarata associada em AO	14,3 (1)	14,3 (1)
Cicatricial	14,3 (1)	85,7 (6)

Legenda: AO: ambos os olhos

### 6.3 TOLERÂNCIA AO TRATAMENTO E ALTERAÇÕES OCULARES E DNPM:

A associação entre tolerância ao tratamento de toxoplasmose com alteração ocular e no desenvolvimento neuropsicomotor está apresentada na Tabela 10.

Tabela 10 – Alteração ocular e no desenvolvimento neuropsicomotor, aos 12 meses de idade, segundo a tolerância do lactente ao tratamento da toxoplasmose congênita.

Variáveis	Tolerância ao tratamento		P
	Sim % (n)	Não % (n)	
<b>FO no acompanhamento (n=13)</b>			
Normal	75 (3)	25 (1)	0,11
Alterado	100 (9)	-	
<b>DNPM 12 meses (n=19)</b>			
Adequado	81,8 (9)	18,2 (2)	0,73
Risco/atraso desenvolvimento	87,5 (7)	12,5 (1)	

Legenda: FO: exame de fundo de olho; DNPM: desenvolvimento neuropsicomotor.

A grande maioria das crianças estudadas tolerou de modo adequado o tratamento. Das crianças que não toleraram, nenhuma mostrou lesão ocular no seguimento ( $p=0,11$ ), e apenas uma mostrou risco/atraso no DNPM aos 12 meses. A grande maioria das crianças com DNPM alterado (87,5%) mostrou boa tolerância ao tratamento ( $p=0,73$ ).

## 7. DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo de coorte confirmaram o importante impacto da toxoplasmose adquirida durante a gestação, sobre a saúde do feto, e conseqüentemente, do recém-nascido. Praticamente metade das crianças estudadas já apresentava, ao nascimento, comprometimento ocular e no sistema nervoso central. Durante o seguimento, observou-se progressão expressiva no percentual de crianças com lesão ocular, apesar de terem realizado tratamento adequado e tolerado bem a medicação prescrita. Em relação ao sistema nervoso, todas as crianças com tomografia de crânio alterada ao nascer mostraram, aos 9 meses, risco ou atraso no DNPM. Aos 12 meses, embora tenha sido observada redução no percentual de crianças em risco de atraso, houve aumento no grupo classificado como portador de atraso no DNPM.

O surto de toxoplasmose ocorrido em 2018 em Santa Maria – RS é considerado, na atualidade, o maior surto mundial da doença pelos órgãos responsáveis de vigilância em saúde (SECRETARIA DE MUNICÍPIO DE SAÚDE DE SANTA MARIA, 2019; MINUZZI, PORTELLA, 2020). As secretarias estadual e municipal de saúde consideraram a duração do surto de março a novembro de 2018, com 931 casos notificados, dos quais 143 eram gestantes e 20 crianças com toxoplasmose congênita, que foram acompanhadas na presente coorte (SECRETARIA DE MUNICÍPIO DE SAÚDE DE SANTA MARIA, 2019; GOVERNO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL, 2019). Anteriormente, o maior surto notificado no mundo era o ocorrido em 2002, em Santa Isabel do Ivaí – PR, com 426 casos, dos quais 6 eram doença congênita, ou seja, de magnitude muito menor do que o ocorrido em Santa Maria - RS. O surto de 2002 teve como fonte de contaminação a água (ALMEIDA, 2011). Ainda não há confirmação dos gestores de saúde pública sobre a fonte de contaminação do surto de Santa Maria – RS, entretanto estudo atual sugere que contaminação estava ligada a rede de abastecimento de água (MINUZZI, FERNANDES, 2020).

O presente estudo demonstrou que o principal fator de risco para infecção materna foi consumo de água não fervida e não filtrada, apesar da

baixa taxa de relatos em prontuários sobre fatores de exposição (50% das gestantes não possuíam dados de exposição informados). Em média, sintomas de infecção aguda foram identificados no 3º trimestre.

Dois estudos também realizados durante surto em Santa Maria – RS isolaram *T. gondii* em tecido placentário de puérperas (PINTO-FERREIRA, 2020; MINUZZI, PORTELLA, 2020). A publicação de Minuzzi e Portella (2020) avaliou placentas de duas puérperas que realizaram tratamento para toxoplasmose no terceiro trimestre gestacional, o que sugere que o tratamento não impediu a transmissão via transplacentária e por conseguinte, a infecção fetal. O mesmo estudo também evidenciou que genótipo de *T. gondii* encontrado nessas amostras foi caracterizado como atípico e relacionado a mais formas graves de toxoplasmose.

A avaliação auditiva utilizada na presente análise foi a triagem auditiva neonatal (TAN), realizada nos recém-nascidos pelo método de Emissões Otoacústicas Evocadas. Todos os recém-nascidos que tinham relato de triagem auditiva neonatal em prontuário apresentavam resultado normal, indicando que não havia perda auditiva naquele momento.

Ferreira et al. (2020) investigou o efeito da toxoplasmose congênita na audição de 11 dos 20 lactentes com toxoplasmose congênita provenientes do mesmo surto através de estudo comparativo com 12 lactentes hígidos, ambos os grupos entre 29 e 90 dias de vida e com TAN normal. Foi realizado teste de Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE), também chamado de Frequency-Following Response (FFR) e observado que os lactentes com toxoplasmose congênita apresentavam alteração na resposta neurofisiológica da audição quando comparado com grupo hígido. Em concordância, estudo de Fontes et al (2018) mostrou que crianças entre 1 e 3 meses com toxoplasmose congênita são cinco vezes mais propícias a alteração auditiva quando avaliadas por PEATE. Esses achados demonstram a importância de prosseguir investigação auditiva nesse grupo, mesmo com TAN normal.

Os recém-nascidos do presente estudo foram, em média, a termo e com peso adequado para idade gestacional ao nascimento. Entretanto, tiveram alto índice de comorbidades associadas à toxoplasmose congênita (75% dos

casos). A taxa de internação em UTI neonatal (20%) foi o dobro do índice de prematuridade (10%). Isso sugere que as internações em UTI neonatal podem ter sido em decorrência de comorbidades associadas além da prematuridade, como icterícia colestática e convulsões.

Sáfadi (2003) realizou acompanhamento de 43 crianças com toxoplasmose congênita e relatou baixa incidência de baixo peso ao nascer (16%), sem prematuridade descrita na amostra, com até 90% de apresentação subclínica.

No presente estudo, o exame IgM foi reagente em 35% dos casos ao nascimento. A presença desta classe de imunoglobulina no RN menor que seis meses de idade confirma a toxoplasmose congênita, já que elas não ultrapassam a barreira placentária (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Aos 12 meses, 90% dos lactentes tinham IgM não reagente, o que corrobora com a literatura, já que o pico de IgM ocorre em torno de um mês após a infecção, com declínio posterior, até se tornar indetectável em seis a nove meses (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020). Também foi observado IgG reagente em 70% das crianças, ao nascimento, e em 85% delas, aos 12 meses. É esperado que o IgG se mantenha reagente mesmo após a infecção aguda. Porém, em crianças que receberam tratamento, a soronegativação do IgG só deve ser considerada definitiva após dois meses da suspensão das medicações e, portanto, deve ser coletado novo exame aos 14 meses, caso o IgG seja negativo aos 12 meses (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Isso justifica o fato de que 15% dos lactentes apresentavam IgG não reagente aos 12 meses, visto que ainda estavam em tratamento.

A neutropenia é o principal efeito adverso ao tratamento, causada por mielotoxicidade pelo uso de pirimetamina e sulfadiazina e tende a ser controlado com uso concomitante de ácido fólico. O alto índice de neutropenia encontrado em nosso estudo (80% dos lactentes apresentaram em algum momento do tratamento) é maior do que o citado em literatura. Capobiango et al (2014) relatou 55,2% de efeitos colaterais ao tratamento em sua amostra, sendo que desses, 44,8% eram neutropenia. Neutropenia também foi o principal efeito adverso relatado em coorte realizada nos Estados

Unidos entre 1981 e 2004, encontrado em até 43% dos 120 pacientes (MCLEOD, 2006). Nenhum paciente apresentou manutenção de mielotoxicidade ao término do tratamento, o que demonstra sua relação com o uso das medicações e caráter transitório (MCLEOD, 2006). O tratamento padrão tende a ser bem tolerado, com vômitos em alguns pacientes. Não encontramos associação significativa entre baixa tolerância ao tratamento e maior índice de alteração oculares e do desenvolvimento neuropsicomotor.

A investigação de alterações de sistema nervoso central é fundamental no diagnóstico de toxoplasmose congênita. Coorte de Capobianco et al (2014) encontrou microcefalia em 6,9% das crianças com toxoplasmose congênita no 1º mês de vida e 67,7% dos lactentes com a doença foram submetidos a punção lombar, dos quais 9,5% apresentaram proteína > 1 g/dl no líquido. No mesmo estudo, 52,6% apresentavam calcificações cerebrais (CAPOBIANGO, 2006). Os dados encontrados em nossa coorte foram semelhantes, com microcefalia em 10% durante o seguimento e alterações sugestivas de neurotoxoplasmose em 5% dos exames de líquido realizados e 45% das TCs de crânio, sendo calcificação cerebral o principal achado. A punção lombar não é indicada em todos os pacientes, visto que é um procedimento invasivo. Deve ser realizada geralmente em casos com alterações neurológicas clínicas ou de imagem sugestivas de neurotoxoplasmose (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Por esse motivo, o procedimento não foi indicado em 20% dos lactentes de nosso estudo e 32,3% dos de Capobianco et al (2014).

Sáfadi et al (2003) encontrou maior taxa de alterações em TC de crânio, com calcificações cerebrais em 77% dos pacientes acompanhados. Da sua amostra, 51% desenvolveram manifestações neurológicas e a mais frequente foi atraso do DNPM, em acompanhamento realizado por 5 anos. É importante observar que nesse estudo o achado de calcificações cerebrais não estava associado com maior incidência de sequelas neurológicas entre as crianças (SÁFADI, 2003). Em nossa coorte, observamos 10% atraso do DNPM aos 12 meses e 30% com risco de atraso nessa idade, segundo escala motora infantil de Alberta. Nossos índices de atraso de desenvolvimento são menores que o citado por Sáfadi et. al (2003), porém o tempo de acompanhamento também foi menor, o que reitera a importância do acompanhamento a longo prazo. O

atraso no DNPM aos 12 meses apresentou tendência a associação com alterações de TC crânio, como calcificações cerebrais ( $p = 0,051$ ) e tendência a associação com microcefalia ( $p = 0,064$ ), porém sem valores significativos estatisticamente. Maldonado e Read (2017) descreveram melhor desfecho neurológico a longo prazo em crianças que realizaram tratamento para toxoplasmose congênita nos primeiros 12 meses de vida, o que reforça a importância do tratamento, apesar de seus possíveis efeitos adversos.

Estudos realizados nos EUA relatam maiores índices de calcificações cerebrais em TC de crânio de pacientes com toxoplasmose congênita, quando comparados a outros países. Mcleoid (2006) encontrou 85% de calcificações intracranianas em estudo realizado por 23 anos e Olariu et al (2011), 80% de calcificações intracranianas em estudo realizado por 15 anos. Isso pode ser explicado pelo baixo índice de suspeição da doença em pacientes assintomáticos e não ser realizado triagem materna para toxoplasmose nesse país, o que impossibilita o tratamento anteparto e leva ao diagnóstico apenas de pacientes sintomáticos, com maior grau de acometimento (MALDONADO, READ, 2017). Revisão sistemática que incluiu estudos europeus e da América Latina realizado pelo grupo SYROCOT (Systematic Review in Congenital Toxoplasmosis) observou que 13% das crianças infectadas na Europa desenvolveram lesões neurológicas diagnosticadas durante o primeiro ano de vida versus 53% no Brasil e Colômbia (THIÉBAUT, 2007). Tal achado pode ser explicado pela ampla triagem para toxoplasmose gestacional na Europa e consequente tratamento materno-fetal mais precoce. Comparativamente, nosso estudo apresentou índices de calcificações cerebrais em TC crânio de 45%, compatíveis com os estudos brasileiros. No Brasil, é realizada triagem materna durante consultas de pré-natal e iniciado tratamento materno-fetal assim que o diagnóstico de toxoplasmose gestacional é confirmado, o que pode ter contribuído para o menor acometimento neurológico dos lactentes em comparação aos estudos norte-americanos. Entretanto, ainda é necessário ampliar a triagem e tratamento maternos para alcançar menores taxas de lesão neurológica em crianças infectadas, como as encontradas na Europa.

O acometimento ocular é uma das principais alterações causadas pela toxoplasmose congênita, exigindo alto grau de suspeita clínica e

acompanhamento oftalmológico seriado. Coorte de Capobianco et al (2014) descreveu que 96,5% dos lactentes com toxoplasmose congênita apresentavam alterações oculares no primeiro mês de vida, das quais coriorretinite foi a mais comum, encontrada em 55,2%. Sáfadi et al (2003) relatou coriorretinite em 95% dos casos acompanhados ao longo de 5 anos, mesmo em crianças que realizaram tratamento adequado no primeiro ano de vida, com reativação de lesões cicatriciais em 12% dos casos. Isso demonstra que o tratamento correto da toxoplasmose congênita não impede a reativação de lesões oculares e reforça a necessidade de manter o seguimento oftalmológico a longo prazo. Em nossa coorte encontramos lesões oculares em 35% dos pacientes logo após o nascimento. A avaliação precoce foi possível visto que todos os lactentes com suspeita de toxoplasmose congênita realizavam avaliação oftalmológica nos primeiros dias de vida, antes de receber alta hospitalar. Mesmo com tratamento iniciado precocemente e com boa aderência descrita em nossa população (90%), houve aumento significativo de lesões oculares durante o seguimento, chegando a 70% aos 12 meses. Coriorretinite foi a lesão mais encontrada tanto ao nascimento quanto no acompanhamento. Todos os lactentes que apresentavam coriorretinite ativa ao nascimento tiveram lesão cicatricial no seguimento, sem lesões ativas naquele momento, porém isso não exclui chance de reativação posterior. Não encontramos associação entre tolerância ao tratamento e menor grau de lesões oculares ( $p = 0,11$ ).

Estudo norte-americano descreveu que 31% das crianças que receberam tratamento adequado no primeiro ano de vida desenvolveram nova lesão de coriorretinite no acompanhamento a longo prazo (MALDONADO, READ, 2017). Apesar de não impedir a reativação, a taxa foi significativamente maior em crianças que não receberam o tratamento por apresentarem diagnóstico tardio, chegando a 72% de reativação de lesões oculares quando não tratados (MALDONADO, READ, 2017). Mcleod et. al (2006) encontrou doença ocular recorrente em 9% das crianças sem doença neurológica grave que realizaram tratamento até os 12 meses e em 36% das crianças com dano neurológico moderado a grave, o que sugere associação entre maior gravidade

das lesões neurológicas e oculares da toxoplasmose congênita de forma global.

Estudo francês relatou apenas 26% de coriorretinite no seguimento de 5 anos das crianças com toxoplasmose congênita (BEBÉRRÍ, 2010). Coortes europeias participantes do estudo internacional SYROCOT, encontraram risco médio de 14% de doença ocular diagnosticada no primeiro ano de vida (THIÉBAUT, 2007). Esses dados mostram menores índices de acometimento ocular por toxoplasmose congênita encontrados em estudos europeus, quando comparados com estudos brasileiros e norte-americanos já citados. Tal achado demonstra que o tratamento gestacional precoce pode diminuir também a gravidade da doença ocular dos lactentes (MALDONADO, READ, 2017).

Quanto ao acompanhamento multidisciplinar para estimular o DNPM, no presente estudo, 75% dos lactentes que realizavam esse acompanhamento apresentavam risco ou atraso do DNPM aos 12 meses ( $p = 0,059$ ). Apesar deste resultado, sabe-se que seria importante realizar acompanhamento multidisciplinar para estimular o desenvolvimento em todos os pacientes com toxoplasmose congênita, visto que apresentam risco de atraso de DNPM mesmo sem lesões neurológicas evidentes, como já citado. Entretanto, em nosso meio há dificuldade de acesso a esses serviços por crianças que ainda não apresentem confirmação de atraso ou lesões neurológicas graves, visto que os serviços possuem alta demanda, ou ainda pela perda de seguimento dos pacientes.

## 8. CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo permitem concluir que, no grupo avaliado, a toxoplasmose congênita teve impacto importante, uma vez que mais da metade das crianças estudadas mostraram envolvimento ocular e neurológico, decorrente da infecção congênita.

Em relação ao sistema nervoso, praticamente metade das crianças estudadas tinha alteração na tomografia de crânio, ao nascimento, apesar do perímetro cefálico estar dentro da normalidade, em quase todas. Embora o perímetro tenha crescido adequadamente durante o seguimento, todos os lactentes com tomografia de crânio alterada ao nascer apresentavam risco ou atraso no DNPM, aos 9 meses. Já aos 12 meses, houve redução no percentual de crianças em risco de atraso, mas em contrapartida, observou-se aumento no grupo portador de atraso no DNPM.

Da mesma forma, um percentual significativo de crianças já apresentava lesão ocular ao nascer, havendo progressão expressiva neste percentual, durante o seguimento. Apesar de não impedir a reativação de lesões oculares, é descrito que o tratamento adequado, no primeiro ano de vida, pode reduzir seus índices e melhorar também o desfecho neurológico. No presente estudo, a quase totalidade das crianças recebeu tratamento adequado, com boa tolerância às medicações prescritas, no entanto, não foi possível observar impacto positivo principalmente sobre as lesões oculares. Em outras palavras, não foi possível observar associação significativa entre baixa tolerância ao tratamento e maior índice de alteração ocular e no DNPM, embora o número de crianças que não toleraram as medicações tenha sido muito pequeno, o que pode ter prejudicado tal análise.

## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de algumas publicações já descreverem características específicas do surto de toxoplasmose em 2018 em Santa Maria -RS, como infecção placentária e fonte de transmissão, o nosso estudo é importante para avaliar a população pediátrica com doença congênita proveniente desse surto. Dessa forma, o estudo auxilia no conhecimento das características dessa população, já que é o maior surto descrito no mundo até o momento e conseqüentemente, o com mais lactentes acometidos. A partir dos dados obtidos em nosso estudo, será possível ampliar os níveis de evidência quanto às sequelas da toxoplasmose congênita e quanto ao impacto do surto de em Santa Maria –RS.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, M. J. de et al. **Aspectos sociopolíticos da epidemia de toxoplasmose em Santa Isabel do Ivaí (PR)**. *Ciência saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 16, supl. 1, p. 1363-1373, 2011.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on the control of infectious diseases. **Red book: atlas de doenças infecciosas em pediatria**. 3.ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. Capítulo 138: Infecções por *Toxoplasma gondii*. 2018.

BERRÉBI A, et al. **Long-term outcome of children with congenital toxoplasmosis**, *American journal of obstetrics and gynecology*, v. 203, n. 6, p. 552. e1-552. e6, 2010.

BOWIE W.R. et. al. **Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water**. *The Lancet* v. 350, n. 9072, p. 173-177, 1997.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de Notificação e Investigação: Toxoplasmose gestacional e congênita** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. Ministério da saúde. **Portaria n. 2472, de 31 de agosto de 2010**. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt2472\\_31\\_08\\_2010.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt2472_31_08_2010.html)>

BRASIL. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Aprova normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Conselho Nacional de Saúde. Brasília: Diário Oficial da União, 2013.

BRITO, C. M. L. et al. **Desenvolvimento neuropsicomotor: o teste de Denver na triagem dos atrasos cognitivos e neuromotores de pré-escolares**. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 27, n. 7, p. 1403-1414, 2011.

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

CAPOBIANGO J. et al. **Toxoplasmose adquirida na gestação e toxoplasmose congênita: uma abordagem prática na notificação da doença**. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 25, p. 187-194, 2016.

DESMONTS G., COUVREUR J. **Congenital toxoplasmosis: A prospective study of 378 pregnancies**. *The New England journal of medicine*, v. 290, n. 20, p. 1110-1116, 1974.

DRACHLER, M. L., MARSHALL, T., CARVALHO-LEITE J.C. **A continuous-scale measure of child development for population-based epidemiological surveys: a preliminary study using Item Response Theory for the Denver Test.** Paediatric and Perinatal Epidemiology, v. 21, n. 2, p. 138-153, 2007.

FERREIRA, L. et al. **Effect of congenital toxoplasmosis on the encoding of speech in infants.** International journal of pediatric otorhinolaryngology, v. 129, p. 109767, 2020.

FONTES, A. A. et al. **Study of brainstem auditory evoked potentials in early diagnosis of congenital toxoplasmosis,** Brazilian journal of otorhinolaryngology, v. 85, n. 4, p. 447-455, 2019.

GONTIJO M. S, CLARE M. V., DE CASTRO A. M. **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, v. 10, n. 11, p. e0141700, 2015.

GOVERNO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL. Secretaria de saúde. **Relatório Anual de Gestão de 2018.** Publicado em abril 2019. Disponível em: <<https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/carga20190456/05175636-rag-2018-ses-rs-final.pdf>>

GUARALDO L., et al. **Ocular toxoplasmosis: adverse reactions to treatment in a Brazilian cohort.,** Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 112, n. 4, p. 188-192. 2018

KAYE A. **Toxoplasmosis: diagnosis, treatment, and prevention in congenitally exposed infants.** Journal of Pediatric Health Care, v. 25, n. 6, p. 355-364, 2011.

MALDONADO YA, READ JS, Aap Committee on infectious diseases. **Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States.** Pediatrics, v. 139, n. 2, 2017.

MCLEOD R., et al. **Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: the National Collaborative Chicago - Based, Congenital Toxoplasmosis Study.** Clinical Infectious Diseases, v. 42, n. 10, p. 1383-1394, 2006.

MEDRONHO R. A. et al. **Epidemiologia.** 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2009.

MINUZZI, C. E., FERNANDES F. D. et al. **Contaminated water confirmed as source of infection by bioassay in an outbreak of toxoplasmosis in South Brazil.** Transboundary and Emerging Diseases, 2020.

MINUZZI C. E., PORTELLA L. P. et al. **Isolation and molecular characterization of Toxoplasma gondii from placental tissues of pregnant**

women who received toxoplasmosis treatment during an outbreak in southern Brazil. PLoS ONE v.15(1). 2020.

OLARIU T. R., et al. **Severe congenital toxoplasmosis in the United States: clinical and serologic findings in untreated infants.** The Pediatric Infectious Disease Journal, v. 30(12), p.1056–1061. 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). 2006. **Curvas de circunferência da cabeça por idade.** Disponível em: <[http://www.who.int/childgrowth/standards/hc\\_for\\_age/en/](http://www.who.int/childgrowth/standards/hc_for_age/en/)>

PATEL D.V., HOLFELS E.M., VOGEL N.P., et al. **Resolution of intracranial calcifications in infants with treated congenital toxoplasmosis.** Radiology. v. 199, p. 433-440, 1996.

PINTO-FERREIRA, F. et al. **Isolation, genetic and immunohistochemical identification of Toxoplasma gondii from human placenta in a large toxoplasmosis outbreak in southern Brazil, 2018.** Infection, Genetics and Evolution, v. 85, p. 104589, 2020.

SACCANI, R. VALENTINI, N. C. PEREIRA, K. R. G. **New Brazilian developmental curves and reference values for the Alberta infant motor Scale.** Infant Behavior & Development. v. 45, p. 38–46, 2016

SACCANI, R., VALENTINI, N. C. **Reference curves for the Brazilian Alberta Infant Motor Scale: percentiles for clinical description and follow-up over time.** Jornal de Pediatria. v. 88, n.1, p.40–47, 2012.

SACCANI, R. **Validação da Alberta Infant Motor Scale para aplicação no Brasil: Análise do desenvolvimento motor e fatores de risco para atraso em crianças de 0 a 18 meses.** (Mestrado em Ciências do Movimento Humano) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2009.

SÁFADI, M. A. P. et al. **Clinical Presentation and Follow Up of Children With Congenital Toxoplasmosis in Brazil.** The Brazilian Journal of Infectious Diseases. v. 7, n. 5, p. 325-331, 2003.

SECRETARIA DE MUNICÍPIO DE SAÚDE DE SANTA MARIA. Estado do Rio Grande do Sul. Prefeitura Municipal de Santa Maria. **Relatório de gestão anual 2018.** Publicado em março 2019. Disponível em: <<https://www.santamaria.rs.gov.br>>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Toxoplasmose congênita.** Departamento Científico de Neonatologia (2019-2021) Nº 6, julho de 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Tratado de Pediatria.** 4 ed. Barueri, SP. Manole. Capítulo 23: toxoplasmose. 2017.

THIÉBAUT R. et. Al. **SYROCOT. Efectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a metaanalysis of individual patients data.** The Lancet. v. 369, n. 9556, p. 115-122. 2007.

WILSON C.B., et al. **Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital Toxoplasma infection.** Pediatrics. v. 66, p. 767-774, 1980.

## **Apêndice I- Ficha de dados secundários da criança com toxoplasmose congênita**

1. Escala de Apgar:
2. Peso e idade gestacional ao nascer, adequação do crescimento intrauterino:
3. Internação em UTI neonatal e tempo:
4. Internação em enfermaria e tempo:
5. Comorbidades da criança:
6. Perímetro cefálico:
7. Fundos de Olho:
8. Líquor:
9. Ultrassom Transfontanelar:
10. Tomografia Computadorizada de crânio:
11. Sorologias:
12. Tratamento realizado:
13. Tempo de vida ao iniciar tratamento:
14. Tolerância e toxicidade:
15. Uso de esquemas alternativos:

**Apêndice II - Ficha de dados secundários maternos**

1. Dados demográficos:
  
2. Hábitos de risco:
  - ( ) Contato com gato
  - ( ) Contato com terra
  - ( ) Contato com areia
  - ( ) Beber água não fervida e não filtrada
  - ( ) Comer carne ou vegetais crus
  
3. Condições de moradia:
  - ( ) Saneamento básico
  - ( ) Água de rede
  - ( ) Água de poço artesiano
  
4. Procedência
  - ( ) Santa Maria
  - ( ) Outra cidade – qual:
  
5. Localidade
  - ( ) Urbana
  - ( ) Rural
  
6. Endereço e bairro:
  
7. Fonte de consumo de água e verduras:
  
8. Sintomas no momento da infecção
  - ( ) Febre
  - ( ) Exantema
  - ( ) Mialgia
  - ( ) Cefaleia
  - ( ) Adenomegalia
  - ( ) Assintomático
  
9. Idade gestacional no diagnóstico da infecção por toxoplasma:
  
10. Sorologias:
  
11. Tratamento:

### **Apêndice III - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

**Título do estudo:** Toxoplasmose congênita: seguimento de pacientes provenientes de surto na cidade de Santa Maria - RS

**Pesquisador responsável:** Maria Clara da Silva Valadão e Angela Regina Maciel Weinmann

**Instituição/Departamento:** UFSM – Centro de Ciências da Saúde e HUSM – Hospital Universitário de Santa Maria

**Telefone e endereço postal completo:** (55) 3220-8206. Faixa de Camobi, Km 09 - Campus Universitário, prédio 26 – Centro de Ciências da Saúde, sala 1435, CEP 97105-900 - Santa Maria - RS.

**Local da coleta de dados:** Ambulatório de infectologia pediátrica do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM)

Nós, Maria Clara da Silva Valadão e Angela Regina Maciel Weinmann, responsáveis pela pesquisa Toxoplasmose congênita: seguimento de pacientes um ano após surto em Santa Maria – RS, o convidamos a participar como voluntário deste estudo.

Esta pesquisa pretende realizar seguimento ambulatorial de crianças com toxoplasmose congênita diagnosticadas em 2018 e avaliar lesões oculares com 1 ano de idade e alterações no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) com 9, 12 e 15 meses de idade. Acreditamos que a pesquisa seja importante, pois é a partir do acompanhamento dos pacientes com toxoplasmose congênita que poderão ser identificadas alterações a longo prazo, além de que ainda não há dados em literatura sobre o surto de toxoplasmose em Santa Maria, RS nem do acompanhamento dos pacientes acometidos.

Para sua realização, o estudo será desenvolvido em duas etapas: Na primeira fase serão coletados dados secundários de prontuários referentes à infecção materna e à infecção da criança. A segunda fase é composta pela avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) aos 9, 12 e 15 meses e reavaliação oftalmológica com 1 ano de idade.

As avaliações realizadas no estudo são consideradas de risco mínimo à integridade física e emocional dos participantes. Algum desconforto emocional poderá ocorrer em virtude dos testes a serem realizados. Caso os participantes ou seus responsáveis legais se sintam desconfortáveis ou constrangidos em virtude da coleta, podem desistir de participar do estudo seja qual for o momento.

Os benefícios imediatos que esperamos como estudo são: identificar

alterações oftalmológicas e do desenvolvimento neuropsicomotor precocemente, para que as condutas pertinentes sejam adotadas. Também há benefícios futuros para a população exposta à toxoplasmose congênita, pela produção de conhecimento científico e implementação das rotinas no ambulatório.

Durante todo o período da pesquisa você terá a possibilidade de tirar qualquer dúvida ou pedir qualquer outro esclarecimento. Para isso, entre em contato com algum dos pesquisadores ou com o Comitê de Ética em Pesquisa. Você tem garantida a possibilidade de não aceitar participar ou de retirar sua permissão a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo pela sua decisão. Você não terá despesas com a participação.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e poderão ser divulgadas apenas em eventos científicos ou publicações, sem a identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação.

### **Autorização**

Eu, ....., após a leitura ou a escuta da leitura deste documento e ter tido a oportunidade de conversar com o pesquisador responsável, para esclarecer todas as minhas dúvidas, estou suficientemente informado, ficando claro que minha participação é voluntária e que posso retirar este consentimento a qualquer momento sem penalidades ou perda de qualquer benefício. Estou ciente também dos objetivos da pesquisa, dos procedimentos aos quais serei submetido, dos possíveis danos ou riscos deles provenientes e da garantia de confidencialidade. Diante do exposto e de espontânea vontade, expresso minha concordância em participar deste estudo e assino este termo em duas vias, uma das quais foi-me entregue.

Assinatura do voluntário

Assinatura do responsável pela obtenção do TCLE

Santa Maria, / /

## Apêndice IV - Termo de Confidencialidade

**Título do projeto:** Toxoplasmose congênita: seguimento de pacientes provenientes de surto na cidade de Santa Maria - RS

**Pesquisador responsável:** Maria Clara da Silva Valadão

**Autora:** Júlia Danezi Piccini. Telefone para contato (55) 991614868

**Instituição:** UFSM – Centro de Ciências da Saúde e HUSM – Hospital Universitário de Santa Maria

**Telefone para contato:** (55) 3220-8206 – Mestrado Profissional em Ciências da Saúde UFSM

**Local da coleta de dados:** Ambulatório de infectologia pediátrica do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM)

Os responsáveis pelo presente projeto se comprometem a preservar a confidencialidade dos dados dos participantes envolvidos no trabalho, que serão coletados por meio de dados secundários de prontuários e avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor e oftalmológica das crianças com toxoplasmose congênita, em acompanhamento no ambulatório de infectologia pediátrica no Hospital Universitário de Santa Maria após surto de toxoplasmose em Santa Maria em 2018.

Informam, ainda, que estas informações serão utilizadas, única e exclusivamente, no decorrer da execução do presente projeto e que as mesmas somente serão divulgadas de forma anônima, bem como serão mantidas no seguinte local: UFSM, Avenida Roraima, 1000, prédio 26 (Centro de Ciências da Saúde), Departamento de Pediatria, sala 1319, 97105-970 - Santa Maria – RS, por um período de cinco anos, sob a responsabilidade de Angela Regina Maciel Weinmann e Maria Clara da Silva Valadão. Após este período os dados serão destruídos.

Este projeto de pesquisa foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSM em ....../....., com o número de registro Caae .....

Santa Maria, 26 de fevereiro de 2019

.....

Assinatura do pesquisador responsável

## Anexo I – Escala de Denver II para avaliação do DNPM

**Denver II** Examinador: \_\_\_\_\_ Nome: \_\_\_\_\_  
 Data: / / Data Nasc.: / /  
 I.D. No.: \_\_\_\_\_

MESES 2 6 9 12 15 18 24 3 4 5 6 ANOS

Percentual de aprovação da criança  
 25 50 75 90

ITEM DE TESTE

**PESSAL-SOCIAL**

**MOTOR FINO-ADAPTATIVO**

**LINGUAGEM**

**MOTOR-GROSEIRO**

**Comportamento durante o teste**  
 (Verificação para o 1º, 2º e 3º testes)

Típico	1	2	3
Sim			
Não			
<b>Cooperativo</b>			
Sempre			
Geralmente			
Raramente			
<b>Interesse sons ambientais</b>			
Alerta			
Pouco interessado			
Desinteressado			
<b>Timidez / receio</b>			
Ausente			
Aemno			
Extremo			
<b>Atenção</b>			
Apropriada			
Pouco distraído			
Muito distraído			

MESES 2 4 6 9 12 15 18 24 3 ANOS 4 5 6

Tradução: Profª Dra. Márcia R. M. Pedromônico / Eliane Lopes Bragatto / Renata Strobilius

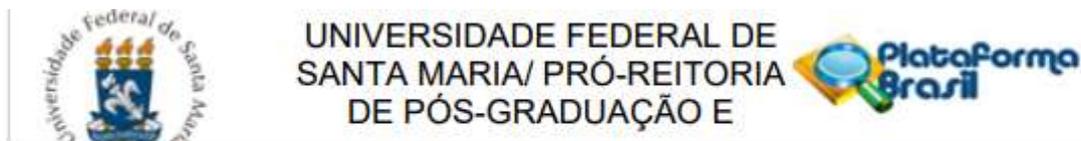
©1998, 1999 W.K. Frankenburg and J. B. Dodge © 1978 W.K. Frankenburg

## Anexo II – Escala motora infantil de Alberta - Exemplos de posições avaliadas

<b>Posição em Prono</b>		
<b>Peso</b>	Mãos e joelhos	
<b>Postura</b>	Pernas flexionadas, abduzidas e rodadas externamente. Lordose lombar	
<b>Movimento Antigravitacional</b>	Posição mantida, pode balancear para frente ou para trás ou diagonalmente. Pode impulsionar-se para frente. Para passar esse item a criança não pode se balancear	
<b>Posição em Supino</b>		
<b>Peso</b>	Em um lado do corpo	
<b>Postura</b>	Levanta a cabeça, alongamento do tronco na troca de peso, ombros e pelve não estão alinhados	
<b>Movimento Antigravitacional</b>	Endireitamento da cabeça lateralmente, movimentos dissociados das pernas, rolamento iniciado pela cabeça, ombros ou quadril e há rotação de tronco.	
<b>Posição em Sentado</b>		
<b>Peso</b>	Nádegas, pernas e mãos	
<b>Postura</b>	Levanta a cabeça, coluna lombar arredondado, coluna torácica estendida, braço estendido, quadril flexionado, rodado externamente e abduzido, joelhos fletidos	
<b>Movimento Antigravitacional</b>	Movimentos livres da cabeça com os do tronco, apoio na extensão dos braços e não pode mover da posição	
<b>Posição em Pé</b>		
<b>Peso</b>	Pés	
<b>Postura</b>	Cabeça na linha média, quadril na linha com os ombros e quadril abduzido e rodado externamente	
<b>Movimento Antigravitacional</b>	Controle do tronco ativamente, movimentos variáveis das pernas, pode subir e descer, levantar uma perna ou hiperestender os joelhos. Para passar esse item, a criança deve manter o calcâneo abaixo em algum momento da observação e demonstrar movimentos das pernas espontâneos	

\*De um total de 58 posturas descritas por Piper e Darrah (1994).

## Anexo III - Parecer Cosubstanciado CEP



### PARECER COSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** TOXOPLASMOSE CONGÊNITA: SEGUIMENTO DE PACIENTES PROVENIENTES DE SURTO NA CIDADE DE SANTA MARIA - RS

**Pesquisador:** MARIA CLARA DA SILVA VALADÃO

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 09934319.0.0000.5346

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.254.507

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo longitudinal analítico, de coorte prospectiva, envolvendo 20 lactentes diagnosticados com toxoplasmose congênita durante o ano o surto que ocorreu no ano de 2018 em Santa Maria - RS, em seguimento no ambulatório de infectologia pediátrica do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) e em consultório de infectologia pediátrica privado.

O estudo se justifica uma vez que é de fundamental importância realizar seguimento dos pacientes provenientes do surto para maior conhecimento dos desfechos nesta população e caracterizar o surgimento de alterações oculares e de sistema nervoso central ao longo do acompanhamento, sendo também importante associar as alterações oculares e no sistema nervoso central com a tolerância e adesão ao tratamento.

A pesquisa proposta constará de duas etapas. A primeira, retrospectiva, consistirá na obtenção das variáveis referentes ao período neonatal e ao seguimento da criança, e serão obtidas através da consulta aos prontuários dos participantes. Dados da mãe: Dados demográficos; hábitos de risco; condições de moradia, procedência, localidade e endereço; fonte de consumo de água e verduras; sintomas na infecção; Idade Gestacional na infecção; sorologias e tratamento.

A segunda etapa, prospectiva, será obtida as informações referentes as variáveis em estudo no momento da reavaliação dos participantes, na idade de 9, 12 e 15 meses de idade. Para a

**Endereço:** Av. Roraima, 1000 - prédio da Reitoria - 2º andar  
**Bairro:** Camobi **CEP:** 97.105-970  
**UF:** RS **Município:** SANTA MARIA  
**Telefone:** (55)3220-9362 **E-mail:** cep.ufsm@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.254.507

avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor será utilizada a escala de Denver II e a escala motora infantil de Alberta além de avaliação oftalmológica nesse período. Ambas as escala citadas são padronizadas e validadas internacionalmente, com tradução validada para uso no Brasil.

Para os lactentes que já tenham completado tais idades no início da execução do projeto, serão coletados dados secundários referentes às avaliações de desenvolvimento neuropsicomotor e oftalmológica nesse período, visto que tais avaliações já são realizadas no acompanhamento ambulatorial. O perfil epidemiológico será traçado a partir de informações contidas nas fichas de notificação compulsória do Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HUSM no período de março de 2018 a março de 2019. Serão extraídos: SAME; Nº Notificação; data de inclusão do caso; última revisão do caso; diagnóstico; classificação; situação; pendências; diagnóstico do bebê; desfecho do caso; data dos exames; laboratório; método; avidez; endereço; bairro; município; PCR; US morfológica; tratamento gestante; data do início do tratamento; data do parto; data início dos sintomas; duração dos sintomas; ocorrência de sintomas (febre, miopia, catarata, linfadenomegalia).

As variáveis serão submetidas a teste de normalidade e, quando quantitativas, serão expressas usando média e desvio padrão, ou mediana e intervalo interquartil, de acordo com sua distribuição. As variáveis qualitativas serão expressas através de frequência e porcentagem. Testes paramétricos e não paramétricos serão utilizados na análise dos dados. Será aceito como significante valor de  $p < 0,05$ .

#### **Objetivo da Pesquisa:**

**GERAL:** avaliar crianças com toxoplasmose congênita nascidas no ano de 2018 provenientes de surto na cidade de Santa Maria, RS.

#### **ESPECÍFICOS:**

- Traçar o perfil epidemiológico dos casos de toxoplasmose aguda gestacional e congênita ocorridos na cidade de Santa Maria – RS, no período de um ano.
- Descrever a frequência de alterações oculares e no sistema nervoso central, ao nascimento, no referido grupo.
- Verificar a presença de alterações oculares e no sistema nervoso central, aos 12 meses de idade, no referido grupo.
- Descrever a evolução ocular das crianças diagnosticadas com coriorretinite ao nascimento.
- Avaliar o desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) aos 9, 12 e 15 meses de idade, e relacionar com alterações no sistema nervoso central.

**Endereço:** Av. Roraima, 1000 - prédio da Reitoria - 2º andar

**Bairro:** Camobi

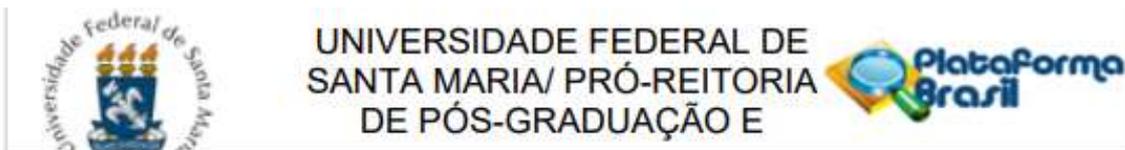
**CEP:** 97.105-970

**UF:** RS

**Município:** SANTA MARIA

**Telefone:** (55)3220-9362

**E-mail:** cep.ufsm@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.254.507

- Comparar grau de tolerância ao tratamento com desfecho neurológico e ocular, no referido grupo.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

RISCOS: algum desconforto emocional poderá ocorrer em virtude dos testes a serem realizados. Caso os participantes ou seus responsáveis legais se sintam desconfortáveis ou constrangidos em virtude da coleta, podem desistir de participar do estudo seja qual for o momento.

BENEFÍCIOS: indiretos através do conhecimento gerado.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

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

Apresenta registro do projeto, autorização institucional, folha de rosto, TCLE, termo de confidencialidade devidamente redigidos e assinados.

**Recomendações:**

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

Sem pendências ou inadequações.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1305636.pdf	19/03/2019 20:05:16		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	19/03/2019 20:04:54	MARIA CLARA DA SILVA VALADÃO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE.doc	19/03/2019 20:04:24	MARIA CLARA DA SILVA VALADÃO	Aceito

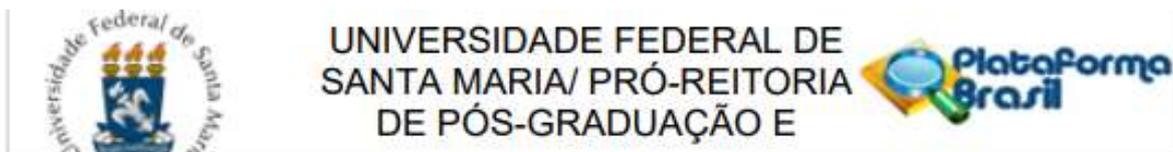
**Endereço:** Av. Roraima, 1000 - prédio da Reitoria - 2º andar

**Bairro:** Camobi **CEP:** 97.105-970

**UF:** RS **Município:** SANTA MARIA

**Telefone:** (55)3220-9362

**E-mail:** cep.ufsm@gmail.com



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA MARIA/ PRÓ-REITORIA  
DE PÓS-GRADUAÇÃO E

Continuação do Parecer: 3.254.507

Justificativa de Ausência	TCLE.doc	19/03/2019 20:04:24	MARIA CLARA DA SILVA VALADÃO	Aceito
Folha de Rosto	FROSTO.pdf	15/03/2019 16:58:53	MARIA CLARA DA SILVA VALADÃO	Aceito
Outros	AUTHUSM.pdf	15/03/2019 16:36:54	MARIA CLARA DA SILVA VALADÃO	Aceito
Outros	Registro.pdf	26/02/2019 15:29:51	MARIA CLARA DA SILVA VALADÃO	Aceito
Outros	confidencialidade.pdf	26/02/2019 15:24:44	MARIA CLARA DA SILVA VALADÃO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SANTA MARIA, 09 de Abril de 2019

---

**Assinado por:**  
**CLAUDEMIR DE QUADROS**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Roraima, 1000 - prédio da Reitoria - 2º andar

**Bairro:** Camobi

**CEP:** 97.105-970

**UF:** RS

**Município:** SANTA MARIA

**Telefone:** (55)3220-9362

**E-mail:** cep.ufsm@gmail.com