



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

VANESSA FRAGA DE ALMEIDA

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS E AVIDEZ DE  
ANTICORPOS IgG ANTI-*TOXOPLASMA GONDII* PARA O  
DIAGNÓSTICO DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA**

---

Londrina  
2022

VANESSA FRAGA DE ALMEIDA

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS E AVIDEZ DE  
ANTICORPOS IgG ANTI-*TOXOPLASMA GONDII* PARA O  
DIAGNÓSTICO DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA**

Dissertação de Mestrado apresentada à  
Universidade Estadual de Londrina - UEL, como  
requisito parcial para a obtenção do título de  
Mestre em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial.

Orientador: Profa. Dra. Jaqueline Dario  
Capobiango

Londrina  
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Almeida, Vanessa Fraga.

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS E AVIDEZ DE ANTICORPOS IgG ANTI-*TOXOPLASMA GONDII* PARA O DIAGNÓSTICO DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA / Vanessa Fraga Almeida. - Londrina, 2022. 55 f.

Orientador: Jaqueline Dario Capobiango.

Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, 2022.

Inclui bibliografia.

1. Toxoplasmose congênita - Tese. I. Dario Capobiango, Jaqueline. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial. III. Título.

CDU 616-092

VANESSA FRAGA DE ALMEIDA

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS E AVIDEZ DE  
ANTICORPOS IgG ANTI-*TOXOPLASMA GONDII* PARA O  
DIAGNÓSTICO DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA**

Dissertação de Mestrado apresentada à  
Universidade Estadual de Londrina - UEL,  
como requisito parcial para a obtenção do  
título de Mestre em Fisiopatologia Clínica e  
Laboratorial.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Orientador  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

Profa. Dra. Jaqueline Dario Capobiango.  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

Prof. Dr. Marcell Alysson Batisti Lozovoy  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

Profa. Dra. Edna Maria Vissoci Reiche  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 25 de fevereiro de 2022.

## **AGRADECIMENTOS**

A Profa. Dra. Jaqueline Dario Capobiango, minha orientadora, que além de me acompanhar durante o árduo desenvolvimento desse trabalho, teve paciência e entendimento sobre todas as dificuldades enfrentadas no caminho e soube com maestria me orientar até o resultado final, meu mais sincero agradecimento.

Aos Professores da banca, sou grata pela disponibilidade e parceria na leitura deste trabalho e pelas sugestões de tão incrível valia para meu crescimento como profissional e conclusão desse ciclo.

Aos professores que contribuíram para todo o meu aprendizado durante o período das aulas, que foram sempre tão compreensivos e disponíveis para nosso aprimoramento tanto como seres humanos e como profissionais.

A minha família pelo apoio durante todo o processo, que envolveu estresse, alegrias e aprendizados, serei sempre grata por cada palavra de incentivo e cuidado durante a realização do trabalho.

ALMEIDA, Vanessa Fraga; CAPOBIANGO, Jaqueline Dario. **AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS E AVIDEZ DE ANTICORPOS IgG ANTI-TOXOPLASMA GONDII PARA O DIAGNÓSTICO DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA.** 2022. 55 folhas. Dissertação de Mestrado no Programa em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

## RESUMO

**Introdução:** A infecção congênita por *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) apresenta elevada incidência em várias regiões do Brasil. A maioria das crianças infectadas é assintomática no período neonatal e o diagnóstico é realizado com a detecção de anticorpos IgG anti-*T. gondii* após os 12 meses de idade, pois a IgM anti-*T. gondii* apresenta baixa sensibilidade e a reação em cadeia de polimerase ainda não está disponível em muitos serviços. Portanto, a comparação dos valores de IgG anti-*T. gondii* entre mãe e criança e outras metodologias, como a relação entre os níveis de IgG anti-*T. gondii* nas amostras da mãe e as crianças e o teste de avides de IgG, podem auxiliar na definição do diagnóstico de toxoplasmose congênita e início do tratamento mais precoce das crianças infectadas. **Materiais e métodos:** Em um estudo caso controle, foram analisados 20 pares mãe-criança, cujas mães apresentaram diagnóstico de toxoplasmose adquirida na gestação. A pesquisa de anticorpos IgG e IgM anti-*T. gondii* por quimioluminescência e o teste de avides de IgG foram realizados nas amostras coletadas de forma simultânea das crianças e de suas mães, nos primeiros dois meses de vida. Os dados foram analisados no programa *Graph Pad Prism 9* e as associações foram analisadas com o teste exato de Fisher. **Resultados:** Do total de pares, o teste de avides de IgG foi realizado em cinco pares mãe-criança, cujas crianças eram sabidamente infectadas pelo *T. gondii* e em 15 pares, cujas crianças não eram infectadas (controles). Todos os pacientes com toxoplasmose congênita e 80% dos controles apresentaram IgG com avides fraca. O teste apresentou sensibilidade de 29,41% [Intervalo de Confiança (IC) 95% 13,28 - 53,13], especificidade de 100% (IC 95% 43,85 - 100,00), valor preditivo positivo de 100% (IC 95% 56,55 - 100,00) e valor preditivo negativo de 20% (IC 95% 7,05 - 45,19). Os valores do índice de avides das crianças infectadas foram próximos aos valores das suas respectivas mães, pois a relação menor do que 2,0 entre os índices de avides da mãe e da criança foi 2,7 vezes mais frequente nas infectadas em comparação com as não infectadas [ $p= 0,6126$  (IC 95% 0,2545 - 37,40)]. Para a avaliação da relação dos valores de IgG anti-*T. gondii* foram analisados sete pares mãe-criança, cujas

crianças eram sabidamente infectadas pelo *T. gondii* e 19 pares, cujas crianças não eram infectadas. Ao comparar os valores de IgG anti-*T.gondii* na mãe e na criança, observamos valores de IgG próximos entre as crianças infectadas com as suas mães, com uma relação menor que dois na dosagem de IgG apresentavam 16 vezes mais chance de terem toxoplasmose congênita do que as crianças não infectadas [p=0,0208 (IC 95% 1,514 - 203,0)]. **Conclusão:** O teste de avidéz não deve ser utilizado isoladamente para o diagnóstico da toxoplasmose congênita; porém, a comparação dos valores de avidéz e os valores de IgG anti-*T. gondii* em amostras coletadas de forma simultânea na mãe e na criança podem auxiliar durante o acompanhamento destas crianças.

**Palavras-chave:** Toxoplasmose Congênita; *Toxoplasma gondii*; Toxoplasmose; Avidéz de Anticorpos.

ALMEIDA, Vanessa Fraga; CAPOBIANGO, Jaqueline Dario. **EVALUATION OF ANTI-TOXOPLASMA GONDII IgG SERUM LEVELS AND AVIDITY FOR THE DIAGNOSIS OF CONGENITAL TOXOPLASMOSIS. 2022.** 55 pages. Master's Dissertation in the Program of Clinical and Laboratory Physiopathology – Center for Health Sciences, State University of Londrina, Londrina, 2022.

## ABSTRACT

**Introduction:** *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) is the parasite that causes toxoplasmosis, and this asymptomatic infection affects a large part of the population, Congenital toxoplasmosis has a high incidence in several regions of Brazil. Most infected children are asymptomatic in the neonatal period and the diagnosis are made with the detection of IgG anti-*T. gondii* after 12 months of age, since IgM anti-*T. gondii* has low sensitivity and polymerase chain reaction is not yet available in many services. Therefore, the comparison of anti-*T. gondii* between mother and child and other methodologies such as IgG avidity test may help in defining the diagnosis of congenital toxoplasmosis and initiating early treatment of infected children. **Materials and methods:** This is a case control study. Twenty mother-child pairs were analyzed for IgG anti-*T. gondii* avidity test, and 26 mother-child pairs were analyzed for IgG anti-*T. gondii*, whose mothers were diagnosed with toxoplasmosis acquired during pregnancy. The IgG and IgM anti-*T. gondii* antibodies by chemiluminescence and the IgG avidity test were performed in samples collected simultaneously from children and their mothers, in the first two months of life. Data were analyzed in Graph Pad Prism 9 software and associations were analyzed with Fisher's exact test. **Results:** Of the total number of pairs, anti-*T. gondii* IgG avidity testing was performed in five mother-child pairs, whose children were known to be infected with *T. gondii*, and in 15 pairs, whose children were not infected (controls). All patients with congenital toxoplasmosis and 80% of the controls showed weak IgG avidity. The test showed a sensitivity of 29.41% [Confidence Interval (95% CI 13.28 - 53.13)], specificity of 100% (95% CI 43.85 -100.00), positive predictive value of 100% (95% CI 56.55 - 100.00) and negative predictive value of 20% (95% CI 7.05 - 45.19). The avidity index values of the infected children were close to the values of their respective mothers, as the ratio of less than 2.0 between the mother and child avidity indices was 2.7 times more frequent in the infected compared to the uninfected [(p= 0.6126 95% CI 0.2545 - 37.40)]. For the evaluation of the relationship of anti-*T. gondii* IgG values, seven mother-child pairs, whose children were known to be infected with *T. gondii* and 19 pairs, whose children were not infected, were analyzed. When

comparing the anti-*T.gondii* IgG values in mother and child, we observed close IgG values between the infected children and their mothers, as the latter were 16 times more likely to have a ratio of less than two in IgG dosage, than the non-infected children [(p=0.0208 95% CI 1.514 - 203.0)]. **Conclusion:** The avidity test should not be used alone for the diagnosis of congenital toxoplasmosis, but anti-*T. gondii* IgG values in samples collected simultaneously from the mother and child may help in the diagnosis of these children.

**Palavras-chave:** Congenital Toxoplasmosis; *Toxoplasma gondii*; Toxoplasmosis; Antibody Avidity.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Estágios do parasito <i>Toxoplasma gondii</i> .....	16
<b>Figura 2</b> – Ciclo de vida do parasito .....	17
<b>Figura 3</b> – Cinética da resposta de anticorpos anti- <i>T. gondii</i> .....	22
<b>Figura 4</b> – Distribuição da amostra utilizada para avaliação dos pares mãe-criança .....	27

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Avaliação da relação de valores de IgG anti- <i>T. gondii</i> das mães e das crianças com e sem toxoplasmose congênita .....	35
<b>Tabela 2</b> – Avaliação da relação de valores de IgG anti- <i>T. gondii</i> das crianças com e sem toxoplasmose congênita e suas mães.....	35
<b>Tabela 3</b> – Avaliação da avidéz de IgG anti- <i>T. gondii</i> das mães e das crianças com e sem toxoplasmose congênita.....	36

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AEHU	Ambulatório de Especialidade do Hospital Universitário de Londrina
DNA	Ácido desoxirribonucleico
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
ELISA	<i>Enzyme Immunoassay</i>
HU	Hospital Universitário de Londrina
IC	Intervalo de Confiança
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
ISAGA	<i>Immunosorbent Agglutination Assay</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<i>T. gondii</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
TC	Toxoplasmose congênita
UEL	Universidade Estadual de Londrina
WB	<i>Western Blot</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	15
1.1	Etiologia e fisiopatologia.....	15
1.2	Epidemiologia.....	18
1.3	Aspectos clínicos .....	18
1.4	Diagnóstico laboratorial.....	20
1.4.1	Testes sorológicos .....	20
1.4.2	Dificuldades para o diagnóstico da toxoplasmose congênita .....	23
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	24
<b>3</b>	<b>OBJETIVO</b> .....	25
3.1	Objetivo geral .....	25
3.2	Objetivos específicos .....	25
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	26
4.1	Delineamento da pesquisa .....	26
4.2	Local de realização .....	26
4.3	População e amostra .....	26
4.4	Coleta de dados .....	27
4.5	Testes laboratoriais .....	27
4.6	Análise estatística .....	28
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	29
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	42
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	43
	<b>APÊNDICES</b> .....	45
	APÊNDICE A – Instrumento de Pesquisa Utilizado na Coleta de Dados..	46
	APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	47

<b>ANEXOS</b> .....	49
ANEXO A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa	50

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

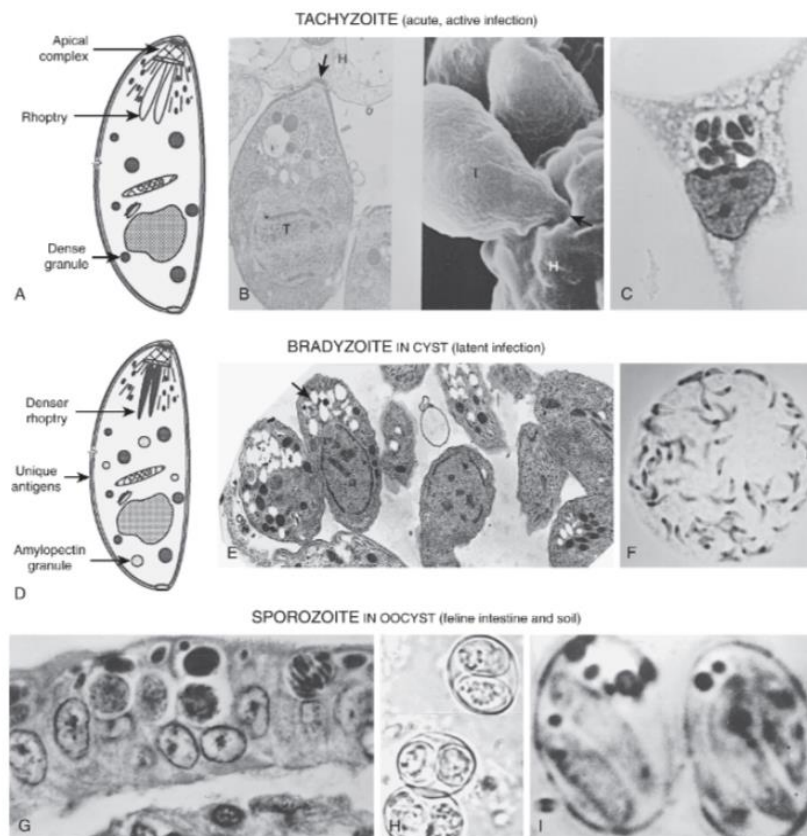
*Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) é um protozoário que foi observado primeiramente por duas pesquisas simultâneas em 1908, sendo uma no roedor *Ctenodactylus gundi*, na Tunísia, por Nicole e Mancaeux, e no Brasil descrito por Splendore que identificou o protozoário em coelho doméstico *Oryctolagus cuniculos* (NEVES, 2016). *T. gondii* é um parasita intracelular obrigatório, que pertence ao Filo Apicomplexa, sub classe *Coccidia*, família *Sarcocystidae* e gênero *Toxoplasma*. É capaz de causar infecção em seres humanos, assim como em grande parte dos animais de sangue quente, incluindo mamíferos e aves. (LEVINE et al, 1988).

A morfologia do *T. gondii* é variável e está diretamente ligada ao habitat e estágio evolutivo em que o parasita se encontra, tem como formas infectantes durante o seu período biológico os taquizoítos, bradizoítos e esporozoítos (Figura 1). Dentro do ciclo de vida do parasita são descritas as fases sexuada e assexuada. Na fase sexuada o parasita se multiplica nas células do epitélio intestinal de gatos, considerados os hospedeiros definitivos. Já na fase assexuada o parasita é capaz de atingir diversos tecidos dos hospedeiros intermediários, dentre eles aves e mamíferos. (NEVES, 2016).

A primeira forma infectante descrita foi a forma de taquizoíto, que é encontrada na fase aguda da infecção, também denominada como forma livre, nessa fase o parasito tem rápida multiplicação e baixa resistência ao suco gástrico, sendo destruído em tempo curto quando em contato com o mesmo. Já os bradizoítos são encontrados em células teciduais de forma permanente, portanto são identificados preferencialmente na forma crônica da infecção e são resistentes às ações do sistema imune do hospedeiro por apresentarem uma parede resistente. (NEVES, 2016). Os oocistos são liberados no meio ambiente por meio das fezes dos gatos. Dentro dos oocistos maduros estão os esporozoítos, que logo após a esporulação são liberados em até oito esporozoítos. Os oocistos são descritos como estruturas ovoides que apresentam uma estrutura de parede com multicamada, o que garante proteção quanto aos danos mecânicos e químicos que podem ocorrer. (MAIK, 2009). Os felinos são capazes de liberar os oocistos por aproximadamente 20 meses e os oocistos têm alta resistência às condições do meio ambiente, com habilidade de sobreviver em

condições ideais de umidade e temperatura por até 18 meses. (NEVES, 2016).

**Figura 1** – Estágios do protozoário *Toxoplasma gondii*



**Fonte:** Boyer K.M., Nadipuram S.M. Toxoplasmosis. in: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 2019.

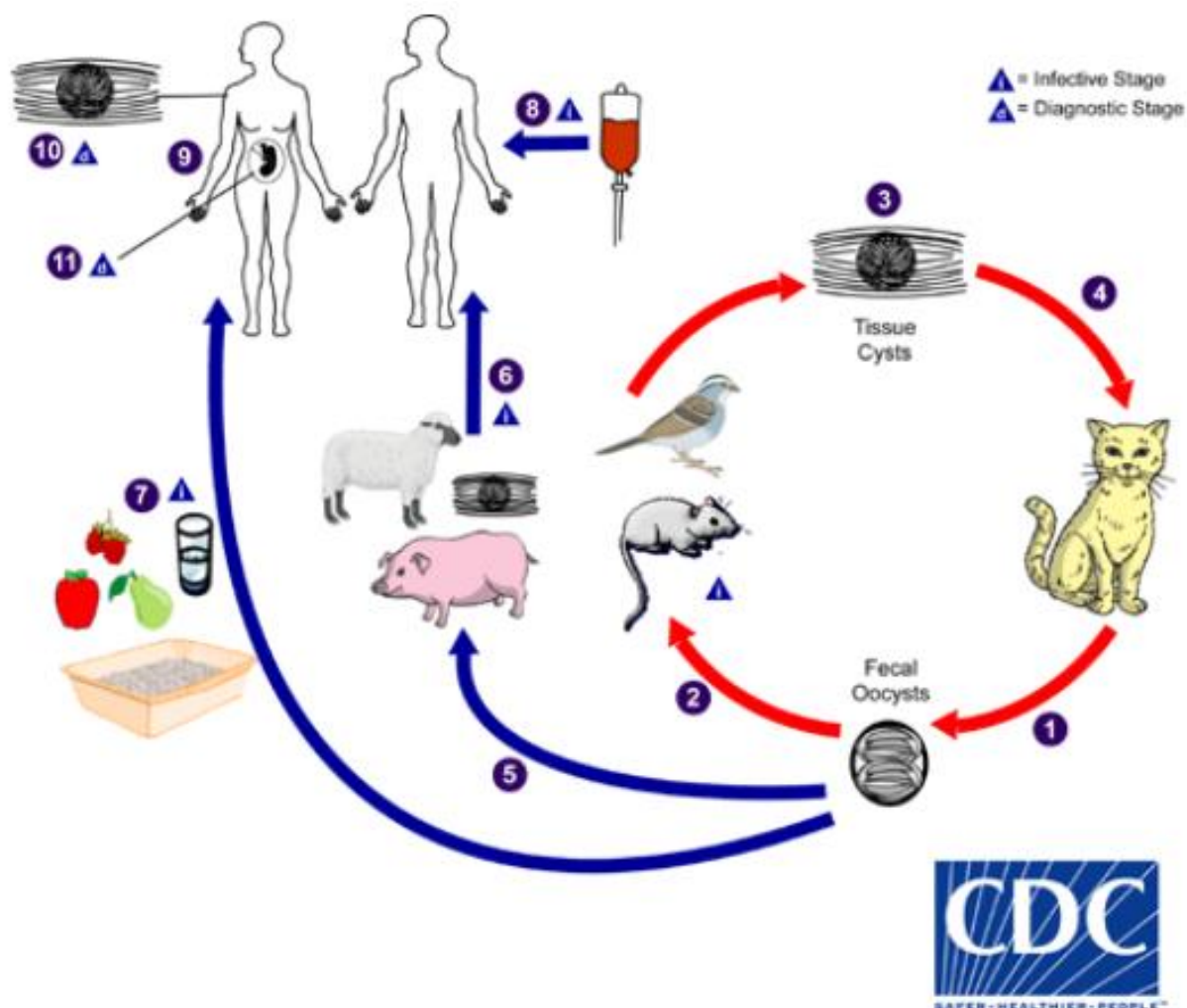
Os taquizoítos são responsáveis pela disseminação do parasita, isso se deve à sua elevada capacidade de invasão celular e rápida multiplicação intracelular, em função das estruturas do parasito, como o complexo apical. Os bradizoítos são resultado da conversão de taquizoítos para a forma de divisão celular lenta, se apresentam como cistos teciduais e permanecem latentes por longos períodos. Tais cistos podem se romper, em situações de imunossupressão, quando então ocorre a morte da célula infectada do hospedeiro e liberação dos bradizoítos, com reativação para a forma de taquizoítos e invasão de novas células, com ativação da resposta inflamatória. (ROBERT-GANGNEUX e DARDÉ, 2012).

Portanto, como está descrito na figura 2, para que a transmissão aconteça o hospedeiro intermediário ingere os esporozoítos por meio de alimentos ou água contaminados com as fezes do gato, ou se infecta com os bradizoítos presentes na

carne crua ou mal passada. No sistema digestório, o microorganismo penetra na mucosa e inicia o processo de multiplicação intracelular. Na fase aguda da doença, quando ocorre a multiplicação intracelular é que ocorre a ativação de sistema imune para combater a infecção ativa e após o parasito entra na fase de latência (NEVES, 2016).

Como terceira oportunidade de transmissão há a forma transplacentária, que acontece durante a gestação com a passagem do parasito da mãe para o seu feto. A gestante apresenta parasitemia durante a fase aguda da doença ou durante reativação na infecção crônica (NEVES, 2016).

**Figura 2** – Ciclo de vida do parasita *Toxoplasma gondii*



Fonte: CDC, 2020.

## 1.2 EPIDEMIOLOGIA DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

A infecção causada pelo protozoário *T. gondii* é relatada como uma zoonose de elevada prevalência, com acometimento de 80% da população em inquéritos sorológicos (NEVES, 2016). Apresenta distribuição mundial, com relatos de aproximadamente 25 a 30% da população infectada, estima-se que 2 bilhões de pessoas no mundo estejam infectadas (MONTROYA et al., 2004; BOYER K.M., NADIPURAM S.M., 2019). As taxas de prevalência variam entre os diferentes países: 9% no Reino Unido, 11% na China, 41% na Polônia, 44% na França e 49% na Bélgica. Na América do Sul essa prevalência está entre 30% e 60%, sendo relatadas no Brasil entre 60 e 77%. (KAUFER et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2019; RAMIREZ et al., 2019; BOYER K.M., NADIPURAM S.M., 2019).

Em relação às gestantes, as taxas de soropositividade para *T. gondii* na América do Sul estão entre 18 e 49%. Porém, no Brasil, a soroprevalência de toxoplasmose em gestantes é mais elevada que em outros países com variação de 49 a 75% (PEYRON, et al 2016). As taxas de incidência de toxoplasmose aguda em gestantes oscilam entre 0,5 e 17,0 para cada 1.000 gestantes suscetíveis na Europa, 2 a 10/1.000 nos Estados Unidos da América (EUA) e 4,8 a 5,7/1.000 no Brasil. (PEYRON, et al 2016).

A incidência de toxoplasmose congênita na Europa varia de 0,5 a 1,6 por 1.000 nascidos vivos, enquanto que nas América Central e do Sul a incidência global estimada é de 0,6 a 3,4/1.000 nascimentos. A incidência mundial estimada é de 190.000 casos por ano. (BOYER K.M., NADIPURAM S.M., 2019). No Brasil, há uma estimativa de cinco a 23 casos de toxoplasmose congênita a cada 10.000 nascimentos, o que difere dos países desenvolvidos como a França que apresenta uma prevalência de 3 casos a cada 10.000 nascimentos (NETO et al, 2004; THE SYROCOT, 2007; GILBERT et al., 2008; VILLENA et al., 2010). No estado do Paraná pode ser observada uma incidência de seis casos a cada 10.000 nascimentos, o que representa um número dentro do esperado para o nosso país. (TAKAHASHI et al, 2019).

## 1.3 ASPECTOS CLÍNICOS

A toxoplasmose adquirida tem como principal característica a infecção

subclínica e latência; portanto, os pacientes na maioria são assintomáticos e persistem assintomáticos durante toda a vida. Porém, se a infecção aguda ocorrer durante a gestação pode apresentar mais danos, pelo risco de transmissão fetal durante toda a gestação. A infecção congênita por toxoplasmose pode acarretar prejuízos ao feto, desencadear o parto prematuro ou até mesmo causar óbito fetal, e mesmo se a criança nascer assintomática pode acarretar sequelas graves após nascimento (WALDORF et al, 2013; PEYRON, 2016; MALDONADO, 2011; TORGERSON, 2013).

O risco de transmissão fetal varia conforme o trimestre da gestação em que a mãe se infectou. As taxas de transmissão são próximas a 15% no primeiro trimestre, 30% no segundo trimestre e 60 % no terceiro trimestre. Porém, a gravidade das lesões no feto são inversamente proporcionais ao trimestre de infecção durante a gestação, com maiores sequelas nos fetos infectados no primeiro trimestre (BOYER K.M., NADIPURAM S.M., 2019).

O diagnóstico clínico da toxoplasmose gestacional e congênita apresenta várias dificuldades, considerando que a gestante costuma fazer parte do grupo dos infectados assintomáticos. As poucas gestantes sintomáticas apresentam sintomas inespecíficos que se assemelham a um quadro gripal, com febre acompanhada de cefaleia, mialgia e astenia, e em algumas gestantes há a presença de linfadenomegalias; portanto, é fundamental a realização de exames sorológicos de rotina no atendimento pré-natal para detectar precocemente a maioria das gestantes com infecção aguda assintomática (MITSUKA-BREGANÓ, R., LOPES-MORI, FMR, e NAVARRO, IT, 2010)

Quando ocorre a infecção congênita, a maioria das crianças infectadas é assintomática no período neonatal. Em pacientes sintomáticos, os sinais e sintomas são semelhantes para vários agentes infecciosos: retardo do crescimento intrauterino, hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia, icterícia por hemólise e/ou hepatite, petéquias, microcefalia, hidrocefalia, pneumonite, miocardite, cardiopatia, catarata, glaucoma, coriorretinite e hidropsia não imune (BRASIL, 2013; MALDONADO, 2011). Essas crianças podem desenvolver sequelas neurológicas, auditivas, visuais e necessitam de atendimento multiprofissional, além do que o diagnóstico e tratamento precoces podem reduzir as sequelas graves (MCLEOD, 2009). Porém, para confirmação de diagnóstico é necessária a realização de exames laboratoriais complementares.

O tratamento da toxoplasmose congênita reduz as sequelas e pode melhorar a qualidade de vida da criança. Os medicamentos recomendados para a criança com toxoplasmose congênita é a associação de sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico durante os primeiros 12 meses de vida. Apesar de eficazes, estes medicamentos não estão isentos do risco de reações adversas, que podem indicar a interrupção temporária do tratamento e aumentar as chances de sequela para a criança (PEYRON, F. et al, 2019). Portanto, para um tratamento adequado e em tempo hábil, a fim de evitar as sequelas permanentes, é necessário realizar o diagnóstico precocemente.

#### 1.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial de toxoplasmose pode ser realizado por teste sorológico com pesquisa de IgG, IgM e avides de IgG específicos contra *T. gondii*, assim como a detecção do ácido desoxirribonucleico (DNA) do parasita por reação em cadeia da polimerase (PCR), cultivo de material biológico em cobaias e exame histopatológico (BOYER K.M., NADIPURAM S.M, 2019).

Segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria e Neonatologia, o diagnóstico pode ser realizado pelo isolamento direto do parasita, exame esse que não é realizado de rotina, teste de aglutinação ISAGA (*Immunosorbent Agglutination Assay*), reação imunoenzimática (ELISA) de IgM por captura, ELISA de IgA, ELISA de IgG em amostras seriadas, PCR e reação de Sabin Feldman (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA E NEONATOLOGIA, 2020)

##### 1.4.1 Testes sorológicos

Logo após a infecção, ocorre a ativação do sistema imune com reconhecimento dos antígenos do parasita e produção de anticorpos específicos (Figura 3). Os métodos indiretos, que estão pautados na avaliação dos anticorpos específicos anti-*T. gondii*, ainda são a principal forma de diagnóstico laboratorial da infecção por *T. gondii*. A detecção de IgM anti-*T. gondii* ocorre no início da infecção, presente entre o quinto e 14º dia da infecção, com níveis mais elevados no primeiro mês após a infecção e pode permanecer positivo por aproximadamente 18 meses. A IgM anti-*T. gondii* não é identificada na fase crônica da infecção; portanto, é utilizada para o

diagnóstico da infecção aguda gestacional. A presença de IgA anti-*T.gondii* também ocorre durante a fase aguda da infecção, com um pico após 2 a 3 meses da infecção, e desaparece em média após 8 meses da infecção; portanto, também é utilizada para identificação de infecção aguda gestacional. Tanto a IgM quanto a IgA não atravessam a barreira placentária e a presença desses anticorpos em amostra de soro após o nascimento define a infecção congênita, confirmando que houve produção fetal desses anticorpos. Porém, a ausência de IgM e IgA anti-*T. gondii* não descarta a possibilidade de toxoplasmose congênita (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA E NEONATOLOGIA, 2020; MITSUKA-BREGANÓ, R., LOPES-MORI, FMR, e NAVARRO, IT, 2010; BRASIL, 2018).

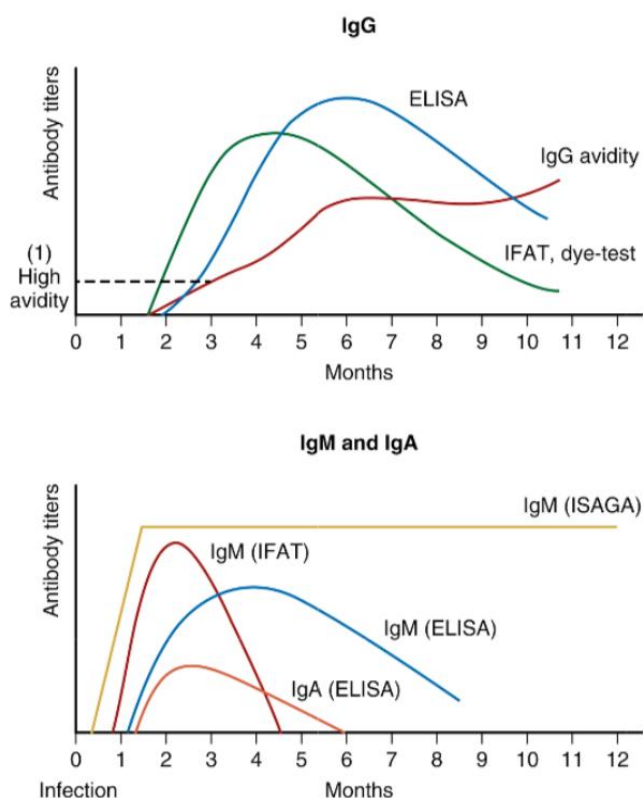
A presença de IgG anti-*T. gondii* define a exposição prévia ao parasita, esse anticorpo aparece entre o sétimo e 14<sup>o</sup> dia do início da infecção, com pico de anticorpos no segundo mês da infecção e declínio dos níveis no quinto mês, permanecendo em níveis baixos por toda a vida do indivíduo. IgG anti-*T. gondii* é utilizado para o diagnóstico de infecção prévia à gestação, pois não se apresenta como um bom exame para a definição de infecção recente. Os anticorpos da classe IgG atravessam a barreira placentária e podem persistir detectáveis na criança até os 12 meses de vida. Portanto, neste período, a detecção de IgG anti-*T. gondii* na criança pode representar somente a presença dos anticorpos maternos. Porém, com a baixa sensibilidade da IgM anti-*T. gondii* para o diagnóstico da infecção congênita, o teste mais utilizado para o diagnóstico da criança infectada por via vertical é a detecção de IgG anti-*T. gondii* após os 12 meses de idade (PEYRON, 2016; REMINGTON, 2004; MALDONADO, 2011). A relação dos níveis séricos de IgG anti *T. gondii* entre mãe e bebê e o acompanhamento dos valores de IgG anti-*T. gondii* durante os primeiros meses de vida da criança podem definir se há somente a transmissão dos anticorpos via transplacentária ou também a produção pelo feto/criança desse anticorpo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA E NEONATOLOGIA, 2020; MITSUKA-BREGANÓ, R., LOPES-MORI, FMR, e NAVARRO, IT, 2010; BRASIL, 2018).

A avidéz de IgG anti *T.gondii* é determinada por uma adaptação de conjunto de reagentes para testes de imunoensaio, como o teste de ELISA e quimioluminescência, com a incorporação de uréia que causa a dissociação de complexo antígeno-anticorpo quando a IgG anti *T. gondii* tem baixa avidéz pelos antígenos. Os resultados são expressos como um índice de avidéz, ou seja, a porcentagem de anticorpos que resistem à eluição. Índice de avidéz baixo, ou seja, quando há uma associação fraca

na ligação antígeno-anticorpo, representa uma infecção recente, há menos de 3 ou 4 meses, conforme o conjunto de reagentes. Por outro lado, elevada avidéz de IgG define a infecção há mais de 4 meses, ou seja, se o exame for realizado no primeiro trimestre da gestação demonstra que o início da infecção ocorreu antes da gestação. Portanto, este método tem sido muito utilizado para definir se a infecção aguda ocorreu durante a gestação, o que indica a necessidade de início do tratamento para a gestante (PEYRON et al., 2016).

O teste de avidéz de IgG também tem sido utilizado para auxiliar no diagnóstico de recém-nascidos com suspeita de infecção; porém, há poucas publicações sobre este assunto (MALDONADO, 2017; POMARES, 2016). Um teste com baixa avidéz de IgG anti *T. gondii* pode definir o diagnóstico de infecção recente fetal; porém, a criança apresenta anticorpos maternos da classe IgG anti *T. gondii*, também de baixa avidéz pela infecção recente que podem interferir no resultado do teste de avidéz de IgG (NISSAPATORN, 2012).

**Figura 3** – Cinética da resposta de anticorpos anti-*T. gondii*.



**Fonte:** Boyer K.M., Nadipuram S.M. Toxoplasmosis. in: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 2019.

#### 1.4.2 Dificuldades para o diagnóstico da toxoplasmose congênita

A PCR é um método direto indicado para identificação de infecção fetal por meio da análise do líquido amniótico; porém, mesmo com a recomendação do exame pelo Ministério da Saúde do Brasil, a disponibilidade do mesmo nos serviços de saúde nas diferentes regiões do país é baixa. Além da dificuldade citada, ainda há outros dificultadores para o diagnóstico da infecção aguda na gestante como: a ) a persistência da positividade de anticorpos IgM anti-*T. gondii* até três anos após a infecção aguda causada pela elevada sensibilidade dos métodos de imunoensaio atualmente disponíveis, denominada de IgM residual; b) a possibilidade de soroconversão com níveis muito baixos de IgM; c) falso-positivo pela presença de IgM inespecífico causando reação cruzada com fator reumatoide; d) a resposta retardada de IgG que pode demorar até dois meses após a detecção de IgM em função do início muito precoce do tratamento e; e) a reativação sorológica com aumento dos títulos de IgG, ausência de IgM e forte avidéz de IgG. (BESSIÈRES et al., 2006)

Outros métodos sorológicos como o *Western Blot* (WB), são utilizados em gestantes com baixos títulos de IgG detectados por ELISA, para a definição do *status* sorológico durante o pré-natal. O método de WB também é utilizado para a definição da infecção congênita, pois permite diferenciar os anticorpos maternos daqueles produzidos pela criança, porém ainda não está disponível na prática clínica, no Brasil. (PEYRON et al, 2016; CAPOBIANGO et al, 2016).

## 2 JUSTIFICATIVA

Diante das dificuldades encontradas para a definição precoce da infecção congênita pelo *T. gondii*, como a ausência de sintomas na maioria das pessoas infectadas ou a presença de sintomas inespecíficos, assim como as limitações inerentes a cada metodologia dos exames laboratoriais descritos nesta dissertação, e da inexistência de estudos que definam os valores esperados na relação entre os índices de avidéz de IgG anti-*T. gondii* e entre os valores de IgG anti-*T. gondii* na mãe e na criança, realizamos esse estudo em um ambulatório de referência para infecções congênitas no estado do Paraná, a fim de auxiliar o diagnóstico precoce e condução dos pacientes durante o seguimento ambulatorial.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a utilização da comparação dos valores de IgG anti-*T. gondii* e do teste de avidéz de IgG anti-*T.gondii* no binômio mãe-criança como metodologia para o diagnóstico precoce de toxoplasmose congênita.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analisar a relação dos níveis de IgG anti-*T. gondii* nas amostras de soro das crianças e de suas mães para o diagnóstico da toxoplasmose congênita.

Avaliar a relação de valores de IgG anti-*T. gondii* das crianças com e sem toxoplasmose congênita e suas mães.

Comparar os resultados do teste de avidéz de IgG anti-*T. gondii* de crianças infectadas com crianças não infectadas.

Calcular a relação entre os índices de avidéz anti *T.gondii* nas amostras das crianças e suas respectivas mães.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Trata-se de um estudo caso controle.

### 4.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO

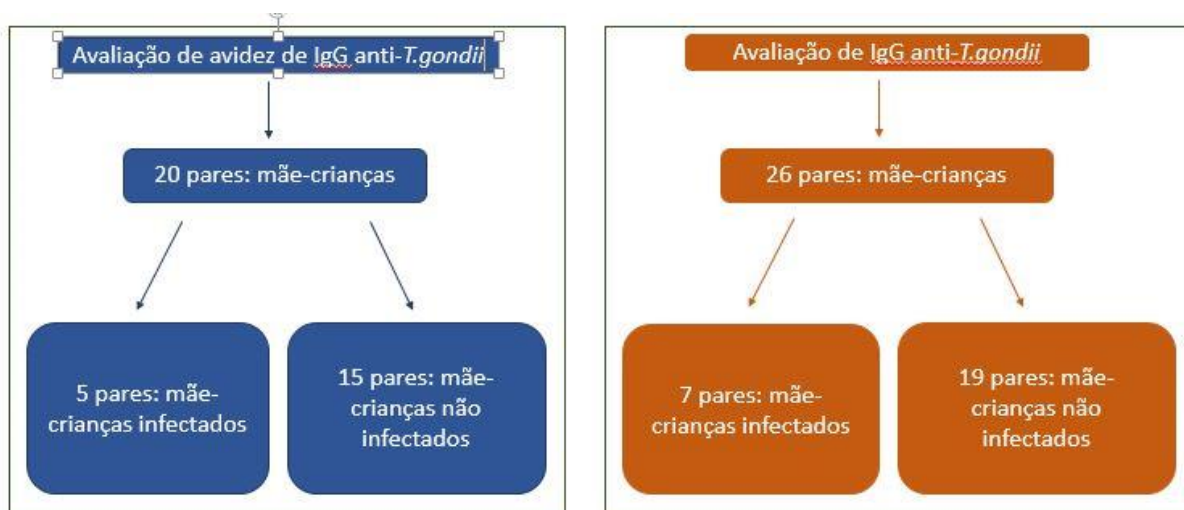
Hospital Universitário (HU) da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Ambulatório de Infecções Congênitas do Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário de Londrina (AEHU) e Laboratório de Imunologia Aplicada do HU de Londrina.

### 4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Crianças atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Ambulatório de Infecções Congênitas do AEHU, com suspeita diagnóstica de toxoplasmose congênita, pois a mãe apresentou IgG e IgM reagentes para *T. gondii* durante a gestação. Foram armazenadas as amostras de soro dessas crianças e de suas mães, que foram coletadas de forma simultânea.

Foram analisadas as amostras de soro de 26 pares mãe-criança, como segue apresentado na figura 4. Para a análise do teste de avidéz de IgG foram avaliados cinco pares de mãe-criança, cujas crianças foram consideradas infectadas (casos) e 15 pares cujas crianças consideradas não infectadas (controles). Para a análise comparativa da dosagem de IgG entre os pares mãe-criança, foram avaliados sete pares de crianças consideradas infectadas e 19 pares de crianças não infectadas. As amostras foram coletadas durante os primeiros dois meses de vida.

**Figura 04** – Distribuição da amostra utilizada para avaliação dos pares mãe-criança.



Fonte: o próprio auto

Definiu-se a criança como infectada, portanto com toxoplasmose congênita se apresentasse IgM e/ou IgA reagente anti-*T. gondii*, ou persistência de IgG anti-*T. gondii* após os 12 meses de vida, ou PCR para *T. gondii* positiva ou isolamento do *T. gondii* em líquido amniótico, placenta ou amostras da criança (BRASIL, 2018).

#### 4.4 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados dos prontuários e do sistema de prontuário eletrônico Med View dos pacientes acompanhados pelo AEHU, onde as amostras de acompanhamento para diagnóstico e evolução da infecção são coletadas de rotina. As amostras coletadas foram armazenadas em um banco sorológico, após autorização do responsável pela criança ou autorização da mãe, com assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da UEL, CAAE 31217020.1.0000.5231, parecer número 4.228.668.

#### 4.5 TESTES LABORATORIAIS

A pesquisa de anticorpos IgG e IgM anti-*T. gondii* foi realizada por meio da técnica de quimioluminescência (Architect®, Abbott Diagnostic, Wiesbaden,

Germany). As amostras com resultados de IgG anti-*T. gondii* reagente foram submetidas ao teste de avidéz de IgG anti-*T. gondii* (Architect®, Abbott Diagnostic, Wiesbaden, Germany). Os testes foram realizados nas amostras de soro da mãe e da sua criança, que foram coletadas simultaneamente e armazenadas a -20°C. As crianças de mães com toxoplasmose suspeita ou confirmada foram rotineiramente submetidas à avaliação laboratorial com pesquisa de IgG e IgM anti-*T. gondii*, ultrassonografia transfontanela, fundoscopia ocular, punção lombar para coleta de líquido cefalorraquidiano, entre outros exames de rotina.

#### 4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações do instrumento de coleta de dados foram armazenadas e analisadas no programa *GraphPad Prim 9*. A descrição das características das crianças e suas associações com o desfecho infecção congênita foram avaliadas com o teste exato de Fisher e para a quantificação da associação foi calculada a razão de chances [*Odds ratio* (OR)] com intervalo de confiança (IC) de 95%. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado como significativo.

## 5 RESULTADOS

Os resultados estão apresentados em formato de artigo científico original, a ser submetido em revista científica indexada nas principais bases de dados de saúde, com o seguinte título: “Comparação dos valores de IgG anti-*T. gondii* e do índice de avidéz de IgG anti-*T. gondii* entre mãe e criança para o diagnóstico precoce de toxoplasmose congênita.”

**“Comparação dos valores de IgG anti-*Toxoplasma gondii* e do índice de avidéz de IgG anti-*T. gondii* entre mãe e criança para o diagnóstico precoce de toxoplasmose congênita.”**

## **RESUMO**

**Introdução:** A maioria das crianças com toxoplasmose congênita (TC) é assintomática no período neonatal e o diagnóstico é realizado com a detecção de IgG anti-*Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) após os 12 meses de idade, pois a IgM anti-*T. gondii* apresenta baixa sensibilidade. A comparação dos valores de IgG anti-*T. gondii* entre mãe e criança e o teste de avidéz de IgG anti-*T. gondii* podem auxiliar no diagnóstico precoce das crianças com TC. **Material e método:** Estudo caso controle, foram analisados 26 pares mãe-criança, cujas mães apresentaram diagnóstico de toxoplasmose adquirida na gestação. A pesquisa de anticorpos IgG e IgM anti-*T. gondii* por quimioluminescência e o teste de avidéz de IgG foram realizados nas amostras coletadas de forma simultânea das crianças e de suas mães. Os dados foram analisados no programa *Graph Pad Prism 9* e as associações foram analisadas com o teste exato de Fisher. **Resultados:** Do total de pares foi realizado o teste de avidéz em 5 pares mãe-criança, cujas crianças eram sabidamente infectadas pelo *T. gondii* (casos) e 15 pares, cujas crianças não eram infectadas (controles). Todos os pacientes com TC e 80% dos controles apresentaram IgG anti-*T. gondii* com avidéz fraca. O teste apresentou sensibilidade de 29,41% [Intervalo de Confiança (IC) 95% 13,28 – 53,13], especificidade de 100% (IC 95% 56,55 – 100,00) valor preditivo positivo de 100% (IC 95% 56,55 - 100,00) e valor preditivo negativo de 20% (IC 95% 7,05 – 45,19). A relação menor do que 2,0 entre os valores do índice de avidéz da mãe e da criança foi 2,7 vezes mais frequente na criança infectada em relação à não infectada. Para a avaliação da relação dos valores de IgG anti-*T. gondii* foram avaliados 7 pares mãe-criança, cujas crianças eram sabidamente infectadas pelo *T. gondii* e 19 pares, cujas crianças não eram infectadas. Foi observado que as crianças infectadas apresentaram 16 vezes mais chance de ter a concentração de IgG anti-*T. gondii* 2,0 vezes menor que a concentração materna, em relação às crianças não infectadas. **Conclusão:** A comparação dos valores de IgG anti-*T. gondii* entre mãe e criança é um método adicional para o diagnóstico precoce da TC; entretanto, a avidéz de IgG anti-*T. gondii* não deve ser usada isoladamente para esta finalidade.

**Palavras-chave:** Toxoplasmose congênita; *Toxoplasma gondii*; Toxoplasmose; avidéz de Anticorpos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Most children with congenital toxoplasmosis (CT) are asymptomatic in the neonatal period and the diagnosis is made with the detection of IgG anti-*T. gondii* after 12 months of age, as IgM anti-*T. gondii* has low sensitivity. The comparison of IgG anti-*T. gondii* and the avidity of IgG anti-*T. gondii* between mother and child, can help in the early diagnosis of children with CT. **Material and methods:** In this case control study, 26 mother-child pairs were analyzed, whose mothers were diagnosed with toxoplasmosis acquired during pregnancy. The search for IgG and IgM anti-*T. gondii* by chemiluminescence and the IgG avidity test were performed on samples collected simultaneously from the children and their mothers. Data were analyzed using the Graph Pad Prism 9 program and associations were analyzed using Fisher's exact test. **Results:** Of the total number of pairs, the avidity test was performed on 5 mother-child pairs, whose children were known to be infected by *T. gondii* (cases), and 15 pairs, whose children were not infected (controls). All patients with CT and 80% of controls had anti-*T. gondii* with weak avidity. The test had sensitivity of 29.41% [Confidence Interval (CI) 95% 13.28 – 53.13], specificity of 100% (CI 95% 56.55 – 100.00), positive predictive value of 100% (95% CI 56.55 - 100.00) and negative predictive value of 20% (95% CI 7.05 - 45.19). The ratio of less than 2.0 between the values of the avidity index of the mother and the child was 2.7 times more frequent in the infected child than in the uninfected one. For the evaluation of the relationship of IgG anti-*T. gondii*, 7 mother-child pairs whose children were known to be infected by *T. gondii* and 19 pairs whose children were not infected were evaluated. It was observed that infected children were 16 times more likely to have anti-*T. gondii* twice lower than the maternal concentration, in relation to uninfected children. **Result:** The comparison of IgG anti-*T. gondii* values between mother and infant are useful as an additional method for the early diagnosis of CT, however the avidity of IgG anti-*T. gondii* should not be used alone as the same purpose.

**Palavras-chave:** Congenital toxoplasmosis; *Toxoplasma gondii*; Toxoplasmosis; Antibody avidity.

## 1. INTRODUÇÃO

A infecção congênita por toxoplasmose apresenta elevada incidência em várias regiões do Brasil, e pode acarretar prejuízos ao feto, parto prematuro ou até mesmo óbito fetal. Essa infecção pode ser transmitida durante toda a gestação e apresenta elevada incidência global, estimada em mais de 100.000 casos. No Brasil, junto com as demais infecções congênitas, está presente em até 2% de todos os nascimentos.<sup>1 2 3 4</sup>

A maioria das crianças infectadas é assintomática no período neonatal. Em pacientes sintomáticos os sinais e sintomas são semelhantes para vários agentes infecciosos: retardo do crescimento intrauterino, hepatoesplenomegalia, adenomegalia, icterícia por hemólise e/ou hepatite, petéquias, microcefalia, hidrocefalia, pneumonite, miocardite, cardiopatia, catarata, glaucoma, coriorretinite e hidropsia não imune<sup>3 5</sup>. Essas crianças podem desenvolver sequelas neurológicas, auditivas, visuais e necessitam de atendimento multiprofissional, além do que o diagnóstico e tratamento precoces podem reduzir as sequelas graves.<sup>6</sup>

O diagnóstico de toxoplasmose pode ser realizado por teste sorológico

com pesquisa de IgG, IgM e avides de IgG, assim como a detecção de ácido desoxirribonucleico (DNA) do parasita por reação em cadeia da polimerase (PCR), cultivo de material biológico em cobaias e exame histopatológico. O padrão ouro utilizado para o diagnóstico da criança infectada é a detecção de IgG anti-*T. gondii* após os 12 meses de idade, pois a IgM anti-*T. gondii* apresenta baixa sensibilidade. O teste de avides para IgG anti-*T. gondii*, tem sido utilizado para auxiliar no diagnóstico de recém-nascidos com suspeita de infecção.<sup>7 8</sup>

Um teste com baixa avides de IgG anti-*T. gondii* pode definir o diagnóstico de infecção recente.<sup>9</sup> Porém, a criança apresenta anticorpos maternos da classe IgG anti-*T. gondii*, que podem interferir no resultado do teste de avides. Para uma melhor definição do uso desta metodologia no diagnóstico precoce da toxoplasmose congênita propomos este estudo, que poderá aprimorar o diagnóstico e acompanhamento das crianças com toxoplasmose congênita. O presente avalia a diferença entre os índices de avides de IgG anti-*T. gondii* na criança e na mãe, assim como a relação entre os resultados de IgG anti-*T. gondii* da mãe e da criança nos primeiros dois meses de vida.

## 2. MATERIAL E MÉTODO

Estudo caso controle com amostras de um banco de soros do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina, de crianças acompanhadas no ambulatório de infecções congênicas do Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário de Londrina, com suspeita diagnóstica de toxoplasmose congênita, pois a mãe apresentou IgG e IgM reagentes para *T. gondii* durante a gestação. Os dados foram coletados dos prontuários dos pacientes e do sistema eletrônico *MedView*. Para os pacientes em seguimento ambulatorial foi aplicado o TCLE. O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da UEL CAAE 31217020.1.0000.5231, parecer número: 4.228.668.

Foram analisadas amostras de 26 pares de mãe-criança, coletadas nos primeiros dois meses de vida. Para a avaliação do teste de avidéz de IgG anti-*T. gondii*, foram avaliadas as amostras de cinco pares mãe-criança, cujas crianças foram consideradas infectadas (casos) e 15 pares cujas crianças foram consideradas não infectadas (controle). Para a análise comparativa da dosagem de IgG foram avaliados sete pares mãe-criança de crianças consideradas infectadas

(casos) e 19 pares de crianças não infectadas (controles). As crianças foram definidas como infectadas se apresentassem IgM reagente para *T. gondii* ou persistência de IgG anti-*T. gondii* após os 12 meses de vida.

A pesquisa de anticorpos IgG e IgM anti-*T. gondii* foi realizada por meio da técnica de quimioluminescência (Architect®, Abbott Diagnostic, Wiesbaden, Germany). As amostras com resultados de IgG reagente foram submetidas ao teste de avidéz de IgG (Architect®, Abbott Diagnostic, Wiesbaden, Germany). Os testes foram realizados nas amostras de soro das mães e das crianças coletadas simultaneamente e armazenadas a -20°C. As crianças de mães com toxoplasmose suspeita ou confirmada foram rotineiramente submetidas à avaliação laboratorial com pesquisa de IgG e IgM anti-*T. gondii*, ultrassonografia transfontanela, fundoscopia, punção lombar, hemograma completo e exames hepáticos.

As informações foram analisadas no programa *GraphPad Prim 9*. A descrição das características das crianças e suas associações com o desfecho toxoplasmose congênita foram avaliadas com o teste exato de Fisher, para a quantificação da

associação foi calculada a razão de chances [*Odds ratio (OR)*] com intervalo de confiança (IC) de 95%. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado como significativo.

### 3. RESULTADOS

Foram avaliados um total de 26 pares de mãe-criança, em que a mãe apresentou durante a gestação IgM e IgG anti-*T.gondii* reagentes.

Na avaliação da relação dos valores de IgG anti-*T.gondii* detectados na mãe e na criança, foi possível observar que as crianças infectadas apresentaram chance 16 vezes maior de ter uma relação mãe/criança menor que 2,0 em comparação com as não infectadas (Tabela 1).

Os resultados referentes a relação dos valores de IgG anti-*T. gondii* entre a criança e a mãe, demonstraram que o valor da relação maior que 0,5 esteve presente em 91,7% das crianças infectadas e maior que 1,2 em quase 80% dos infectados, porém estes valores não foram capazes de diferenciar as crianças infectadas das não infectadas. (Tabela 2).

O teste de avidéz de IgG anti-*T. gondii* foi realizado em 20 pares,

apresentou sensibilidade de 29,41% (IC 95% 13,28 - 53,13), especificidade de 100% (IC 95% 43,85 -100,00), valor preditivo positivo de 100% (IC 95% 56,55 - 100,00) e valor preditivo negativo de 20% (IC 95% 7,05 - 45,19) para o diagnóstico de toxoplasmose congênita.

Ao avaliar a relação do teste de avidéz de IgG anti-*T. gondii* da mãe com o da criança, foi possível observar que todos os casos de toxoplasmose congênita apresentaram avidéz de IgG anti-*T. gondii* fraca e que 80% dos controles também apresentaram avidéz de IgG anti-*T. gondii* fraca. Detectamos que o valor da relação de avidéz entre mãe e criança menor do que 2,0 foi mais frequente entre as crianças infectadas, pois essas apresentaram chance 2,7 vezes maior de apresentar este valor em relação às não infectadas, porém o resultado não apresentou significância estatística (Tabela 3).

Todas as crianças infectadas apresentaram pelo menos um sintoma: calcificação cerebral (40% dos casos), coriorretinite (40% dos casos) e alteração auditiva (40% dos casos).

**Tabela 1** – Avaliação da relação de valores de IgG anti-*T. gondii* das mães e das crianças com e sem toxoplasmose congênita

Dosagem de IgG anti- <i>T. gondii</i>	Total		Caso (n= 7)		Controle (n=19)		Valor de p*	OR (IC 95%)
	n	%	n	%	n	%		
IgG mãe/criança <2							0,0208	16,80 (1,514-203,0)
Relação < 2	11	42,3	6	85,7	5	26,3		
Relação ≥ 2	15	57,7	1	14,3	14	73,7		
IgG mãe/criança < 5							0,0227	0,000 (0,000-0,5585)
Relação < 5	10	38,5	0	0	10	52,6		
Relação ≥ 5	16	61,5	7	100,0	9	47,3		
IgG mãe/criança <3							0,1904	5,400 (0,5304-67,89)
Relação < 3	16	61,5	6	85,7	10	52,6		
Relação ≥ 3	10	38,5	1	14,3	9	47,3		

\*Teste exato de Fisher

Fonte: o próprio autor

**Tabela 2** – Avaliação da relação de valores de IgG anti-*T. gondii* das crianças com e sem toxoplasmose congênita e suas mães.

Dosagem de IgG anti- <i>T. gondii</i>	Total		Caso (n= 7)		Controle (n=19)		Valor de p*	OR (IC 95%)
	n	%	n	%	n	%		
IgG criança/mãe ≥ 1,2							0,3401	2,813 (0,5132-19,19)
Relação ≥ 1,2	19	57,7	3	78,9	4	57,1		
Relação < 1,2	7	42,3		21,0	15	42,8		
			4					
IgG criança/mãe ≥ 0,5							0,0809	0,1212 (0,0098-1,227)
Relação ≥ 0,5	14	53,8	6	91,7	8	42,1		
Relação < 0,5	12	46,2	1	8,3	11	57,9		

\*Teste exato de Fisher

Fonte: o próprio autor

**Tabela 3** – Avaliação da avidéz de IgG anti-*T. gondii* das mães e das crianças com e sem toxoplasmose congênita.

Avidéz de IgG	Total		Caso (n =5)		Controle (n=15)		Valor de p*	OR (IC 95%)	
	n	%	n	%	n	%			
Valor de Avidéz							0,5395	0,000	(0,000-3,570)
Avidéz fraca	17	85	5	100	12	80			
Avidéz forte	3	15	0	0	3	20			
Avidéz mãe/criança <2							0,6126	2,667	(0,2545-37,40)
Sim	13	65	4	80	9	60			
Não (≥ 2)	7	35	1	20	6	40			
Avidéz criança/mãe < 1							0,6126	2,667	(0,2545-37,40)
Sim	13	65	4	80	9	60			
Não (≥ 1)	7	35	1	20	6	40			

\*Teste exato de Fisher

Fonte: o próprio autor

#### 4. DISCUSSÃO

A comparação dos valores de IgG anti-*T.gondii* em amostras pareadas de crianças menores de dois meses de idade com suas mães, que tiveram toxoplasmose aguda na gestação, demonstrou ser útil para a definição da infecção na criança. Os valores de IgG anti-*T.gondii* da mãe e da criança infectada foram mais próximos, em relação às não infectadas. Valores de IgG maternos maiores que da criança foi protetor para a infecção. Ao invertermos a relação de IgG considerando a comparação criança/mãe, os lactentes pequenos com valores de IgG anti-*T. gondii* mais distantes dos valores maternos, apresentaram maior chance de estarem infectados.

O Ambulatório de Infecções Congênitas do Hospital Universitário de Londrina é referência da 17ª. Regional de Saúde do Paraná para as crianças cujas mães apresentaram suspeita ou confirmação de Toxoplasmose aguda durante a gestação. A taxa de adesão para a investigação de casos suspeitos é alta no ambulatório do Hospital Universitário de Londrina, porém, a confirmação do diagnóstico ainda é complexa e morosa, com a realização de vários exames para que o

diagnóstico seja definido. Considerando a baixa sensibilidade de IgM anti-*T. gondii* nas crianças com toxoplasmose congênita e dificuldade na realização de um diagnóstico rápido<sup>10 8</sup>, nos deparamos com a necessidade de aprimoramento do diagnóstico por meio da utilização de exames disponíveis na prática clínica, como a dosagem de IgG e o teste de avididade de IgG.

A avaliação de IgG anti-*T.gondii* em amostras pareadas, relacionando o *status* da mãe e do bebê nos primeiros meses de vida, se apresentou como um bom método para o diagnóstico em nosso estudo, quando a relação de IgG anti-*T. gondii* era menor que 2,0. O uso da dosagem IgG para o diagnóstico da infecção congênita também é citado por Pomares e Montoya<sup>8</sup> como uma metodologia complementar, e esse exame apresentou maior especificidade quando comparado a detecção de IgM anti-*T. gondii* e sugerem uma maior efetividade no diagnóstico quando combinado a outros exames laboratoriais.

Quando analisamos a relação de IgG anti-*T. gondii* da criança em relação à mãe encontramos que há uma tendência de crianças infectadas apresentarem concentrações maiores que as suas mães, em relação às

crianças não infectadas. Porém, não foi possível discriminar as crianças infectadas das não infectadas, à semelhança de Lago et col.,<sup>11</sup> que também não encontraram associação entre valores de IgG mais elevados que os maternos em recém-nascidos infectados ao comparar com os não infectados.

Em nosso estudo os pacientes com toxoplasmose congênita confirmada apresentaram avidéz de IgG anti-*T. gondii* baixa, assim como foi descrito por Fonseca et al.<sup>12</sup> onde 100% dos casos apresentaram resultado similar. Corroborando ainda com nosso estudo Campos et al.<sup>12</sup> apresentaram a presença de baixa avidéz de IgG anti-*T. gondii* em 83% das crianças com confirmação de toxoplasmose congênita incluídas no estudo.

O exame de avidéz de IgG anti-*T. gondii* vem sendo utilizado para o diagnóstico precoce dos pacientes com suspeita de toxoplasmose e também para o acompanhamento desses casos<sup>10</sup>. Em estudo realizado por Buffolano et col<sup>14</sup>, os recém-nascidos com toxoplasmose congênita apresentaram valores de avidéz de IgG anti-*T. gondii* baixos, refletindo os valores maternos na grande maioria das amostras. Portanto, a avidéz baixa

no sangue do recém-nascido pode refletir a soroconversão materna nos últimos quatro meses da gestação. Porém, segundo esses autores, após o nascimento, os valores de avidéz de IgG aumentaram lentamente ao longo dos 24 meses de vida das crianças infectadas congênitamente. Ao contrário dos valores de avidéz nas crianças não infectadas, que permaneceram estáveis.

Em gestantes, Reis, Tessaro e D'Azevedo<sup>15</sup> demonstraram baixa avidéz de IgG anti-*T. gondii* associada aos casos de transmissão congênita, pois o teste de avidéz de IgG para toxoplasmose apresentou melhor precisão diagnóstica e auxiliou na determinação do diagnóstico de infecção recente ou crônica.

A utilização do teste de avidéz de IgG anti-*T. gondii* para o diagnóstico precoce de toxoplasmose tem sido uma estratégia utilizada inclusive para direcionar o início de tratamento. Reis, Tessaro e D'Azevedo<sup>15</sup> descreveram o uso do resultado de baixa avidéz de IgG anti-*T. gondii* como um bom marcador para o diagnóstico precoce propiciando o tratamento precoce da gestante e melhor prognóstico da criança.

A comparação dos valores dos índices de avidéz de IgG anti-*T. gondii*

da mãe e do bebê nos primeiros meses de vida, pode ser uma estratégia diagnóstica, em especial para mães que já apresentam forte avidéz no momento do parto e suas crianças infectadas poderiam apresentar nova síntese de anticorpos, portanto ainda com fraca afinidade, demonstrando uma divergência com os resultados maternos. Contudo, essa estratégia ainda não é amplamente discutida em outros estudos, sendo necessária uma melhor avaliação da metodologia para diagnóstico precoce de toxoplasmose congênita.

Os sintomas da toxoplasmose podem se manifestar nos primeiros meses de vida ou até após o primeiro ano de vida. Em nosso estudo todos os infectados apresentavam sintomas, com destaque para a calcificação cerebral e coriorretinite. O que também é apresentado por Lago, Oliveira e Bender<sup>16</sup> que descreveram calcificação cerebral e coriorretinite como as principais manifestações encontradas nos pacientes avaliados, sendo encontradas em 61,5% dos casos confirmados de toxoplasmose congênita. Tais manifestações são retratadas também por Storchilo e col.<sup>17</sup> que apresentaram em 51% dos casos a associação entre a presença de sintomas nos pacientes infectados e o

teste com fraca avidéz de IgG. Confirmando que as manifestações clínicas podem contribuir para o diagnóstico. Muller et al.<sup>18</sup> destacaram que entre os pacientes com diagnóstico confirmado de toxoplasmose congênita, quase 50% apresentou sintomas, sendo as alterações oculares as mais frequentes.

Como limitação do presente estudo ressaltamos o pequeno número de casos confirmados de toxoplasmose congênita, e a quase totalidade de gestantes com avidéz fraca de IgG no momento do parto, o que pode ter interferido no poder estatístico da amostra.

## 5. CONCLUSÃO

Concluimos que a relação menor que 2,0 de IgG anti-*T. gondii* na amostra da mãe compara à da criança, pode contribuir para o diagnóstico durante o acompanhamento dos casos suspeitos de toxoplasmose congênita. Porém, a utilização do teste de avidéz de IgG anti-*T. gondii* como método diagnóstico da toxoplasmose congênita, não se mostrou uma metodologia efetiva para diferenciar as crianças infectadas das não infectadas. São necessários mais estudos, com a inclusão de um número maior de amostras e a análise em amostras

sequenciais da mesma criança para que seja ampliado o conhecimento sobre esse assunto.

## REFERENCIAS

1. Waldorf, KMA; MCADAMSR, M. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction*, v. 146, p. 151-162, 2013.
2. Peyron, F.; Wallon, M.; Kieffer, F.; Graweg, J. Toxoplasmosis. In: Remington & Klein, Wilson & Baker; *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 8th edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, chap. 31, p. 949 - 1042, 2016.
3. Maldonado, YA et al. Current Concepts of Infections of the fetus and Newborn Infant In: Remington, J.S, Klein, J.O et al. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7th ed, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.
4. Torgerson, PR, Mastroiacovo, P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2013. 91:501–508.
5. Brasil, Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde*, 2 ed, Brasília, Ministério da Saúde, 2013.
6. Mcleod, R; Kieffer, F; Sautter, M; Hosten, T; Pelloux, H. Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis?, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v.104, p. 320-344, 2009.
7. Maldonado, YA; Read, JS; AAP, American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics*. 2017;139(2):e20163860.
8. Pomares, C; Montoya, JG. Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. *Journal of Clinical Microbiology*. October, 2016. Volume 54 Number 10: 2448-2454.
9. Nissapatorn, V; Sawangjareon, N. Toxoplasmosis: IgG Avidity and Its Implication in Serodiagnosis, *Trends in Immunolabelled and Related Techniques*, Dr. Eltayb Abuelzein. 2012. (Ed.), ISBN: 978-953- 51-0570-1.
10. Remington, JS; Thulliez, P; Montoya, JG. Recent Developments for Diagnosis of Toxoplasmosis. *J. Clin. Microbiol*. Mar. 2004, p. 941–945.
11. Lago E. G., Bender A.L., Glock L., et al. Comparison of anti-Toxoplasma gondii IgG concentrations at delivery in uninfected newborns and their mothers. *Scientia Medica*. 2004; 14(2):109-200.
12. Fonseca et al. Importância do teste de avidéz IgG na toxoplasmose

- congenita. *Rev Patol Trop* Vol. 45 (1): 42-54. jan.-mar. 2016.
13. Campos, FA. et al. Tratar ou não crianças com toxoplasmose congênita suspeita? Contribuição de um sistema de classificação diagnóstica para decisão. *Rev Med Minas Gerais* 2017; 27 (Supl 3): S16-S24.
14. Buffolano W, Lappalainen M, Hedman L., Ciccimarra F., Del Pezzo M, Rescaldani R, Gargano N, Hedman K. Delayed maturation of IgG avidity in congenital toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2004, 23(11):825-30
15. Reis, MM; Tessaro, MM; D'Azevedo, PA. Toxoplasma-IgM and IgG-avidity in single samples from áreas with a high infection rate can determine the risk of mother-to-child transmission. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* 48(2):93-98, March-April, 2006.
16. Lago, EG; Oliveira, AP; Brender, AL. Presence and duration of anti-Toxoplasma gondii immunoglobulin M in infants with congenital toxoplasmosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90:363-9.
17. Storchilo, HR; et al. Identification of Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of Congenital and Acute Toxoplasmosis. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 223, Issue 11, 1 June 2021, Pages 1965–1972.
18. Mueller, RAS, et al. Congenital Toxoplasmosis: Missed Opportunities for Diagnosis and Prevention. *J of Tropical Pediatrics*, 2020, 00, 1–8.

## 6 CONCLUSÃO

A avaliação da relação da dosagem de IgG anti- *T. gondii* da mãe e da criança se apresentou um bom método e pode contribuir para o diagnóstico e condução dos pacientes com suspeita de toxoplasmose congênita.

Todos os pacientes com toxoplasmose congênita eram sintomáticos e apresentaram IgG anti-*T. gondii* de avidéz fraca; porém a sensibilidade e valor preditivo negativo do teste de avidéz de IgG anti-*T. gondii* para o diagnóstico de toxoplasmose congênita foram baixos.

Não foi possível demonstrar um valor na relação dos índices de avidéz de IgG anti-*T. gondii* entre mãe e criança que defina o diagnóstico de toxoplasmose congênita. Portanto, mais estudos são necessários para avaliar esta metodologia.

## REFERÊNCIAS

- BOYER, K.M., NADIPURAM S.M. Toxoplasmosis. in: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8 ed., Elsevier: Phyladelphia, USA. p. 2208-2223, 2019.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde, 2 ed, Brasília, Ministério da Saúde, 2013.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de Notificação e Investigação: Toxoplasmose gestacional e congênita, 1ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
- CAMPOS, F.A. et al. Tratar ou não crianças com toxoplasmose congênita suspeita? Contribuição de um sistema de classificação diagnóstica para decisão. Revista Medicina Minas Gerais 2017; 27 (Supl 3): S16-S24.
- CAPOBIANGO, J. et al. Evaluation of the Western blotting method for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Jornal de Pediatria (Rio J)*. v. 92, n. 6, p. 616-623, 2016.
- FONSECA, et al. Importância do teste de avidéz IgG na toxoplasmose congênita. *Rev Patol Trop* Vol. 45 (1): 42-54. jan.-mar. 2016.
- GILBERT, R.E. et al. European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PLoS Neglected Tropical Diseases* (2008). 2, e277.
- LAGO, E.G.; OLIVEIRA, A.P.; BRENDER, A.L. Presence and duration of anti-Toxoplasma gondii immunoglobulin M in infants with congenital toxoplasmosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90:363-9.
- MALDONADO, Y.A et al. Current Concepts of Infections of the fetus and Newborn Infant In: Remington, J.S, Klein, J.O et al. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7th ed, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.
- MALDONADO, Y.A, READ, J.S. AAP, American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics*. 2017;139(2):e20163860.
- MCLEOD, R.; KIEFFER, F.; SAUTTER, M.; HOSTEN, T.; PELLOUX, H. Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis?, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v.104, p. 320-344, 2009.
- MITSUKA-BREGANÓ, R., LOPES-MORI, FMR, and NAVARRO, IT., orgs. *Toxoplasmose adquirida na gestação e congênita: vigilância em saúde, diagnóstico, tratamento e condutas* [online]. Londrina: EDUEL, 2010. 62 p. ISBN 978-85-7216-676-8. Available from SciELO Books
- MULLER, R.A.S., et al. Congenital Toxoplasmosis: Missed Opportunities for Diagnosis and Prevention. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2020, 00, 1–8.

NETO, E.C.; RUBIN, R.; SCHULTE, J.; GIUGLIANI, R. Newborn screening for congenital infectious diseases. *Emerging Infectious Diseases* (2004) 10, 1069–1073.

NEVES, David Pereira. Parasitologia humana. *Toxoplasma gondii*. In: MINEO, José Roberto; VITOR, Ricardo Wagner de Almeida. 13<sup>a</sup>. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2016.

NISSAPATORN, V, SAWANGJAREON, N. Toxoplasmosis: IgG Avidity and Its Implication in Serodiagnosis, Trends in Immunolabelled and Related Techniques, Dr. Eltayb Abuelzein. 2012. (Ed.), ISBN: 978-953- 51-0570-1.

PEYRON, F. et al. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens* 2019, 8, 24; doi:10.3390/pathogens8010024.

PEYRON, F.; WALLON, M.; KIEFFER, F.; GRAWEG, J. Toxoplasmosis. In: Remington & Klein, Wilson & Baker; *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 8th edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, chap. 31, p. 949 - 1042, 2016.

POMARES, C, MONTOYA, J.G. Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. *Journal of Clinical Microbiology*. October, 2016. Volume 54 Number 10: 2448-2454.

REIS, M.M.; TESSARO, M.M.; D'AEVEDO, P.A. Toxoplasma-IgM and IgG-avidity in single samples from áreas with a high infection rate can determine the risk of mother-to-child transmission. *Revista Inst. Medicina tropical S. Paulo* 48(2):93-98, March-April, 2006.

STORCHILO, H.R, et al. Identification of Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of Congenital and Acute Toxoplasmosis. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 223, Issue 11, 1 June 2021, Pages 1965–1972.

TAKAHASHI, A.F.S.; BIONI, H.O.; SOUZA, J.M.; TAKIZAWA, M.G.M.H.; PAIVA, J.E. Toxoplasmose congênita na cidade de Cascavel/PR no período de 2002–2016. (2019) *Revista Thêma et Scientia* 9, 260–267.

THE SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) Study Group (2007) Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* (London, England) 369, 115–122.

TORGERSON, P.R, MASTROIACOVO P. 2013. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2013. 91:501–508.

VILLENA, I. et al. Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system. *Euro Surveillance* 15, 19600.

WALDORF, K.M.A; MCADAMSR, M. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction*, v. 146, p. 151-162, 2013.

## APÊNDICES

## APÊNDICE A

Instrumento de coleta de dados:

Dados epidemiológicos	
Nome	
Prontuário	
Sexo	
Data de nascimento	
Idade	
Desfecho	

Dados sorológicos	
IgG mãe	
IgG bebê	
Avidez mãe	
Avidez bebê	
Ascensão de avides	

Dados sorológicos – evolução de IgG	
Data	IgG

Dados sintomas	
USG Crânio	
Tomografia	
Fundo de olho	
Auditiva	
Ascensão de avides	

## APÊNDICE B

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidada para participar, como voluntária, em uma pesquisa. Após ser esclarecida sobre as informações a seguir, no caso de aceitar a fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é da pesquisadora responsável. Em caso de recusa você não será penalizada de forma alguma. INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA: Título do Projeto: Avaliação do teste de avidéz de IgG anti-Toxoplasma gondii como ferramenta para o diagnóstico de toxoplasmose congênita Pesquisadora responsável: Jaqueline Dario Capobiango Telefone para contato (inclusive ligações a cobrar): (043) 3371-2353 Pesquisadora participante: Vanessa Fraga de Almeida A Toxoplasmose é uma doença transmitida pela ingestão de carne crua contaminada ou de alimentos contaminados pelo Toxoplasma gondii. Este protozoário pode causar infecção na gestante com risco de transmissão para o feto. A infecção no feto pode causar sérios problemas com risco de sequelas. Esta pesquisa tem como objetivo avaliar o exame Avidéz de IgG para o diagnóstico da toxoplasmose congênita em crianças cujas mães tiveram toxoplasmose na gestação. Com este exame pretendemos comparar a quantidade e qualidade de anticorpos no seu sangue e no sangue do seu filho(a). Com os resultados deste estudo pretendemos realizar o diagnóstico mais precoce de crianças com toxoplasmose congênita, o que permitirá também o início mais precoce do tratamento. Pois, o tratamento mais precoce das crianças doentes poderá reduzir sequelas neurológicas e visuais, entre outras sequelas possíveis. Por outro lado, para as crianças não infectadas, em que o diagnóstico é excluído com os exames realizados, poderão ter o tratamento suspenso, o que reduz a possibilidade de eventos colaterais, que são inerentes a todos os medicamentos. Além disso, esta pesquisa ajudará no desenvolvimento de novos exames para o diagnóstico de outros pacientes. Portanto, precisamos de uma amostra de 5 ml de sangue seu e de 3 ml de sangue do seu filho(a) para realizar os exames para toxoplasmose. A coleta de sangue não acarretará riscos para você e nem para o seu filho (a), somente o incômodo da picada da agulha e um pequeno risco de hematoma no local da punção, que será resolvido com compressão local e aplicação de gelo no local. Caso sobre sangue desta pesquisa, o mesmo será armazenado adequadamente em Biorrepositório, sob responsabilidade da Profa. Dra. Jaqueline Dario Capobiango, no Setor de Imunologia do Laboratório de

Análises Clínicas do Hospital Universitário de Londrina, da Universidade Estadual de Londrina e poderá ser utilizado em pesquisas futuras sobre Toxoplasmose congênita, com a aprovação do CEP. Neste caso você será contatada novamente para obtermos sua aprovação e assinatura em novo TCLE, caso haja indisponibilidade de comunicação presencial, em função da pandemia de Covid 19 ou outro motivo de força maior que exija o distanciamento social, faremos o contato previamente com você por telefone ou por e-mail para obter a sua aprovação. Os resultados do estudo serão mantidos em sigilo. Você e seu filho receberão o acompanhamento e tratamento necessários. Você tem a liberdade de retirar o consentimento, em qualquer momento, sem prejuízo da continuidade do acompanhamento e do tratamento seu e do seu filho(a). Nome e assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, \_\_\_\_\_ no.

CFF ou RG \_\_\_\_\_, RG do HU: \_\_\_\_\_ Telefone:

\_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_; abaixo assinado, concordo em

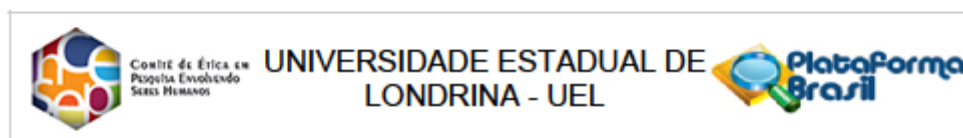
participar do estudo: Avaliação do teste de avidéz de IgG anti-Toxoplasma gondii como ferramenta para o diagnóstico de toxoplasmose congênita, como sujeito. Fui devidamente informada e esclarecida pelas pesquisadoras Jaqueline Dario Capobiango e Vanessa Fraga de Almeida sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de acompanhamento meu e do meu filho(a), nem interrupção de assistência e/ou tratamento. Local \_\_\_\_\_ data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Nome da criança: \_\_\_\_\_ RG do HU da

criança: \_\_\_\_\_ Assinatura do sujeito ou responsável:

\_\_\_\_\_ A presente pesquisa está de acordo com o CEP-UEL (Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos - CEP/UEL), LABESC - Laboratório Escola de Pós-Graduação - sala 14. Campus Universitário - Rodovia Celso Garcia Cid, Km 380 (PR 445), Londrina- Pr - CEP: 86057-970, Telefone: 43-3371-5455, e-mail: cep268@uel.br. Qualquer dúvida você poderá entrar em contato com o CEP no endereço acima.

**ANEXOS**

## ANEXO A



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DO TESTE DE AVIDEZ DE IgG ANTI-TOXOPLASMA GONDII COMO FERRAMENTA PARA O DIAGNÓSTICO DE TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

**Pesquisador:** Jaqueline Dario Capobiango

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 31217020.1.0000.5231

**Instituição Proponente:** CCS - Departamento de Pediatria e Cirurgia Pediátrica

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.228.668

**Apresentação do Projeto:**

O estudo em tela propõe o aprimoramento do diagnóstico e acompanhamento de crianças com toxoplasmose congênita. A infecção congênita por toxoplasmose pode acarretar prejuízos ao feto, parto prematuro ou até mesmo óbito fetal. Um tipo de infecção que pode ser transmitida durante toda a gestação e apresenta elevada incidência global, estimada em mais de 100.000 casos, sendo que no Brasil (somada as demais infecções congênitas) está presente em até 2% de todos os nascimentos. A maioria das crianças infectadas é assintomática no período neonatal, contudo, em pacientes sintomáticos os sinais e sintomas são semelhantes para vários agentes infecciosos: retardo do crescimento intrauterino, hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia, icterícia por hemólise e/ou hepatite, petéquias, microcefalia, hidrocefalia, pneumonite, miocardite, cardiopatia, catarata, glaucoma, coriorretinite, hidropsia não imune; As crianças podem desenvolver sequelas neurológicas, auditivas, visuais e necessitam de atendimento multiprofissional, além do que o diagnóstico e tratamento precoces podem reduzir as sequelas graves. O diagnóstico de toxoplasmose pode ser realizado por teste sorológico com pesquisa de IgG, IgM e Avidéz de IgG, assim como PCR, cultivo em cobaias e exame histopatológico. O padrão ouro utilizado para o diagnóstico da criança infectada é a detecção de IgG anti *T. gondii* após os 12 meses de idade, pois a IgM anti-*T. gondii* apresenta baixa sensibilidade. O teste de Avidéz para IgG, tem sido utilizado para auxiliar no diagnóstico de recém-nascidos com suspeita de infecção. Um teste com baixa avidéz de IgG pode definir o diagnóstico de infecção recente. Porém, a criança apresenta

**Endereço:** LABESC - Sala 14

**Bairro:** Campus Universitário

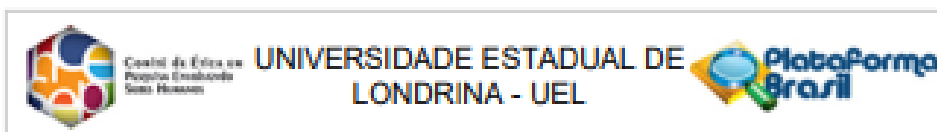
**UF:** PR

**Telefone:** (43)3371-5455

**Município:** LONDRINA

**CEP:** 86.057-970

**E-mail:** cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 4.228.688

anticorpos maternos, que podem interferir no resultado do teste de Avidéz

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

A pesquisadora apresenta assim o objetivo geral:

"Avaliar a diferença entre os índices de Avidéz de IgG anti-T. gondii na criança e na mãe para a definição do diagnóstico de toxoplasmose congênita e os fatores que possam interferir neste resultado."

Os objetivos específicos estão assim descritos:

- Calcular a relação entre os índices de Avidéz de IgG anti-T. gondii nas amostras das crianças e suas respectivas mães.
- Comparar os resultados do teste de Avidéz de IgG anti-T. gondii de criança infectadas com crianças não infectadas.
- Avaliar o teste de Avidéz de IgG anti-T. gondii como mais uma metodologia para o diagnóstico precoce da toxoplasmose congênita.
- Avaliar o impacto do tratamento da gestante e/ou da criança nos resultados do teste de avidéz de IgG anti-T. gondii.
- Correlacionar os resultados do teste de Avidéz de IgG com os sinais e sintomas apresentados pelas crianças infectadas.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

As crianças e mães que coletarem sangue serão orientadas sobre o desconforto da picada da agulha, que pode formar um pequeno hematoma no local, porém com compressão local e se necessário gelo o hematoma se resolverá.

**Benefícios:**

O exame poderá auxiliar o diagnóstico mais precoce da infecção na criança, pois a maioria das crianças infectadas tem IgM anti T. gondii falso negativo

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo transversal e caso controle com amostras de um banco de soros a ser realizado no Ambulatório de Infecções congênitas do Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina. Serão incluídos Crianças atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), com suspeita diagnóstica de toxoplasmose congênita, quando a

<b>Endereço:</b> LABESC - Sala 14	<b>CEP:</b> 86.057-970
<b>Bairro:</b> Campus Universitário	
<b>UF:</b> PR	<b>Município:</b> LONDRINA
<b>Telefone:</b> (43)3371-5455	<b>E-mail:</b> csp268@uel.br



Continuação do Parecer: 4.228.668

mãe apresentou IgG e IgM reagentes para *T. gondii* durante a gestação. Serão analisadas as amostras de soro de 15 pares de mãe criança, cujas crianças são consideradas infectadas (casos) e 15 pares de mãe criança cujas crianças consideradas não infectadas (controles). Serão utilizadas amostras de um banco de soro, do "Programa de Vigilância em Saúde da Toxoplasmose Gestacional e Congênita" "há regulamentação do Banco". Haverá utilização de dados secundários, já que serão coletados dados dos prontuários dos pacientes e das fichas de notificação do SINAN. Para os pacientes que estiverem em seguimento ambulatorial será solicitada autorização para armazenar amostra de sangue para futuros estudos, por meio de TCLE. A pesquisa de anticorpos IgG e IgM anti-*T. gondii* será realizada por meio da técnica de quimioluminescência (Architect®, Abbott Diagnostic, Wiesbaden, Germany). As amostras com resultados de IgG reagente serão submetidas ao teste de avidéz de IgG (Architect®, Abbott Diagnostic, Wiesbaden, Germany). O teste de Avidéz de IgG será realizado nas amostras de soro das mães e das crianças que foram coletadas simultaneamente e armazenadas a -20°C. Os recém nascidos de mães com toxoplasmose suspeita ou confirmada são rotineiramente submetidos à avaliação laboratorial com pesquisa de IgG e IgM anti-*T. gondii*, ultrassonografia transfontanela, fundoscopia, punção lombar, hemograma completo e exames hepáticos. As informações do instrumento de coleta de dados serão armazenadas e analisadas no programa SPSS – versão 20 [A descrição das características das crianças e suas associações com o desfecho serão avaliadas com o teste de Qui-quadrado ou exato de Fisher, quando apropriado, e para a quantificação da associação será calculada a razão de chances (Odds ratio) e o intervalo de confiança de 95%. Para as variáveis contínuas será utilizado o teste de Mann Whitney]

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

A folha de rosto está devidamente preenchida e assinada pela pesquisadora bem como pelo chefe do Departamento de Pediatria do Centro de Ciências da Saúde-UEL. O TCLE está muito bem apresentado com as devidas observações sobre armazenamento de material biológico e uso em futuras pesquisas, contudo afirma que não há risco para os participantes da pesquisa. Foi apresentado um termo de sigilo assinado pela pesquisadora no qual ela se compromete a manter sigilo de informações obtidas neste estudo. O cronograma apresentado mostra início em 22/06/2020 e término em 30 /07/2021. A pesquisadora ainda apresenta um documento denominado "Banco.pdf" no qual afirma que "que me comprometo a seguir todas as recomendações apresentadas na Resolução CEPE/CA n°052/2017 que regulamenta o armazenamento de material biológico humano em biorepositório para finalidade de pesquisa, que coordenarei e que está em avaliação por este Comitê na presente data com o título". A

Endereço: LABESC - Sala 14  
 Bairro: Campus Universitário CEP: 86.057-970  
 UF: PR Município: LONDRINA  
 Telefone: (43)3371-5455 E-mail: cep268@uel.br



Comitê de Ética em  
Pesquisa Envolvendo  
Seres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 4.228.668

pesquisadora afirma que irá acessar um banco existente de soro. (Serão utilizadas amostras de um banco de soro, do "Programa de Vigilância em Saúde da Toxoplasmose Gestacional e Congênita")

**Recomendações:**

Recomendamos que a pesquisadora altere o texto sobre riscos do estudo no TCLE:

DE-

"A coleta de sangue não acarretará riscos para você e nem para o seu filho (a), somente o incômodo da picada da agulha e um pequeno risco de hematoma no local da punção, que será resolvido com compressão local e aplicação de gelo no local."

PARA-

"Há um risco no momento da coleta de sangue, tanto para você quanto para seu filho(a), ou seja, um incômodo da picada da agulha e um pequeno risco de hematoma no local da punção, que será resolvido com compressão local e aplicação de gelo."

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

Aprovado

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Prezado(a) Pesquisador(a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade apresentá-lo aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Ressaltamos, para início da pesquisa, as seguintes atribuições do pesquisador, conforme Resolução CNS 466/2012 e 510/2016:

A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais, cabendo-lhe:

- conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido;
- apresentar dados solicitados pelo sistema CEP/CONEP a qualquer momento;
- desenvolver o projeto conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção;
- elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa;

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-070

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Centro de Ética em  
Pesquisa Envolvendo  
Seres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 4.228.668

- encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores e pessoal técnico integrante do projeto;
- justificar fundamentadamente, perante o sistema CEP/CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Coordenação CEP/UEL.

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1509554.pdf	02/08/2020 21:37:33		Aceito
Outros	SIGILO.pdf	02/08/2020 21:35:00	Jaqueline Dario Capobianco	Aceito
Outros	Resposta.pdf	02/08/2020 21:31:23	Jaqueline Dario Capobianco	Aceito
Outros	BIORREPOSITORIO.pdf	02/08/2020 21:30:18	Jaqueline Dario Capobianco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	02/08/2020 21:27:18	Jaqueline Dario Capobianco	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	02/08/2020 21:26:24	Jaqueline Dario Capobianco	Aceito
Folha de Rosto	ROSTO.pdf	02/08/2020 21:19:11	Jaqueline Dario Capobianco	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	HU.pdf	20/06/2020 22:24:40	Jaqueline Dario Capobianco	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

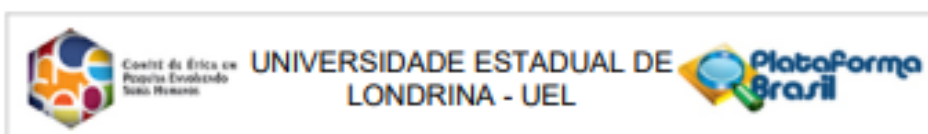
CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 4.228.668

LONDRINA, 21 de Agosto de 2020

---

**Assinado por:**  
**Adriana Lourenço Soares Russo**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** LADESC - Sala 14  
**Bairro:** Campus Universitário  
**UF:** PR      **Município:** LONDRINA      **CEP:** 86.057-970  
**Telefone:** (43)3371-5455      **E-mail:** cap266@uel.br

Página 02 de 02