

Achados clínicos e sorológicos de crianças acompanhadas por risco de toxoplasmose congênita

Clinical and serological findings of children followed by risk of congenital toxoplasmosis

Júlio Augusto Gurgel Alves^{1,2}. Carla Gurgel Camurça³. Juliana Oliveira Gurgel². Bruno Pinheiro Aquino⁴. Lohanna Valeska de Sousa Tavares⁴.

1 Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Centro Universitário Christus (Unichristus), Fortaleza, Ceará, Brasil. 4 Hospital São José de Doenças Infecciosas, Fortaleza, Ceará, Brasil.

RESUMO

Objetivo: o objetivo deste estudo é estimar a prevalência de transmissão vertical da toxoplasmose baseado nos anticorpos IgG e IgM em uma população selecionada de crianças que nasceram em risco de toxoplasmose congênita. **Metodologia:** foi realizado um estudo observacional e transversal a partir da análise dos prontuários de crianças nascidas de uma gestação com risco de transmissão vertical (TV) de toxoplasmose que foram acompanhadas em um ambulatório público de infectologia pediátrica do Ceará em 2018. O risco de transmissão vertical de toxoplasmose foi confirmado se IgM do recém-nascido estava positivo. **Resultado:** das 51 crianças, cinco (9,80%) apresentaram confirmação sorológica de TV para toxoplasmose. Os testes sorológicos apresentaram valores mais elevados no grupo de TV. Estas crianças com transmissão vertical confirmada não apresentaram a tríade clássica e nasceram saudáveis em 60% dos casos. **Conclusão:** observou-se com este estudo que para cada caso confirmado, no pós-parto, de transmissão vertical de toxoplasmose, outros nove casos falso-positivos foram notificados, seguidos e investigados durante um ano. Recomenda-se, portanto, que melhores abordagens sorológicas maternas sejam implementadas durante o pré-natal.

Palavras-chave: Toxoplasmose congênita. Prevalência. Cuidado Pré-Natal.

ABSTRACT

Objective: The objective of this study is to estimate the prevalence of vertical transmission of toxoplasmosis based on IgG, IgM antibodies in a selected population of children that was born with risk to congenital toxoplasmosis. **Methodology:** An observational and transversal study was carried out among children who were born from a pregnancy with risk of vertical transmission (TV) and were being followed up on an outpatient service public of pediatric infectology of Ceará in 2018. The risk of vertical transmission of toxoplasmosis was confirmed if IgM was positive. **Results:** Of the 51 children, five (9.80%) presented TV serological confirmation for toxoplasmosis during follow-up. Serological tests showed higher values in the TV group. These children with confirmed vertical transmission did not have the classic triad and were born healthy in 60% of cases. **Conclusion:** It was observed with this study that for each confirmed case, in the postpartum period, of vertical transmission of toxoplasmosis, another nine false-positive cases were reported, followed and investigated for one year. It is recommended, therefore, that better maternal serological approaches be implemented during prenatal care.

Keywords: Congenital toxoplasmosis. Prevalence. Prenatal care.

Autor correspondente: Júlio Augusto Gurgel Alves, Rua Doutor Ratisbona, 171, Bairro de Fátima, Fortaleza, Ceará. CEP: 60411-220. Telefone: +55 85 3093-6113. E-mail: juliogurgel1966@gmail.com

Conflito de interesses: Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 28 Abr 2020; Revisado em: 24 Jan 2021; Aceito em: 26 Jan 2021.

INTRODUÇÃO

Toxoplasma gondii é um dos parasitas mais comuns em todo o mundo. A transmissão desse protozoário ocorre horizontalmente através da ingestão de refeições ou água contaminadas e verticalmente, da mãe para o concepto. A infecção por toxoplasmose durante a gravidez pode causar infecção congênita, e nos conceptos afetados pode apresentar um amplo espectro de manifestações clínicas, como a tríade clássica (hidrocefalia, coriorretinite e calcificações intracranianas), aborto, morte fetal, baixo peso ao nascer, cegueira, perda auditiva, deficiências cognitivas graves e hidropsia. A toxoplasmose congênita (TC) em humanos depende do período em que a infecção materna ocorre, ou seja, se precoce, a transmissão vertical é de baixa probabilidade, mas causa graves danos, incluindo abortos e natimortos. Nas últimas semanas, a taxa de transmissão vertical (TV) aumenta para mais de 70%, mas a doença fetal é clinicamente ausente ou menos grave; assim, a maioria dos neonatos com TC nasce assintomática. No entanto, essas infecções podem causar sequelas oculares ou do sistema nervoso central mais tarde na vida.^{1,2}

A prevalência de anticorpos específicos nas gestantes varia entre 10% e 75% em diferentes países. A prevalência de toxoplasmose congênita (TC) depende da região geográfica, de menos de 1:10.000 nascidos vivos nos Estados Unidos da América até 1:1.000 nascidos vivos nos países da América Latina. A ocorrência de TC sintomática varia de 0,15 casos por 10.000 nascidos vivos na Inglaterra e na Irlanda e 0,34 casos por 10.000 nascidos vivos na França. A prevalência média de toxoplasmose congênita em diferentes regiões do Brasil variou de 1 a 6 casos por 10.000 nascidos vivos.³⁻⁸

O objetivo deste estudo é quantificar a transmissão vertical da toxoplasmose baseado na sorologia pós-parto de uma amostra de crianças que nasceram em risco para toxoplasmose congênita.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo transversal, observacional, de janeiro a dezembro de 2018, coletando dados de prontuários de crianças acompanhadas pelo risco de toxoplasmose congênita no ambulatório de infecto-pediatria do Hospital São José de Doenças Infectocontagiosas (HSJ), da Secretaria de Saúde do Governo do Estado do Ceará; em Fortaleza/CE. Foram incluídos cinquenta e um prontuários eletrônicos de crianças com risco de infecção por transmissão vertical, ou seja, daquelas nascidas de mães com IgM positivo para toxoplasmose no pré-natal, independente se houve ou não tratamento medicamentoso materno. Foram critérios de exclusão: filhos de mães com imunodeficiência (filhos de pacientes HIV soropositivas) e os casos em que os dados dos recém-nascidos estavam indisponíveis em prontuário.

Foram estabelecidos os casos confirmatórios de toxoplasmose congênita (TC) quando havia a presença de anticorpo IGM para *Toxoplasma gondii* em qualquer concentração acima do ponto de corte de 0,6 Ui/ml pela quimioluminescência, após o quinto dia de nascimento e a manutenção de níveis elevados ou o

aumento de IgG por mais de três meses, apesar de ausência de manifestações clínicas da doença. Outro marcador de infecção aguda, o IgA, não foi encontrado nos casos estudados.

Para análise estatística, foram utilizados os programas Microsoft Office Excel® 2007 e STATA 2011. Os testes Qui quadrado de associação e exato de Fisher foram utilizados com um nível de significância de 50%.

Esta pesquisa foi conduzida após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São José de Doenças Infeciosas, cujo número do parecer foi 2.911.787.

RESULTADOS

Durante o ano de 2018, cinquenta e uma crianças foram acompanhadas após o nascimento no HSJ devido a suspeita de transmissão vertical para toxoplasmose. O acompanhamento ambulatorial destas crianças ocorreu devido às sorologias maternas alteradas e detectadas no pré-natal. Em geral, as crianças nasceram no curso de 38 semanas \pm 1,5 semanas (36-41,5 semanas), a mediana dos pesos ao nascimento foi de 2952 gramas (variando: 2225 – 3352 gramas). Na metade dos casos estudados, houve registro da medicação antiparasitária utilizada pela mãe durante o pré-natal, sendo a espiramicina a droga mais utilizada. A espiramicina foi utilizada em onze gestantes, enquanto o esquema tríplice (espiramicina, sulfadiazina e ácido fólico) em apenas cinco casos e houve dez pacientes que não tomaram qualquer medicação por intolerância ou dificuldade em conseguir a medicação.

Das 51 crianças, cinco casos (9,80%) apresentaram confirmação sorológica de transmissão vertical para toxoplasmose (grupo 1). O peso destes cinco fetos foi semelhante ao peso dos fetos que não foram acometidos de transmissão vertical. O teste sorológico para IgM foi positivo em quatro crianças logo no primeiro mês após o nascimento e os valores desta imunoglobulina foram decaindo no decorrer do acompanhamento. Destes quatro casos, metade apresentou elevação da imunoglobulina IgG do primeiro ao terceiro mês de vida e a outra metade houve uma discreta diminuição. No quinto caso, o valor de IgM apareceu no terceiro mês de nascido, e neste caso, enquanto o IgM diminuía, os valores de IgG apresentou uma ascensão sequencial. Os valores de IgG foram muito mais elevados no grupo de crianças que tiveram TC confirmada (Tabela 1).

Em três casos (5,8%), os valores de IgM que ficaram na zona cinza (entre 0,5 e 0,6 Ui/ml) evoluíram clinicamente de forma semelhante às crianças que não confirmaram a TC (grupo 2) e receberam alta ambulatorial em menor tempo de acompanhamento. A média dos valores de IgG destas crianças foi de 132 ± 25 Ui/ml, semelhante a das crianças que não evoluíram com TC ($p=0,78$). Observou-se também que os valores da segunda dosagem de IgG em 22 crianças do grupo 2 foi em média de $61,0 \pm 26,4$ Ui/ml, significativamente menores do que $238,0 \pm 49,7$ Ui/ml, encontrados nas cinco crianças do grupo 1 ($p=0,02$) (Tabela 1).

Observou-se que 39 (76,47%) crianças deste estudo, no período de acompanhamento no ambulatório de infecto-pediatria, foram medicadas com o esquema tríplice (Pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico). O tempo médio de tratamento foi significativamente maior nas crianças do grupo 1 quando comparado ao tempo médio das do grupo 2 (315 ± 45 dias x 125 ± 20 dias) ($p= 0,00$). Foram detectadas alterações

neurológicas em quatro crianças, duas com microcefalia e duas com distúrbios da deglutição (engasgos frequentes). Um dos casos de microcefalia pertencia ao grupo 1. Portanto, o achado de alterações neurológicas no grupo 1 foi de 40% (Tabela 2). Os outros três casos pertenciam ao grupo 2, contabilizando uma incidência de 4,3%. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p= 0,00$).

Tabela 1. Resultados dos testes sorológicos realizados no primeiro mês (1º IgM e 1º IgG) e depois do quarto mês pós-parto (2º IgM e 2º IgG) nas crianças com toxoplasmose congênita confirmada e nas que não desenvolveram.

Dados das crianças	Grupo 1	Nº casos (%)	Grupo 2	Nº casos (%)	p
	TC confirmada	5 (100 %)	TC não confirmada	46 (100%)	-
1º IgM (Ui/ml)	34,8±31,3	4 (80,0%)	0,09±0,0	35 (76,0%)	0,00
1º IgG (Ui/ml)	301,5±120,8	4 (80,0%)	106,1±23	38 (82,6%)	0,06
2º IgM (Ui/ml)	15,0±12,1	4 (80,0%)	0,23±0,14	20 (43,4%)	0,00
2º IgG (Ui/ml)	238,0±49,7	5 (100,0%)	61,0±26,4	22 (46,8%)	0,00
3º IgM (Ui/ml)	0,6±0,6	5 (100,0%)	0,02±0,0	20 (43,4%)	0,05
3º IgG (Ui/ml)	215,0±109,1	5 (100,0%)	29,5±14,2	16 (34,7%)	0,00

Obs.: TC= toxoplasmose congênita; teste *t* de student.

Tabela 2. Distribuição dos achados clínicos e ultrassonográficos em crianças acompanhadas por suspeita de toxoplasmose congênita. Grupo 1- TC confirmada e grupo 2 – TC não confirmada.

	Grupo 1		Grupo 2		P
	TC presente	N (%)	TC ausente	N (%)	
Ig parto (semanas)	39,8 ± 0,8	3 (60%)	38,4 ± 0,3	15 (32,6)	0,17
Peso RN (gramas)	3100 ± 176	3 (60%)	2049 ± 498	11 (23,9)	0,11
Seguimento (dias)	315 +- 90	4 (80%)	131 +- 28	22 (47,8)	0,01
Alta ambulatorial (%)	0,0	5 (100%)	20,0	33 (71,7)	0,02
Neurológicos (%)	40,0	5 (100%)	4,3	46(100)	0,00
USTF anormal (%)	25 ,0	4 (80%)	17, 6	17 (36,9)	0,20

Obs.: N – quantidade de casos (porcentagem em relação ao total do grupo) avaliados para o parâmetro dentro de cada grupo. Obs2: USTF - ultrassonografia transfontanelar.

DISCUSSÃO

Baseado em exames sorológicos, a prevalência média de toxoplasmose congênita em diferentes regiões do Brasil varia de 0,1 a 0,6%. Em outro estudo realizado em Fortaleza, capital do estado do Ceará, em 2005, a prevalência de infecção ativa para o *T. gondii* nas mulheres grávidas foi de 0,5%. Esta prevalência pode ser menor, pois a transmissão vertical não se confirmou em quase 90% dos casos das crianças seguidas no nosso estudo.

No nosso estudo, das 51 crianças acompanhadas durante um ano, apenas cinco casos (9,8%) apresentaram IgM positivo nos primeiros três meses após o parto. Estas crianças com transmissão vertical confirmada não apresentaram a tríade

clássica e nasceram saudáveis em 60% dos casos. Uma das crianças apresentou distúrbios neuro-psicomotor até um ano de idade e outra criança nasceu com microcefalia e microcalcificações cerebrais. Entretanto, como foi um estudo retrospectivo observacional com crianças que chegaram ao terceiro trimestre de gestação, não sabemos quantos casos evoluíram com óbito fetal ou abortamentos.⁹⁻¹¹

O diagnóstico de toxoplasmose congênita em um recém-nascido apresenta muitas dificuldades devido à transferência materno-fetal de anticorpos IgG, baixa sensibilidade de testes sorológicos as custas de IgM e a indisponibilidade de kits de detecção a partir de IgA específico para *T. Gondii*, o que poderia melhorar o diagnóstico definitivo.^{9,10,12;13}

Como a sorologia materna foi a principal indicação de seguimento das crianças no serviço de infecto-pediatria e a grande porcentagem (90,2%) das crianças acompanhadas pelo ambulatório de infecto-pediatria não confirmaram a TV, este achado sugere que a metodologia de rastreamento durante o pré-natal supradiagnóstica a TC ou a infecção materna foi tratada satisfatoriamente e em tempo hábil para evitar a transmissão vertical. Como apenas cinco (9,8%) utilizaram o esquema tríplice e onze (21,5%) utilizaram esquema tríplice e espiramicina, respectivamente, e dificilmente dentro do período recomendado de três semanas iniciais após a infecção, já que eram infecções maternas assintomáticas, não deve ter sido o tratamento o responsável por este resultado de baixa transmissão vertical.

Observou-se com este estudo que para cada caso confirmado, no pós-parto, de transmissão vertical de toxoplasmose, outros nove casos falso-positivos foram notificados, seguidos, investigados e tratados durante um ano. Pode ter havido uma falha na realização ou na interpretação dos exames maternos na época do pré-natal ou a dificuldade de realizar o teste de avidéz antes das 16 semanas, dificultando a exclusão dos casos de infecção crônica materna quando persistia valor de IgM residual.

Observou-se que um caso de microcefalia (20%) entre os cinco casos de TC confirmada. A ultrassonografia transfontanelar mostrou ventriculomegalia e microcalcificações cerebrais. Os anticorpos desta criança, IgM e o IgG, logo após o nascimento, apresentaram valores de 7,2 e 650,0 mUI/ml, respectivamente. O valor de IgM não estava muito alto, o que pode sugerir que a infecção aguda foi mais distante do momento do parto, ou seja, mais próximo do início da gestação.

REFERÊNCIAS

- Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 6. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 947-1091.
- Fonseca ZC, Rodrigues IM, Melo NC, Avelar JB, Castro AM, Avelino MM. IgG avidity test in congenital toxoplasmosis diagnoses in newborns. *Pathogens*. 2017;18;6(2):26.
- Villena I, Ancelle T, Delmas C, Garcia P, Brezin AP, Thulliez P, et al. Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system. *Euro Surveill*. 2010;15:19600.
- Varella IS, Canti IC, Santos BR, Coppini AZ, Argondizzo LC, Tonin C, et al. Prevalence of acute toxoplasmosis infection among 41,112 pregnant women and the mother-to-child transmission rate in a public hospital in South Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104:383-8.
- Prusa AR, Kasper DC, Pollak A, Gleiss A, Waldhoer T, Hayde M. The Austrian toxoplasmosis register, 1992-2008. *Clin Infect Dis*. 2015;60:e4-10.
- Stagni L, Romano MA, Romano A, Magli A, Briganti F, Del Pezzo MA, et al. Prenatal screening for congenital toxoplasmosis in Campania: preliminary report on activities and results. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104:374-7.
- Gilbert R, Tan HK, Cliffe S, Guy E, Stanford M. Symptomatic toxoplasma infection due to congenital and postnatally acquired infection. *Arch Dis Child*. 2006;91:495-8.
- Lebech M, Andersen O, Christensen NC, Hertel J, Nielsen HE, Peitersen B, et al. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group. *Lancet*. 1999;353:1834-7.
- Bichara CN, Canto GA, Tostes CL, Freitas JJ, Carmo EL, Póvoa MM, et al. Incidence of congenital toxoplasmosis in the City of Belém, State of Pará, Northern Brazil, determined by a neonatal screening program: preliminary results. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45:122-4.
- Dubey JP, Lago EG, Gennar SM, Su C, Jones JL. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. *Parasitology*. 2012;139:1375-424
- Sroka S, Bartelheimer N, Winter A, Heukelbach J, Ariza L,

As manifestações neurológicas podem estar presentes ao nascimento ou aparecer até um ano de vida e o acometimento ocular é o achado mais frequentes nestas crianças. O espectro de alterações inclui: calcificações cerebrais, microcefalia, hidrocefalia e convulsões. A hidrocefalia geralmente é progressiva, por isso a importância do monitoramento do crescimento cefálico durante um período prolongado após o nascimento. As crianças com TC confirmadas, do grupo 1, realmente foram monitoradas por mais tempo no ambulatório em comparação ao grupo 2, em que a TC não se confirmou.

O resultado negativo de IgM no primeiro exame pós-natal foi o que determinou que as crianças não apresentaram a transmissão vertical e este dado antecipa a alta ambulatorial, gerando um menor tempo de acompanhamento. Houve um caso em que o IgM positivou depois de 4 meses do nascimento, possibilitando a hipótese da contaminação ter acontecido no período neonatal.

Por ser um estudo observacional e transversal, dados importantes não foram possíveis de serem obtidos por falta de registro nos prontuários, o que gerou escassez de informações sobre os dados sorológicos maternos (IgG e IgM) e sobre a possibilidade de outras infecções congênicas associadas ou descartadas. Entretanto, como destaque deste trabalho, houve a observação de que a maioria das crianças em acompanhamento para o risco de transmissão vertical não se confirmou, talvez porque a infecção aguda materna não tenha sido bem documentada na assistência pré-natal. Este seguimento ambulatorial pediátrico gera ansiedade e sofrimento para as crianças e familiares, além de gastos desnecessários da verba pública da saúde. Recomenda-se, portanto, que melhores abordagens sorológicas maternas sejam implementadas durante o pré-natal.

Ribeiro H, et al. Prevalence and risk factors for toxoplasmosis among pregnant women in Fortaleza, Northeastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;83(3):528-33

12. Lago EG, Carvalho RL, Jungblut R, Silva VB, Fiori RM. Screening for *Toxoplasma gondii* antibodies in 2,513 consecutive

parturient women and evaluation of newborn infants at risk for congenital toxoplasmosis. *Sci Med.* 2009;19:27-34.

13. Costa FF, Gondim AP, Lima MB, Braga JU, Vieira LJ, Araujo MA. Preventive behavior for toxoplasmosis in pregnant adolescents in the state of Ceara, Brazil. *BMC Public Health.* 2012;12:73.

Como citar:

Alves JA, Camurça CC, Gurgel JO, Aquino BP, Tavares LV. Achados clínicos e sorológicos de crianças acompanhadas por risco de toxoplasmose congênita. *Rev Med UFC.* 2021;61(1):1-5.